

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Activelle 1 mg/0,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

1 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata) i 0,5 mg noretisteronacetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 37,0 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm. Na tabletama je na jednoj strani utisnuto NOVO 288, a na drugoj Apis bik.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi u kojih je proteklo više od 1 godine od zadnje menstruacije.

Sprječavanje osteoporoze u žena u postmenopauzi s visokim rizikom od budućih prijeloma kostiju koje ne podnose druge lijekove odobrene za sprječavanje osteoporoze ili su oni kontraindicirani.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina ograničeno je.

4.2 Doziranje i način primjene

Activelle je kontinuirano kombinirani lijek za HNL namijenjen ženama koje imaju maternicu.

Svakog dana se peroralno mora uzeti jedna tableta, po mogućnosti u isto vrijeme, bez prekida.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze mora se uzimati najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti također dio 4.4).

Prelazak na višu dozu kombiniranog lijeka može biti indiciran ako je odgovor nakon 3 mjeseca nedostatan za zadovoljavajuće ublažavanje simptoma.

U žena s amenorejom koje ne uzimaju HNL ili u žena koje prelaze s drugog kontinuirano kombiniranog HNL-a, terapija lijekom Activelle može se započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze sa sekvencijalnog HNL-a, liječenje se mora započeti odmah nakon završetka prijelomnog krvarenja.

Ako bolesnica zaboravi uzeti tabletu, mora je uzeti što je moguće prije unutar sljedećih 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati tableta se mora baciti. Izostanak uzimanja doze može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnog krvarenja i točkastog krvarenja.

4.3 Kontraindikacije

- rak dojke - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njega
- zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (primjerice deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina (vidjeti dio 4.4))
- aktivna ili prijašnja arterijska tromboembolijska bolest (primjerice angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu
- poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari
- porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, HNL se smije započeti samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima najmanje jedanput na godinu mora se pažljivo procijeniti rizike i koristi terapije, a HNL se smije nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze ograničeni su. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego za starije žene.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Liječnički pregled (uključujući pregled zdjelčnih organa te pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Ženama se mora savjetovati o kojim promjenama na dojkama moraju obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti 'Rak dojke' dolje). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, moraju se provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenim kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Mora se voditi računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Activelle, a to se osobito odnosi na:

- leiomiom (fibroidi maternice) ili endometriozi
- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti dolje)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu, primjerice srodstvo prvoga stupnja za rak dojke
- hipertenziju
- poremećaje jetre (primjerice, adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski lupus eritematodes

- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsiju
- astmu
- otoskleroza.

Razlozi za trenutni prekid liječenja

Terapija se mora prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- znatan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s očuvanom maternicom, dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju same estrogene je 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan više od 10 godina.

Cikličko dodavanje progestagena tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28 dana ciklusa ili kontinuirano liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, u žena u kojih nije učinjena histerektomija, sprječava povećani rizik povezan s HNL-om sa samim estrogenom.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje mogu nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probojno krvarenje ili točkasto krvarenje nastavi nakon prvih mjeseci liječenja, pojavi nakon stanovitog razdoblja liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, mora se ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključila zloćudna bolest endometrija.

Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen ili HNL sa samim estrogenom, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje, *Women's Health Initiative study* (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja, dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju HNL s kombinacijom estrogen-progestagen, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1 - 4) godine (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih terapija (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini uzimanja HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijским stanjima imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost (ITM >30 kg/m²), trudnoću/razdoblje nakon porođaja, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE.

Kao u svih bolesnika nakon operacije, treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije ponovno početi sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao trombozu u mlađoj dobi, može se ponuditi probir nakon pomnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (samo dio trombofilijских poremećaja utvrđuje se probirom).

Ako je identificiran trombofilijский poremećaj uz trombozu u članova obitelji ili je poremećaj težak (primjerice deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindicirano.

U žena koje već primaju kroničnu terapiju antikoagulansima potrebna je pomna procjena koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka liječenja, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (primjerice, bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Koronarna arterijska bolest (KAB)

Nema dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju KAB, a koje su primale HNL s kombinacijom estrogen-progestagen ili samim estrogenom.

Relativni rizik za KAB tijekom uzimanja HNL-a s kombinacijom estrogen-progestagen blago je povišen. Budući da je osnovni apsolutni rizik za KAB snažno ovisan o dobi, broj dodatnih slučajeva KAB-i zbog uzimanja estrogena-progestagena jako je malen u zdravih žena koje su blizu menopauze, no povećat će se s odmaklom dobi.

Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogen-progestagen i samim estrogenom povezano je s do 1,5 puta većim porastom rizika od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s godinama ni s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonske nadomjesne terapije, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi što je dovelo do pankreatitisa.

Exogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u krvotoku izmjerenih kao jod vezan za proteine (PBI), razina T4 (izmjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razina T3 (izmjenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida, odnosno spolnih steroida u krvotoku. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-I-antitripsin i ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina.

Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirovom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirovom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

Activelle tablete sadrže laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam estrogena i progestagena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, osobito enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (primjerice fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivni (primjerice rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena i progestagena.

Klinički, pojačani metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost jetrenih mikrosomnih enzima za metaboliziranje lijekova, primjerice ketokonazol, mogu povisiti razine djelatnih tvari lijeka Activelle u krvotoku.

Istodobna primjena ciklosporina i lijeka Activelle može uzrokovati povišene razine ciklosporina, kreatinina i transaminaza u krvi zbog smanjenog metabolizma ciklosporina u jetri.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Activelle nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja lijekom Activelle, liječenje se mora smjesta prekinuti. Klinički, podaci na ograničenom broju izloženih trudnoća ukazuju na štetne učinke noretisterona na fetus. U dozama višim od onih koje se normalno primjenjuju u lijekovima za oralnu kontracepciju i HNL zapažena je maskulinizacija ženskih fetusa.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa kombinacijama estrogena i progestagena nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

Dojenje

Activelle nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Activelle nema poznatog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Kliničko iskustvo

Najčešće prijavljivi štetni događaji u kliničkim ispitivanjima s lijekom Activelle bili su vaginalno krvarenje i bolnost/osjetljivost dojki, a prijavljeni su u približno 10% do 20% bolesnica. Vaginalno krvarenje obično je nastupilo u prvim mjesecima liječenja. Bolnost dojki obično je nestala nakon nekoliko mjeseci liječenja. U tablici dolje prikazani su svi štetni događaji iz randomiziranih kliničkih ispitivanja koji su zapaženi s većom učestalošću u bolesnica liječenih lijekom Activelle u usporedbi s placebo, a koji su prema ukupnoj procjeni moguće povezani s liječenjem.

Klasifikacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
----------------------	-------------------	--------------	--------------------	----------------

organskih sustava	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$; $< 1/10$	$\geq 1/1000$; $< 1/100$	$\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$
Infekcije i infestacije		Genitalna kandidijaza ili vaginitis, vidjeti i 'Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki'		
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, vidjeti i 'Poremećaji kože i potkožnog tkiva'	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Zadržavanje tekućine, vidjeti i 'Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene'		
Psijatrijski poremećaji		Depresija ili pogoršanje depresije	Nervoza	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, migrena ili pogoršanje migrene		
Krvožilni poremećaji			Površinski tromboflebitis	Duboka venska tromboembolija Plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina	Bol u abdomenu, distenzija abdomena ili nelagoda u abdomenu Flatulencija ili nadutost	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Alopecija, hirsutizam ili akne Svrbež ili urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bolovi u leđima	Grčevi u nogama	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bolnost ili osjetljivost dojki Vaginalno krvarenje	Edem dojki ili povećanje dojki Pogoršanje fibroida maternice ili ponovna pojava fibroida maternice ili fibroidi maternice		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem	Neučinkovitost lijeka	
Pretrage		Povećanje tjelesne težine		

Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz prethodno navedene nuspojave, dolje navedene nuspojave prijavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da je njihova povezanost s lijekom Activelle moguća. Stopa prijavljivanja ovih spontanih nuspojava vrlo je rijetka (<1/10 000, učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)). Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište povezana su s nižom stopom prijavljivanja nuspojava, osobito kad se radi o manje značajnim i dobro poznatim nuspojavama pa u tom svjetlu treba tumačiti i ovdje prikazanu učestalost:

- dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe): rak endometrija
- poremećaji imunološkog sustava: generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija/šok)
- psihijatrijski poremećaji: nesanica, anksioznost, smanjen libido, povećan libido
- poremećaji živčanog sustava: omaglica, moždani udar
- poremećaji oka: smetnje vida
- srčani poremećaji: infarkt miokarda
- krvožilni poremećaji: pogoršanje hipertenzije
- poremećaji probavnog sustava: dispepsija, povraćanje
- poremećaji jetre i žuči: bolest žučnog mjehura, kolelitijaza, pogoršanje kolelitijaze, ponovna pojava kolelitijaze
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: seboreja, osip, angioneurotski edem
- poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus
- pretrage: smanjenje tjelesne težine, povećanje krvnog tlaka.

Ostale nuspojave prijavljene uz estrogensko/progestagensko liječenje:

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija, kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon 65. godine (vidjeti dio 4.4).

Rizik od raka dojke

U žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen dulje od 5 godina prijavljen je do 2 puta veći rizik od raka dojke.

Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je od onoga u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.

Stupanj rizika ovisi o trajanju liječenja (vidjeti dio 4.4).

U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja (WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja:

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene u žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50 - 54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 5 godina
samo estrogenski HNL			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL			
50	13,3	1,6	8,0

* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
samo estrogenski HNL			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL			
50	26,6	1,8	20,8

* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

WHI ispitivanja u SAD-u - dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
KKE sami estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
KKE+MPA estrogen-progestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

*WHI ispitivanje u žena bez maternice, koje nije pokazalo povećani rizik od raka dojke.

** Kada je analiza ograničena na žene koje prije ispitivanja nisu uzimale HNL nije bilo očitog povećanja rizika tijekom prvih 5 godina liječenja. Nakon 5 godina, rizik je bio veći nego u žena koje nisu koristile HNL.

Rizik od raka endometrija

Rizik od raka endometrija je otprilike 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL.

U žena s maternicom primjena HNL-a sa samim estrogenom se ne preporučuje jer povećava rizik raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju liječenja samim estrogenom i dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima variralo je između 5 i 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom tijekom najmanje 12 dana ciklusa može se spriječiti taj povećani rizik. U ispitivanju Million Women Study, primjenom kombiniranog HNL-a (kontinuiranog ili sekvencijalnog) tijekom 5 godina, nije se povećao rizik raka endometrija (omjer rizika od 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika

Uporaba hormonske nadomjesne terapije (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4.). Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) (RR 1,43, 95 %CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati WHI ispitivanja prikazani su niže:

WHI ispitivanja - dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
Sami peroralni estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroralna kombinacija estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Ispitivanje u žena bez maternice

Rizik od koronarne arterijske bolesti

Rizik od koronarne arterijske bolesti lagano je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a nakon dobi od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena samo estrogenske i estrogeno-progestagenske terapije povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uzimanja HNL-a.

Ovaj relativni rizik nije ovisan o dobi ili trajanju terapije, ali osnovni rizik snažno ovisi o dobi. Ukupan rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4).

WHI ispitivanja kombinacija - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje se može očitovati mučninom i povraćanjem. Liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogene, fiksne kombinacije. ATK oznaka: G03FA01.

Mehanizam djelovanja

Estradiol: djelatna tvar, sintetski 17 β -estradiol kemijski je i biološki jednak endogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak stvaranja estrogena u žena u postmenopauzi i ublažava simptome menopauze.

Estrogeni sprječavaju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovariektomije.

Noretisteronacetat: sintetski progestagen koji djeluje na sličan način kao i progesteron, prirodni ženski spolni hormon. Kako estrogeni potiču rast endometrija, liječenje samim estrogenima povećava rizik hiperplazije endometrija i raka. U žena u kojih nije učinjena histerektomija dodavanje progestagena smanjuje estrogenom izazvani rizik od hiperplazije endometrija.

Farmakodinamički učinci

Primjena lijeka Activelle u kliničkim ispitivanjima pokazuje da dodatak noretisteronacetata povećava ublažavajući učinak 17 β -estradiola na vazomotorne simptome.

Ublažavanje simptoma menopauze postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Activelle je lijek za kontinuirano-kombinirano HNL kojim se izbjegava redovito prijelomno krvarenje povezano s primjenom cikličkog ili sekvencijalnog HNL-a. Amenoreja (izostanak krvarenja ili točkastog krvarenja) javilo se u 90% žena tijekom 9-12 mjeseci liječenja. Tijekom prva 3 mjeseca liječenja krvarenje i/ili točkasto krvarenje uočeno je u 27% žena, a tijekom 10-12 mjeseci liječenja u 10% žena.

Nedostatak estrogena u menopauzi povezan je s povećanom pregradnjom kostiju i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisi o dozi. Čini se da je zaštita učinkovita tako dugo dok se provodi liječenje. Nakon prestanka uzimanja HNL-a koštana masa se gubi po stopi sličnoj onoj u žena koje ne uzimaju ove lijekove.

Dokazi iz ispitivanja WHI i metaanaliza ispitivanja pokazuju kako trenutna primjena HNL-a, sa samim estrogenom ili u kombinaciji s progestagenom, u pretežno zdravih žena, smanjuje rizik prijeloma kuka, kralježnice i drugih osteoporotskih prijeloma. HNL također može spriječiti prijelome u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili s utvrđenom osteoporozom, no dokazi za to su ograničeni.

Učinci lijeka Activelle na mineralnu gustoću kostiju ispitivani su u dva dvogodišnja, randomizirana dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u žena u postmenopauzi (n=327 u jednom ispitivanju, uključujući 47 žena na Activelle tabletama i 48 na Kliogest tabletama (2 mg estradiola i 1 mg noretisteronacetata) te n=135 u drugom ispitivanju, uključujući 46 žena na Activelle

tabletama). Sve žene primale su nadomjestak kalcija u dozi od 500 do 1000 mg dnevno. Activelle je značajno smanjio gubitak koštane mase u lumbalnoj kralježnici, ukupni gubitak koštane mase kuka, distalnom dijelu palčane kosti i ukupni gubitak koštane mase tijela u odnosu na kontrolnu skupinu žena koje su primale placebo i nadomjestak kalcija. U žena u ranoj postmenopauzi (1 do 5 godina od zadnje menstruacije) koje su 2 godine liječene Activelle tabletama, postotak promjene u odnosu na početno stanje u mineralnoj gustoći koštane mase lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti i trohantera bedrene kosti iznosio je $4,8 \pm 0,6\%$, $1,6 \pm 0,7\%$ i $4,3 \pm 0,7\%$ (srednja vrijednost \pm SEM), dok je kod lijekova s većim dozama 2 mg E2 i 1 mg NETA (Kliogest) iznosio $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ i $5,0 \pm 0,9\%$. Postotak žena koje su nakon dvogodišnjeg liječenja lijekovima Activelle i Kliogest zadržale ili povećale mineralnu gustoću kostiju iznosio je 87% i 91%. U ispitivanju koje je provedeno u žena u postmenopauzi prosječne starosne dobi 58 godina, liječenje lijekom Activelle u trajanju od 2 godine povećalo je mineralnu gustoću kostiju u lumbalnoj kralježnici za $5,9 \pm 0,9\%$, ukupnu mineralnu gustoću kuka za $4,2 \pm 1,0\%$, u distalnom dijelu palčane kosti za $2,1 \pm 0,6\%$ te ukupnu mineralnu gustoću cijelog tijela za $3,7 \pm 0,6\%$.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija 17 β -estradiola

Nakon peroralne primjene 17 β -estradiola u mikroniziranom obliku dolazi do brze apsorpcije iz probavnog trakta. Podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršnu koncentraciju u plazmi, otprilike 35 pg/ml (raspon 21-52 pg/ml) postiže nakon 5-8 sati. Poluvijek 17 β -estradiola iznosi otprilike 12-14 sati. Krvotokom prolazi vezan za SHBG (37%) i albumin (61%), dok je samo otprilike 1-2% nevezano.

Biotransformacija i eliminacija 17 β -estradiola

Metabolizam 17 β -estradiola događa se uglavnom u jetri i crijevima, ali i u ciljnim organima te obuhvaća stvaranje manje djelatnih i nedjelatnih metabolita uključujući estron, katekolestrogene i nekoliko estrogenskih sulfata i glukuronida. Estrogeni se izlučuju u žuč, hidrolizirani i reapsorbirani (enterohepatična cirkulacija), a uglavnom se eliminiraju mokraćom u biološki nedjelatnom obliku.

Apsorpcija i distribucija noretisteronacetata

Nakon peroralne primjene noretisteronacetat brzo se apsorbira i pretvara u noretisteron (NET). Podliježe metabolizmu prvog prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršnu koncentraciju u plazmi, otprilike 3,9 ng/ml (raspon 1,4-6,8 ng/ml) postiže nakon 0,5-1,5 sati. Terminalni poluvijek NET-a iznosi otprilike 8-11 sati. NET se veže za SHBG (36%) i albumin (61%).

Biotransformacija i eliminacija noretisteronacetata

Najvažniji metaboliti su izomeri 5 α -dihidro-NET-a i tetrahidro-NET-a, koji se uglavnom izlučuju mokraćom kao konjugati sulfata ili glukuronida.

Farmakokinetička svojstva u starijih osoba nisu ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost estrogena je niska. Radi znatnih razlika među životinjskim vrstama i između životinja i ljudi, rezultati nekliničkih ispitivanja ne mogu u potpunosti predvidjeti štetne učinke primjene estrogena u ljudi.

Ispitivanja estradiola ili estradiolvalerata na životinjama pokazala su embrioletalne učinke već pri relativno niskim dozama, malformacije urogenitalnog trakta i feminizaciju muških fetusa.

Noretisteron, kao i ostali progestageni, izazvao je virilizaciju ženskih fetusa štakora i majmuna. Nakon primjene visokih doza noretisterona primjećeni su embrioletalni učinci.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala osim onih već navedenih u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
kopovidon
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
triacetin
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 x 28 tableta ili 3 x 28 tableta u kalendarskom kružnom pakiranju.

Kalendarsko kružno pakiranje sa 28 tableta sastoji se od 3 dijela:

- podloge načinjene od obojenog neprozirnog polipropilena
- prstenastog poklopca načinjenog od prozirnog polistirena
- središnjeg diska načinjenog od obojenog neprozirnog polistirena.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novo Nordisk A/S

Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-673855616

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.10.2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.06.2023.