

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Activelle 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera:

1 mg estradiolu półwodnego (*Estradiolum hemihydricum*) i 0,5 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę powlekana zawiera 37,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem NOVO 288 z jednej strony i bykiem Apis z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których upłynął co najmniej rok od ostatniej miesiączki.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują lub, dla których przeciwwskazane są inne produkty lecznicze stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Activelle jest przeznaczony do stosowania w sposób ciągły złożony w HTZ u kobiet z zachowaną macicą.

Tabletkę przyjmuje się doustnie raz na dobę codziennie bez przerw, najlepiej o tej samej porze dnia.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów okresu menopauzy powinny przebiegać z wykorzystaniem najmniejszej skutecznej dawki hormonów oraz możliwie najkrótszym czasie podawania (patrz także punkt 4.4).

Zwiększenie dawki dobowej można rozważyć, gdy po trzech miesiącach leczenia nie wystąpi zadawalające zmniejszenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów.

U kobiet niemiesiączkujących i niestosujących HTZ lub u kobiet zmieniających leczenie z innego produktu leczniczego stosowanego w ciągłej złożonej HTZ, leczenie produktem leczniczym Activelle można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet zmieniających schemat leczenia z sekwencyjnej HTZ, leczenie należy rozpocząć od razu po ustaniu krwawienia z odstawienia.

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę, powinna ją przyjąć tak szybko jak to jest możliwe w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, powinna wyrzucić tę nieprzyjętą tabletkę. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki prób wątrobowych nie powrócą do wartości prawidłowych
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć jedynie, gdy u pacjentki występują objawy menopauzy niekorzystnie wpływające na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzać ocenę stosunku korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet profil korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie/badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i występowania zagrożenia związanego z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj indywidualnie do każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej „Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych i dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Choroby wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń występuje u pacjentki obecnie, pojawiło się niedawno i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione choroby mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem leczniczym Activelle, w szczególności:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),

- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby, np. gruczolak wątroby,
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

Zaleca się natychmiastowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczkę lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania samych estrogenów przez długi czas. Zaobserwowane zwiększone ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest od 2 do 12 razy większe niż u kobiet jej niestosujących, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Ryzyko może pozostać podwyższone przez ponad 10 lat od zakończenia leczenia.

Zastosowanie dodatkowo progestagenów cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu/28-dniowym cyklu lub ciągłej złożonej estrogenowo-progestagenowej terapii u kobiet z zachowaną macicą, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem wyłącznie estrogenowej HTZ.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia lub plamienia utrzymują się dłużej niż przez kilka pierwszych miesięcy leczenia, wystąpią po jakimś czasie od rozpoczęcia leczenia lub utrzymują się po jego zakończeniu, należy dokładnie zdiagnozować przyczynę krwawienia wykonując biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1–4) latach (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrywanie raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zdarzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko ŻChZZ i stosowanie HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała, WMC > 30 kg/m²), ciąża lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i rak. Nie ma zgodnego poglądu na temat wpływu żyłaków na przebieg ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją jest zalecane. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po pełnym uruchomieniu pacjentki.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

Jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (tzn. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną na występowanie wpływu chroniącego przed zawałem serca u kobiet z lub bez rozpoznanej choroby wieńcowej, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ.

Względne ryzyko choroby wieńcowej w trakcie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że wyjściowe całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie związane z wiekiem, to liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej występujących z powodu stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ jest bardzo mała u zdrowych kobiet, u których od menopauzy upłynął krótki czas, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny mózgu

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa są związane z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem, który upłynął od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, to całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli.

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertrójglicydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Estrogeny egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia całkowitego stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (ocenianego metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie stężenia TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykostroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -1-antytrypsyna i ceruloplazmina).

HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Dostępne są dane dotyczące prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenie aktywności ALT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonych, złożonych z określonych substancji czynnych (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru) u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej niż u kobiet leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności ALT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności ALT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały

inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.5.

Produkt leczniczy Activelle zawiera laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się przeciwpadaczkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze przeciwbakteryjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory enzymów wątrobowych, podane jednocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty lecznicze roślinne oraz inne produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Zwiększenie metabolizmu estrogenów i progestagenów może prowadzić klinicznie do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych w przypadku jednoczesnego podawania środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i terapii skojarzonych złożonych z określonych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru; glekaprewir/pibrentaswir) istotnie częściej niż u pacjentek leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności ALT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonego stężenia aminotransferaz była podobna jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność.

Produkty lecznicze hamujące aktywność enzymów wątrobowych, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenie substancji czynnych produktu leczniczego Activelle we krwi.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i produktu leczniczego Activelle może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny, kreatyniny i aktywności transaminaz we krwi w związku ze zmniejszonym metabolizmem cyklosporyny w wątrobie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Activelle jest niewskazane w okresie ciąży.

Jeżeli w czasie stosowania produktu leczniczego Activelle zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas stosowania dawek większych niż te stosowane w antykoncepcji i HTZ obserwowano maskulinizację płodów żeńskich.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny i progestageny, wskazują na brak działania teratogenne i toksycznego na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Activelle jest niewskazane w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu leczniczego Activelle na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z wykorzystaniem produktu leczniczego Activelle najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia z dróg rodnych i ból lub tkliwość piersi, zgłaszane przez około 10% do 20% pacjentek. Krwawienie z dróg rodnych zwykle występowało w pierwszych miesiącach leczenia. Ból piersi zwykle ustępował po kilku miesiącach leczenia. Wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w randomizowanych badaniach klinicznych, które występowały częściej u pacjentek stosujących produkt leczniczy Activelle niż u pacjentek otrzymujących placebo i które w ogólnej ocenie mogą być związane z leczeniem, podano w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza narządów rodnych lub zapalenie pochwy; patrz także „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi”		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość; patrz także „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów; patrz także „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”		
Zaburzenia psychiczne		depresja lub nasilenie depresji	nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, migrena lub nasilenie migreny		
Zaburzenia naczyniowe			zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	zakrzepowe zapalenie żył głębokich, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności	ból brzucha, wzdęcia lub dyskomfort w jamie brzusznej wzdęcia z oddawaniem wiatrów lub wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			łysienie, nadmierne owłosienie lub trądzik świąd lub pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	skurcze mięśni kończyn dolnych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból lub tkliwość piersi krwawienia z dróg rodnych	obrzęk lub powiększenie piersi powiększenie mięśniaków macicy (włókniaków) lub ponowne ich wystąpienie lub mięśniaki macicy (włókniaki)		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki obwodowe	nieskuteczność produktu leczniczego	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała		

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie jest lub może być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Activelle.

Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (< 1/10 000, nieznaną - częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek może być niedoszacowane z powodu zbyt rzadkiego zgłaszania nieistotnych klinicznie i dobrze znanych działań niepożądanych. Przedstawiona częstość ich występowania powinna być interpretowana z uwzględnieniem tego faktu:

- nowotwory łagodne i złośliwe (włączając torbiele i polipy): rak endometrium;
- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny);
- zaburzenia psychiczne: bezsenność, niepokój, zmniejszone libido, zwiększone libido;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, udar;
- zaburzenia oka: zaburzenia widzenia;
- zaburzenia serca: zawał mięśnia sercowego;
- zaburzenia naczyniowe: nasilenie nadciśnienia;
- zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, zaostrzenie kamicy żółciowej, nawracająca kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, wysypka, obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu i pochwy;
- badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia krwi.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa,
- prawdopodobnie demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

Zgłoszono 2-krotnie zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożone estrogenowo-progestagenowe leczenie przez więcej niż 5 lat.

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależy od długości stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Amerykańskie badania WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania HTZ

Wiek (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi. ** W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, ryzyko nie zwiększyło się w czasie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.			

Ryzyko raka endometrium

Ryzyko raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, wzrost ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu zapobiega temu zwiększonemu ryzyku. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększa ryzyka raka endometrium (RR 1,0; 0,8-1,2).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania HTZ

Wiek (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy.			

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* w okresie 5 lat stosowania HTZ

Wiek (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03FA01.

Mechanizm działania

Estradiol: substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol, jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi dolegliwości związane z okresem menopauzy.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej w okresie menopauzy lub po usunięciu jajników.

Noretysteronu octan: syntetyczny progestagen działający podobnie do progesteronu, naturalnego żeńskiego hormonu płciowego. Estrogeny wywierają proliferacyjny wpływ na endometrium, dlatego stosowanie samych estrogenów powoduje zwiększone ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Zastosowanie dodatkowo progestagenów zmniejsza ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Activelle dodanie noretysteronu octanu nasiliło działanie 17β -estradiolu polegające na zmniejszeniu objawów naczynioruchowych.

Ustąpienie dolegliwości okresu menopauzy następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Produkt leczniczy Activelle jest stosowany w ciągłej złożonej HTZ w celu uniknięcia krwawienia z odstawienia związanego ze stosowaniem cyklicznej lub sekwencyjnej HTZ. Brak miesiączki (niewystępowanie krwawienia i plamienia) był obserwowany u 90% pacjentek w ciągu 9-12 miesięcy leczenia. Krwawienie i (lub) plamienie zaobserwowano u 27% pacjentek w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i u 10% pacjentek w ciągu 10-12 miesięcy leczenia.

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i utratą masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od wielkości dawki. Ochrona przed rozwojem osteoporozy jest skuteczna tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zakończeniu stosowania HTZ utrata masy kostnej wykazuje podobną dynamikę jak u kobiet nieleczonych.

Dane pochodzące z badania WHI i z metaanalizy innych badań świadczą o tym, że stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet, zmniejszyło ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ może także zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością mineralną kości i (lub) z już obecną osteoporozą, ale doświadczenie kliniczne w tej dziedzinie jest ograniczone.

Wpływ produktu leczniczego Activelle na gęstość mineralną kości był przedmiotem 2-letnich randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo u kobiet w okresie menopauzy ($n=327$ w jednym badaniu, przy czym 47 kobiet stosowało produkt leczniczy Activelle, a 48 produkt leczniczy Kliogest (2 mg estradiolu i 1 mg noretysteronu octanu); $n=135$ w innym badaniu, w którym 46 kobiet przyjmowało produkt leczniczy Activelle). Wszystkie pacjentki uczestniczące w badaniu otrzymywały uzupełniająco wapń od 500 do 1000 mg na dobę. Produkt leczniczy Activelle znacząco chronił przed utartą gęstością mineralną kości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, stawu biodrowego, części dystalnej kości promieniowej i całego organizmu w porównaniu z grupą placebo otrzymującą uzupełniająco wapń. U kobiet we wczesnym okresie po menopauzie (od 1 do 5 lat od ostatniej miesiączki) po stosowaniu produktu leczniczego Activelle przez okres 2 lat procentowa zmiana gęstości mineralnej kości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, szyjki kości udowej i krętarzy w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła odpowiednio $4,8\pm 0,6\%$, $1,6\pm 0,7\%$ i $4,3\pm 0,7\%$ (średnia \pm os), podczas gdy po zastosowaniu większej dawki 2 mg estradiolu i 1 mg noretysteronu octanu (Kliogest) wynosiła odpowiednio $5,4\pm 0,7\%$, $2,9\pm 0,8\%$ i $5,0\pm 0,9\%$. Odsetek kobiet, u których gęstość mineralna kości została utrzymana lub zwiększyła się w czasie stosowania produktów leczniczych Activelle i Kliogest wynosiła odpowiednio 87% i 91% po 2 latach leczenia. W badaniu przeprowadzonym wśród kobiet po menopauzie, których średnia wieku wynosiła 58 lat, stosujących produkt leczniczy Activelle przez okres 2 lat odnotowano zwiększenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym o $5,9\pm 0,9\%$, w stawie biodrowym o $4,2\pm 1,0\%$, w części dystalnej kości promieniowej o $2,1\pm 0,6\%$ i w całym organizmie o $3,7\pm 0,6\%$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja 17β -estradiolu

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17β -estradiolu następuje jego szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych narządach wewnętrznych, co powoduje, że maksymalne stężenie w osoczu wynosi w przybliżeniu 35 pg/ml (zakres 21-52 pg/ml) w ciągu 5-8 godzin. Okres półtrwania 17β -estradiolu wynosi około 12-14 godzin. Wiąże się on z SHBG (37%) i z albuminami (61%), a tylko około 1-2 % pozostaje w postaci niezwiązanej.

Metabolizm i eliminacja 17 β -estradiolu

Metabolizm 17 β -estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych, prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów zawierających estron, katecholoestrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz wydalane głównie z moczem w postaci nieaktywnej.

Wchłanianie i dystrybucja noretysteronu octanu

Po podaniu doustnym noretysteronu octanu następuje jego szybkie wchłanianie i przemiana do noretysteronu (NET). Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych narządach wewnętrznych, co powoduje maksymalne, że stężenie w osoczu w przybliżeniu wynosi 3,9 ng/ml (zakres od 1,4 do 6,8 ng/ml) w czasie od 0,5 do 1,5 godziny. Okres półtrwania w fazie końcowej NET wynosi około 8 do 11 godzin. Wiąże się on z SHBG (36%) i z albuminami (61%).

Metabolizm i eliminacja noretysteronu octanu

Najważniejszymi metabolitami są izomery 5 α -dwuwodoro-noretysteronu i tetrahydro-noretysteronu, które są wydalane głównie z moczem w postaci siarczanów lub glukuronianów.

Właściwości farmakokinetyczne u osób starszych nie były badane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy gatunkami zwierząt oraz między zwierzętami a ludźmi, wyniki badań przedklinicznych mają ograniczoną wartość prognostyczną dotyczącą zastosowania estrogenów u ludzi.

W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano obumieranie zarodka już po podaniu estradiolu i walerianianu estradiolu w małych dawkach, obserwowano również wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację męskich płodów.

Noretysteron, tak jak i inne progestageny, powoduje wirilizację żeńskich płodów szczurów i małp. Obserwowano obumarcie zarodka po zastosowaniu większych dawek noretysteronu.

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego ryzyka dla człowieka poza tym opisanym w odpowiednich rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
kopowidon
talk
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza
triacetyna
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w suchym miejscu.
Nie przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w okrągłym opakowaniu kalendarzykowym.

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek składa się z 3 części:

- podstawy wykonanej z barwnego, nieprzezroczystego polipropylenu,
- okrągłego zamknięcia wykonanego z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy wykonanej z barwnego, nieprzezroczystego polistyrenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4512

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 1999 roku.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2013 roku.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2022

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Activelle 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
Estradiolum hemihydricum + Norethisteroni acetat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera:
estradiol 1 mg (w postaci estradiolu półwodnego) i noretysteronu octan 0,5 mg.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w suchym miejscu.
Nie przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4512

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę – Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Activelle 1 mg + 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC 05909990451210
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Activelle 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
Estradiolum hemihydricum 1 mg + *Norethisteroni acetat* 0,5 mg
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek powlekanych

6. INNE

Lek zawiera laktozę jednowodną. Patrz ulotka dla pacjenta w celu uzyskania dalszych informacji.

6. WYTWÓRCA / NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Activelle, 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane

Estradiolum hemihydricum + Norethisteroni acetat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Activelle i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Activelle
3. Jak stosować lek Activelle
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Activelle
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Activelle i w jakim celu się go stosuje

Activelle to lek do stosowania w ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Lek zawiera dwa żeńskie hormony płciowe: estrogen i progestagen. Lek Activelle jest stosowany u kobiet po menopauzie, u których upłynął co najmniej rok od wystąpienia ostatniej naturalnej miesiączki.

Lek Activelle jest stosowany w celu:

złagodzenia objawów pojawiających się po menopauzie

W czasie menopauzy zmniejsza się ilość estrogenów produkowanych w organizmie kobiety, co może powodować takie objawy jak uczucie gorąca na twarzy, szyi i klatce piersiowej („uderzenia gorąca”). Activelle łagodzi te objawy po menopauzie. Lek Activelle może zostać zalecony pacjentce tylko, gdy objawy znacznie utrudniają jej codzienne życie;

zapobiegania osteoporozie

Po menopauzie u niektórych kobiet rozwija się kruchość kości (osteoporoza). Wszystkie dostępne możliwości należy przedyskutować z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest narażona na zwiększone ryzyko złamań z powodu osteoporozy i inne leki nie są odpowiednie, lek Activelle można stosować w celu zapobiegania osteoporozie po menopauzie.

Activelle jest wskazany u kobiet z zachowaną macicą i u kobiet, u których upłynął co najmniej rok od ustania miesiączkowania.

Istnieje tylko ograniczone doświadczenie ze stosowaniem leku Activelle w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Activelle

Wywiad lekarski i regularne badania lekarskie

Stosowanie HTZ niesie ze sobą ryzyko, które powinno być rozważone przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej lub jej kontynuowaniu.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (z powodu niewydolności jajników lub zabiegu chirurgicznego) jest ograniczone. Jeśli pacjentka przechodzi przedwczesną menopauzę ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może się różnić. Należy porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem (lub wznowieniem) stosowania HTZ, lekarz powinien przeprowadzić wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badań lekarskich, w tym badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeśli są niezbędne.

Jeśli pacjentka rozpocznie stosowanie leku ActiVelle, powinna regularnie zgłaszać się na badania lekarskie (przynajmniej raz w roku). Podczas tych badań, powinna rozważyć z lekarzem korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji stosowania leku ActiVelle.

Pacjentka powinna regularnie przechodzić badania mammograficzne, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Kiedy nie stosować leku ActiVelle

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych poniżej schorzeń lub w razie wątpliwości dotyczących stanów wymienionych poniżej, **należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku ActiVelle.

Nie należy rozpoczynać stosowania leku ActiVelle, jeśli:

- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka piersi**;
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **nowotwór zależny od estrogenów**, np. rak błony śluzowej macicy (rak endometrium);
- występują **niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych**;
- występuje **nadmierny rozrost błony śluzowej trzonu macicy** (hiperplazja endometrium) i nie jest on leczony;
- rozpoznano lub występowały w przeszłości **zakrzepy krwi w żyłach** (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) np. w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna);
- występuje **zaburzenie krzepnięcia krwi** (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- występują lub występowały w przeszłości choroby wywołane przez zakrzepy krwi w tętnicach, takie jak **zawał mięśnia sercowego, udar** lub **dusznica bolesna**;
- występuje lub występowała w przeszłości **choroba wątroby**, a wyniki prób wątrobowych nie powróciły do wartości prawidłowych;
- występuje **rzadka, dziedziczna choroba krwi - porfiria**;
- pacjentka ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na **estradiol, noretysteronu octan** lub którykolwiek z pozostałych składników leku ActiVelle (wymienionych w punkcie 6. „Zawartość opakowania i inne informacje”).

Jeśli którekolwiek z powyższych schorzeń wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania leku ActiVelle należy przerwać jego przyjmowanie i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości któregokolwiek z wymienionych poniżej schorzeń, gdyż mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie stosowania leku ActiVelle. W takim przypadku lekarz może stwierdzić, że pacjentka wymaga częstszego monitorowania:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy),
- rozrost błony śluzowej macicy poza jamą macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) w wywiadzie,
- czynniki zwiększające ryzyko zakrzepów krwi (patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”),
- czynniki zwiększające ryzyko nowotworów estrogenozależnych (takich jak rak piersi u matki, siostry lub babki),
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi,
- choroba wątroby, np. łagodny nowotwór wątroby,

- cukrzyca,
- kamica żółciowa,
- migrena lub silne bóle głowy,
- choroba układu immunologicznego mająca wpływ na wiele narządów (toczeń rumieniowaty układowy),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- choroba ucha prowadząca do stopniowej utraty słuchu (otoskleroza),
- duże stężenie tłuszczów (trójglicerydów) we krwi,
- zatrzymywanie płynów spowodowane zaburzoną czynnością serca lub nerek,
- dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy,
- nietolerancja laktozy.

W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ należy **przerwać stosowanie leku Activelle i natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- jeśli wystąpi którekolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie "Kiedy nie stosować leku Activelle",
- jeśli skóra lub białówki oczu zżółkną (żółtaczką) co może być objawem zaburzeń czynności wątroby,
- jeśli wystąpi obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła, lub trudności z przełykaniem albo pokrzywka, jednocześnie z utrudnionym oddychaniem, które wskazują na obrzęk naczynioruchowy,
- jeśli wystąpi znaczące zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (objawami mogą być: ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy),
- jeśli po raz pierwszy pojawi się ból głowy typu migrenowego,
- jeśli zostanie stwierdzona ciąża,
- jeśli wystąpią objawy zakrzepu krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie kończyn dolnych,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu.
 W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt "Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)".

Uwaga: Activelle nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od momentu wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy zasięgnąć porady lekarza.

HTZ i rak

Nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ zwiększa ryzyko nadmiernego rozrostu błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i raka błony śluzowej macicy (rak endometrium).

Progestagen w leku Activelle pomaga zmniejszyć to dodatkowe ryzyko.

Nieregularne krwawienia

W czasie pierwszych 3 do 6 miesięcy przyjmowania leku Activelle mogą wystąpić nieregularne krwawienia lub pojawić się krople krwi (plamienie).

Natomiast, jeżeli nieregularne krwawienie:

- utrzymuje się w czasie dłuższym niż przez pierwsze 6 miesięcy,
 - wystąpi po stosowaniu leku Activelle przez dłużej niż 6 miesięcy,
 - utrzymuje się pomimo zaprzestania stosowania leku Activelle,
- należy skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Rak piersi

Dane potwierdzają, że przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania HTZ. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 13 do 17 na 1000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 21 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do 8 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 27 na 1000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia którejkolwiek ze zmian:

- zapadanie się skóry,
- zmiany w obrębie brodawki sutkowej,
- obecność guzków, które są widoczne lub wyczuwalne.

Dodatkowo, zaleca się udział w oferowanych programach przesiewowych badań mammograficznych. Ważne jest, aby przed badaniem poinformować pielęgniarkę lub osobę z personelu medycznego, która przeprowadza badanie rentgenowskie, o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ lek ten może zwiększać gęstość piersi, co z kolei może wpłynąć na wynik badania mammograficznego. Nie wszystkie guzki mogą zostać wykryte podczas badania mammograficznego w miejscach zwiększonej gęstości piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny lub skojarzenie estrogenów i progestagenów wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet.

U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 kobiet na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Ryzyko **zakrzepów krwi w żyłach** jest od 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania.

Zakrzepy krwi mogą stanowić zagrożenie i jeśli przemieszczą się do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie, a nawet śmierć.

Ryzyko zakrzepów krwi w żyłach jest większe, jeżeli pacjentka jest w starszym wieku oraz w przypadku wystąpienia poniższych czynników. Należy poinformować lekarza, jeśli:

- pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnych zabiegów chirurgicznych, urazu lub choroby (patrz także punkt 3. „Jeśli planowana jest operacja”),
- występuje otyłość (wskaźnik masy ciała – WMC >30 kg/m²),

- występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które wymagają długotrwałego przyjmowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi,
- u kogokolwiek z bliskiej rodziny dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi w kończynach dolnych, płucach lub innych narządach,
- występuje toczeń rumieniowaty układowy,
- u pacjentki zdiagnozowano raka.

Jeśli wystąpią objawy zakrzepów krwi, patrz „W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ należy przerwać stosowanie leku ActiVelle i natychmiast skontaktować się z lekarzem”.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, średnio liczbę przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat szacuje się na 4 do 7 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie od 9 do 12 na 1000 kobiet (tzn. 5 dodatkowych przypadków).

Choroba naczyń wieńcowych (zawał serca)

Nie ma dowodów, że HTZ zapobiega zawałowi serca. U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ występuje nieznacznie większa skłonność do rozwoju choroby wieńcowej niż u kobiet niestosujących HTZ.

Udar mózgu

Ryzyko udaru mózgu jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do kobiet jej niestosujących. Liczba dodatkowych przypadków udaru spowodowanych stosowaniem HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, średnio liczbę przypadków wystąpienia udaru w ciągu 5 lat szacuje się na 8 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie 11 na 1000 kobiet (tzn. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Istnieją pewne dowody zwiększonego ryzyka utraty pamięci u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek ActiVelle a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na skuteczność działania leku ActiVelle, co może prowadzić do nieregularnych krwawień. Dotyczy to leków wymienionych poniżej:

- leki **przeciwpadaczkowe** (takie jak: fenobarbital, fenytoina i karbamazepina),
- leki **przeciwgruźlicze** (takie jak: ryfampicyna i ryfabutylna),
- leki stosowane **w zakażeniu wirusem HIV** (takie jak: newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir),
- leki roślinne i inne preparaty ziołowe zawierające **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*).

Inne leki mogą zwiększać działanie leku ActiVelle:

- leki zawierające **ketokonazol** (lek przeciwgrzybiczy).

Leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C (HCV; np. schemat leczenia skojarzonego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, jak również schemat glekaprewir/pibrentaswir) mogą powodować zwiększenie wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby (zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego ALT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek ActiVelle zawiera estradiol, nie etynyloestradiol. Nie wiadomo, czy podczas stosowania leku ActiVelle łącznie z tym schematem

leczenia skojarzonego przeciwko HCV może wystąpić zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego ALT. Lekarz udzieli pacjentce porady na ten temat.

Lek Activelle może mieć wpływ na równoczesne leczenie cyklosporyną.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, lekach roślinnych lub innych naturalnych produktach.

Badania laboratoryjne

W przypadku konieczności wykonania badania krwi, należy poinformować lekarza lub personel laboratorium o stosowaniu leku Activelle, ponieważ może on wpływać na wyniki niektórych badań.

Stosowanie leku Activelle z jedzeniem i piciem

Tabletki mogą być przyjmowane zarówno z jedzeniem i piciem, jak i bez.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża: lek Activelle jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leku Activelle i skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią: nie należy przyjmować leku Activelle w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ leku Activelle na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Activelle

Lek Activelle zawiera laktozę jednowodną. Jeśli stwierdzono u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Activelle.

3. Jak stosować lek Activelle

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę codziennie, mniej więcej o tej samej porze.

Po wykorzystaniu wszystkich 28 tabletek z opakowania leczenie należy kontynuować, rozpoczynając kolejne opakowanie leku bez stosowania przerwy.

Instrukcja stosowania opakowania kalendarzykowego znajduje się na końcu niniejszej ulotki, w części zatytułowanej „Instrukcja dla użytkownika”.

Stosowanie leku Activelle można rozpocząć w dowolnym dniu. Jeśli dotychczas pacjentka stosowała produkt HTZ, który wywoływał krwawienie z odstawienia, leczenie należy rozpocząć od razu po zakończeniu krwawienia.

Lekarz powinien przepisać pacjentce najmniejszą dawkę zapewniającą zmniejszenie objawów, do stosowania przez możliwie najkrótszy czas. Jeśli pacjentka uważa, że dawka leku jest zbyt duża lub za mała powinna skonsultować się z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Activelle

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Activelle, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Przedawkowanie leku Activelle może spowodować nudności lub wymioty.

Pominięcie zastosowania leku Activelle

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę o zwykłej porze, powinna ją przyjąć w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej. U pacjentek z zachowaną macicą pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

Przerwanie stosowania leku Activelle

Chęć zaprzestania stosowania leku Activelle należy najpierw zgłosić lekarzowi, który wyjaśni skutki przerwania leczenia i omówi inne możliwe formy terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli planowana jest operacja

Jeśli u pacjentki planuje się wykonanie operacji, powinna ona powiedzieć chirurgowi, że przyjmuje lek Activelle. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Activelle na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepu krwi (patrz punkt 2. „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Activelle należy skonsultować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U kobiet stosujących HTZ występuje zwiększone ryzyko rozwoju następujących chorób, w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ:

- rak piersi;
- nadmierny rozrost lub rak błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium lub rak);
- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płucach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba wieńcowa;
- udar mózgu;
- prawdopodobnie utrata pamięci, jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 2. „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Activelle”.

Nadwrażliwość (uczulenie) niezbyt częste działanie niepożądane - dotyczy od 1 do 10 kobiet na 1000.

Chociaż nadwrażliwość (uczulenie) jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym, może ono wystąpić. Objawem nadwrażliwości (uczulenia) może być jeden lub więcej z następujących objawów: pokrzywka, świąd, obrzęk, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi (błada i chłodna skóra, szybkie bicie serca), zawroty głowy, poty, które mogą być objawami reakcji anafilaktycznej i (lub) wstrząsu anafilaktycznego. Jeśli pojawi się którykolwiek z wymienionych powyżej objawów, **należy zaprzestać przyjmowania leku Activelle i natychmiast wezwać pomoc medyczną.**

Bardzo częste działania niepożądane (dotyczy więcej niż 1 na 10 kobiet)

- bolesność lub tkliwość piersi,
- krwawienia z dróg rodnych.

Częste działania niepożądane (dotyczy od 1 do 10 na 100 kobiet)

- ból głowy,
- zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów,
- zapalenie pochwy,
- pojawienie się lub nasilenie migreny,
- grzybicze zapalenie pochwy,
- pojawienie się lub nasilenie depresji,

- nudności,
- powiększenie piersi lub obrzmienie piersi (obrzęk piersi),
- ból pleców,
- mięśniaki macicy (nowotwory łagodne), nasilenie, wystąpienie lub nawrót,
- obrzęki rąk i nóg (obrzęk obwodowy),
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (dotyczy od 1 do 10 na 1000 kobiet)

- wzdęcia, ból brzucha, rozdęcie brzucha, uczucie dyskomfortu, wzdęcia z oddawaniem wiatrów,
- trądzik,
- utrata włosów (łysienie),
- nadmierne owłosienie (typu męskiego),
- świąd lub pokrzywka,
- zapalenie żył (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych),
- skurcze mięśni kończyn dolnych,
- nieskuteczność leku,
- reakcje uczuleniowe,
- nerwowość.

Rzadkie działania niepożądane (dotyczy od 1 do 10 na 10 000 kobiet)

- zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych nóg lub płuc (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 kobiet)

- rak błony śluzowej macicy (rak endometrium),
- nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium),
- wysokie ciśnienie krwi lub nasilenie nadciśnienia tętniczego,
- choroba pęcherzyka żółciowego, pojawienie się lub nawrót kamieni żółciowych, nasilenie się dolegliwości,
- nadmierne wydzielanie łoju, pojawienie się wysypki na skórze,
- ostry lub nawracający obrzęk (obrzęk naczynioruchowy),
- bezsenność, zawroty głowy, niepokój,
- zmiany popędu płciowego,
- zaburzenia widzenia,
- zmniejszenie masy ciała,
- wymioty,
- zgaga (niestrawność),
- świąd pochwy i sromu,
- zawał mięśnia sercowego i udar,
- uogólnione reakcje uczuleniowe (reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny).

Inne działania niepożądane złożonej HTZ

- choroby pęcherzyka żółciowego,
- różne zaburzenia skóry:
 - przebarwienia skórne zwłaszcza w obrębie twarzy lub szyi, zwane „plamami ciążowymi” (ostuda),
 - czerwonawe, tkliwe guzy (rumień guzowaty),
 - wysypka, w tym rumieniowo-obrzękowe zmiany w kształcie pierścieni (rumień wielopostaciowy),
 - czerwone lub fioletowe przebarwienia obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe (plamica naczyniowa).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań

Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Activelle

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w suchym miejscu.

Nie przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem lek przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Activelle

- Substancjami czynnymi leku są estradiol 1 mg (w postaci estradiolu półwodnego) i noretysteronu octan 0,5 mg.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, kopowidon, talk i magnezu stearynian.
- Składniki otoczki tabletki to: hypromeloza, triacetyna i talk.

Jak wygląda lek Activelle i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są białe, okrągłe o średnicy 6 mm. Tabletki mają wytłoczone oznaczenie NOVO 288 po jednej stronie, a po drugiej logo Novo Nordisk (byk Apis).

Dostępne wielkości opakowań:

28 tabletek powlekanych w opakowaniu kalendarzykowym.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

2880 Bagsværd, Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Tel.: 22 444 49 00

Fax: 22 444 49 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 03/2022

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl>.

Instrukcja dla użytkownika

Jak stosować opakowanie kalendarzykowe

1. Ustawienie wskaźnika dnia

Przekręcić wewnętrzną tarczę tak, aby ustawić dzień tygodnia naprzeciw małej plastikowej klapki.



2. Jak wyjąć pierwszą tabletkę

Wyłamać plastikową klapkę i wyjąć pierwszą tabletkę.



3. Przesuwanie tarczy każdego dnia

Następnego dnia należy przekręcić przezroczystą tarczę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara o jedno miejsce jak wskazuje strzałka. Wyjąć następną tabletkę. Należy pamiętać, by przyjmować tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Przezroczysta część może być obrócona jedynie po wyjęciu tabletki znajdującej się w otworze.

