

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Activelle 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletkowa powlekana zawiera 37,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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 w 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 któregośkolwiek przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczką 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).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 żylną 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 żylna 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 przeciwkrzepliwe 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). Wychwyty 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 kortykosteroidy (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 ALAT

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 ALAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności ALAT 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.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny jednocześnie z lamotryginą prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszać kontrolę napadów padaczkowych. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji pomiędzy podawaną hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, przewiduje się możliwość występowania takiej interakcji, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów padaczkowych u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

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 AlAT 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 (patrz punkt 4.4).

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 teratogennego 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/m²).

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/m²).

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 estrogeny, 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żylnej 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, faks: + 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 gęstości mineralnej 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

Wełnianie i dystrybucja 17β -estradiolu

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17β -estradiolu następuje jego szybkie wełnianie 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 17 β -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 (krażenie 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, że maksymalne stężenie w osoczu wynosi w przybliżeniu 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**

12/2023