

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*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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) - leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których upłynął co najmniej rok od ustania miesiączkowania.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Activelle jest przeznaczony do stosowania w sposób ciągły złożony w HTZ u kobiet z zachowaną macicą. Tabletkę przyjmuje się doustnie raz na dobę bez przerw, najlepiej o tej samej porze dnia.

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

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

U kobiet niemiesiączkujących i niestosujących HTZ lub u kobiet leczonych innym produktem HTZ w sposób ciągły złożony, leczenie produktem Activelle można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet stosujących dotychczas sekwencyjną 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, gdy u pacjentki obecne są objawy okresu 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 zmianą 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 częstotliwość 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, 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 Activelle:

- 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 powikłań naczyniowych,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leku

Zaleca się natychmiastowe odstawienie leku w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczką lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja endometrium 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 estrogeny ogólnoustrojowo w monoterapii różni się 2- do 12-krotnie w porównaniu z kobietami niestosującymi takiej terapii, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może pozostać podwyższone przez 10 lat od zakończenia leczenia.

Zastosowanie dodatkowo cyklicznie progestagenów 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 estrogenów w monoterapii w HTZ.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia utrzymują się po pierwszych miesiącach 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

Dowody sugerują zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących ogólnoustrojowo złożoną estrogenowo-progestagenową i możliwe, że także wyłącznie estrogenową HTZ. Ryzyko to zależy od tego, jak długo stosowano HTZ.

Randomizowane badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo (The Women's Health Initiative – WHI) i badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących w HTZ złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko jest widoczne po około 3 latach stosowania HTZ, ale w ciągu kilku lat od zakończenia leczenia (do 5 lat) ryzyko to powraca do wartości wyjściowych.

HTZ, zwłaszcza estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość mammograficzną piersi i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrycie raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe przyjmowanie (co najmniej przez 5 do 10 lat) ogólnoustrojowo wyłącznie estrogenowej HTZ, było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika (patrz punkt 4.8). Niektóre badania, w tym badanie WHI sugerują, że długotrwałe stosowanie złożonej HTZ może nieść podobne lub nieznacznie zmniejszone ryzyko (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym 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 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 pc.), ciąża lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus - SLE) i rak. Nie ma zgodnego poglądu na wpływ 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 odzyskaniu przez pacjentkę pełnej zdolności ruchowej.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą 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 zakrzepica 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, lek 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 tylko 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 stosowane ogólnoustrojowo są związane z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem 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

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

Kobiety z występującą 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 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), stężenia T4 (oceniiane 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, ceruloplazmina).

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Są dostępne dane odnośnie prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Tabletki Activelle zawierają laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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 leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwbakteryjne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory enzymów wątrobowych, podane jednocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. 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.

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

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny 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 Activelle jest niewskazane w okresie ciąży.

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

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas stosowania większych dawek 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.

Laktacja

Stosowanie produktu Activelle jest niewskazane w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Activelle nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne:

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z wykorzystaniem produktu Activelle najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były krwawienia z dróg rodnych i ból lub tkliwość piersi, zgłaszane przez około 10-20% pacjentek. Krwawienie z dróg rodnych zwykle pojawiało się w pierwszych miesiącach leczenia. Ból piersi zwykle ustępował po kilku miesiącach leczenia. Wszystkie działania niepożądane obserwowane w randomizowanych badaniach klinicznych, które występowały częściej u pacjentek stosujących produkt 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, wzdęcia brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej Wzdęcia z oddawaniem wiatrów lub wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Łysienie, nadmierne owłosienie lub wypryski skórne Świąd lub pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		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 leku	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała		

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu 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 ActiVelle. Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (< 1/10 000, o nieznannej częstości - nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu 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, nasilona kamica żółciowa, nawracająca kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, pokrzywka, 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.

Każde zwiększone ryzyko u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest istotnie niższe niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.

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

Wyniki największego randomizowanego badania z grupą kontrolną placebo (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (Milion Woman Study - MWS) są przedstawione poniżej.

Badanie MWS – szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 nigdy niestosujących HTZ kobiet w czasie 5 lat*	Współczynnik ryzyka i 95% CI**	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w czasie 5 lat (95%CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Złożona estrogenowo-progestagenowa			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<p>* Przyjęte na podstawie wyjściowej częstości występowania w krajach rozwiniętych. ** Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie wzrastać wraz ze wzrostem długości stosowania. Uwaga: jako, że częstość występowania raka piersi różni się w krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także zmieni się proporcjonalnie.</p>			

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

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w czasie 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	14	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
<p>* Badanie WHI u kobiet bez zachowanej 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.</p>			

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).

Ryzyko raka jajnika

Długotrwałe przyjmowanie wyłącznie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W badaniu Million Women Study w ciągu 5 lat stosowania HTZ wykazano 1 dodatkowy przypadek na 2500 stosujących HTZ.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym 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

Zakres wieku (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 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 wzrostem 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

Zakres wieku (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.

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: G03F A01

Estradiol: substancja czynna - 17 β -estradiol - jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia niedobór estrogenów i powoduje zniesienie dolegliwości związanych 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. Ponieważ estrogeny wywierają proliferacyjny wpływ na endometrium, stosowanie samych estrogenów powoduje zwiększone ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Zastosowanie dodatkowo progestagenów znacznie zmniejsza ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

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

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

Produkt Actiwellle jest stosowany w ciągłej złożonej HTZ w celu uniknięcia krwawienia z odstawienia związanego ze stosowaniem sekwencyjnej HTZ. Brak miesiączki (niewystępowanie krwawienia i plamienia) był obserwowany u 90% pacjentek w ciągu 9-12 miesięcy leczenia. Krwawienie i(lub) plamienie występowało 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.

Zabezpieczenie przed rozwojem osteoporozy jest skuteczne 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 innych badań poddanych metaanalizie świadczą o tym, że stosowanie samych estrogenów w HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet, zmniejszyło ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ może też zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością mineralną kości i(lub) z już obecną osteoporozą, ale doświadczenia kliniczne w tej dziedzinie są ograniczone.

Wpływ produktu Actiwellle na gęstość mineralną kości był przedmiotem 2-letnich randomizowanych, podwójnie ślepych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo u kobiet w okresie menopauzy (n=327 w jednym badaniu, przy czym 47 kobiet stosowało produkt Actiwellle, a 48 produkt Kliogest (2 mg estradiolu i 1 mg noretysteronu octanu); n=135 w innym badaniu, w którym 46 kobiet przyjmowało produkt Actiwellle). Wszystkie pacjentki uczestniczące w badaniu otrzymywały uzupełniająco wapń od 500 do 1000 mg na dobę. Produkt Actiwellle znacząco chronił przed utartą

gęstości mineralnej kości w przypadku 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 (1 do 5 lat od ostatniej miesiączki) po stosowaniu produktu 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 $4,3 \pm 0,7\%$, 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 ActiVelle i Kliogest wynosiła odpowiednio 87% i 91% po 2 latach leczenia. W badaniu przeprowadzonym wśród kobiet w okresie przekwitania, których średnia wieku wynosiła 58 lat, stosujących produkt ActiVelle przez okres 2 lat odnotowano zwiększenie gęstości mineralnej kości w kręgosłupie w odcinku lędźwiowym $5,9 \pm 0,9\%$, 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

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

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 stężenie w osoczu w przybliżeniu 3,9 ng/ml (zakres od 1,4 do 6,8 ng/ml) w czasie 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%). Najważniejszymi metabolitami są izomery 5α -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, wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację męskich płodów już po podaniu estradiolu i walerianu estradiolu w małych dawkach.

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 przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w suchym miejscu.
Chronić od światła.
Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w okrągłym opakowaniu kalendarzykowym.

Opakowanie kalendarzykowe z 28 tabletkami składa się z 3 części:

- Podstawa wykonana z barwnego, nieprzezroczystego polipropylenu.
- Okrągłe zamknięcie wykonane z transparentnego polistyrenu.
- Centralna tarcza wykonana z barwnego, nieprzezroczystego polistyrenu.

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

Bez szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4512

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 października 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 luty 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**