

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Activelle 1 mg/0,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje:

1 mg estradiola (v obliki estradiol hemihidrata) in 0,5 mg noretisteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm. Tablete imajo na eni strani vtisnjen napis NOVO 288 in na drugi bika Apisa.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju, ki so zadnjo menstruacijo imele pred več kot 1 letom.

Preprečevanje osteoporoze pri tistih ženskah v pomenopavzalnem obdobju, ki imajo visoko tveganje za zlome v prihodnje in ne prenašajo ali imajo kontraindikacije za druga zdravila, odobrena za preprečevanje osteoporoze.

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Activelle je zdravilo za stalno kombinirano HNZ, namenjeno uporabi pri ženskah z intaktno maternico.

Tablete je treba jemati peroralno, po eno tableto enkrat na dan, brez prekinitve in po možnosti vsak dan ob istem času.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja pomenopavzalnih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga uporabljati najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Če po 3 mesecih ni olajšanja simptomov, je možen prehod na zdravilo z večjim odmerkom.

Ženske z amenorejo, ki ne uporabljajo HNZ, in tiste, ki preidejo z drugega kontinuiranega kombiniranega zdravila za HNZ, lahko začnejo jemati zdravilo Activelle kateri koli dan, ki jim ustreza. Pri ženskah, ki preidejo s sekvenčnih shem za HNZ, se mora zdravljenje začeti takoj po koncu odtegnitvene krvavitve.

Če bolnica pozabi vzeti tableto, mora tableto vzeti čim prej v naslednjih 12 urah. Če je preteklo več kot 12 ur, je potrebno tableto zavreči. V primeru pozabljenega odmerka se poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka.

### 4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem,
- znani estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), sum nanje ali anamneza o njih,
- diagnosticirano nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija), znana trombofilna motnja (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina (glejte poglavje 4.4)),
- aktivna ali predhodna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali anamneza o bolezni jeter, v kolikor se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- porfirija.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavzalnih simptomov je HNZ dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Dokazi o tveganju zdravljenja prezgodnje menopavze s HNZ so omejeni. Zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah, bi lahko bilo ravnotežje med koristjo in tveganjem bolj ugodno pri mlajših ženskah, kot pri starejših.

#### Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah na dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak dojke«, spodaj). Preiskave, vključno s primernimi metodami slikanj, npr. mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

#### Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzirati, če je prisotno katero od spodaj naštetih stanj, če se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Activelle ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni, zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,
- dejavniki tveganja za tromboembolične motnje (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka dojke v 1. kolenu,
- hipertenzija,
- bolezen jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,

- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

#### Razlogi za takojšnje opustitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno zvišanje krvnega tlaka,
- novonastali glavobol migrenskega tipa,
- nosečnost.

#### Hiperplazija endometrija in karcinom endometrija

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom na njem. Opisano tveganje za raka endometrija se pri ženskah, ki jemljejo samo estrogene, poveča od 2 do 12-krat v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po končanju zdravljenja je tveganje lahko povečano še več kot 10 let.

Pri nehisterektomiranih ženskah dodajanje progestogena ciklično vsaj 12 dni na mesec/28-dnevni cikel ali stalno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prepreči čezmerno tveganje, povezano z estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek nadaljuje po prvih mesecih zdravljenja, se pojavi po določenem času med zdravljenjem ali se nadaljuje po prekinitvi zdravljenja, je treba razlog raziskati; to lahko obsega tudi biopsijo endometrija za izključitev endometrijskega malignoma.

#### Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in metaanalizi prospektivnih epidemioloških študij so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1–4) letih (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, povečuje gostoto na mamografskih posnetkih. To lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojke.

#### Rak jajčnikov

Rak jajčnikov se pojavlja veliko redkeje kot rak dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestogenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranega HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

#### Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3 do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, podaljšana imobilizacija, debelost (indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ prekiniti od 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo tromboze v zgodnji starosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejanje odkrije le del trombofilnih motenj).

HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena s trombozo povezana trombofilna motnja ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristiti in tveganja HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je zdravlilo treba prenehati uporabljati. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

#### Bolezen koronarnih arterij

Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala zaščite pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo boleznijo koronarnih arterij ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogeno-pregestogeno ali samo estrogeno HNZ.

Med uporabo kombiniranega estrogeno-progestogenskega HNZ se relativno tveganje bolezni koronarnih arterij nekoliko poveča. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezen koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je pri zdravih ženskah blizu menopavze število dodatnih primerov te bolezni zaradi uporabe estrogeno-progestogenske kombinacije zelo majhno, a se z višjo starostjo poveča.

#### Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogeno-pregestogeno in samo estrogeno zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

#### Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so vodili v pankreatitis.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodom (PBI), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preskusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preskusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. V serumu so lahko zvišani še drugi beljakovinski nosilci tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG), kar

povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin in ceruloplazmin).

Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki kažejo, da je tveganje za možno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

#### Zvišanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

Tablete zdravila Actively vsebujejo laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Presnovo estrogenov in progesteronov lahko zveča sočasna uporaba snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450; med takšnimi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir in nelfinavir, ki so sicer znani kot močni zaviralci, pa – nasprotno – med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujejo kot induktorji. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in progesteronov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progesteronov povzroči zmanjšanje učinka in spremembe materničnih krvavitev.

#### Farmakodinamično medsebojno delovanje

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki zavrejo aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov, vpletenih v presnovo zdravil, npr. ketokonazol, lahko povečajo koncentracijo učinkovin zdravila Actively v obtoku.

Sočasna uporaba ciklosporina in zdravila Actively lahko povzroči povečane krvne koncentracije ciklosporina, kreatinina in transamidaz zaradi zmanjšanega metabolizma ciklosporina v jetrih.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zdravilo Activelle ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo tablet Activelle zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Klinični podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti kažejo neželene učinke noretisterona na plod. Ob odmerkih, večjih od tistih, ki se ponavadi uporabljajo v pripravkih za peroralno kontracepcijo in HNZ, so opažali maskulinizacijo ženskih plodov.

Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda kombinacijam estrogenov in progestogenov, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

### Dojenje

Zdravilo Activelle ni indicirano med dojenjem.

### Plodnost:

Podatkov ni na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni znano, da bi zdravilo Activelle vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Klinične izkušnje

V kliničnih preskušanjih zdravila Activelle so bili najpogosteje opisani neželeni učinki krvavitve iz nožnice in bolečine v dojkah/občutljivost dojk; zabeležili so jih pri približno 10 do 20 % bolnic.

Nožnične krvavitve so se ponavadi pojavile v prvih mesecih zdravljenja. Bolečine v dojkah so ponavadi izginile po nekaj mesecih zdravljenja. V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki, ki so bili v randomiziranih kliničnih preskušanjih pogostejši pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Activelle, kot pri prejemnicah placeba in so po splošni presoji lahko povezani z zdravljenjem.

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		genitalna kandidoza ali vaginitis, glejte tudi »Motnje reprodukcije in dojk«		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivost, glejte tudi »Bolezni kože in podkožja«	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zastajanje tekočine, glejte tudi »Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije«		

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija ali poslabšanje depresije	živčnost	
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol, migrena ali poslabšanje migrene		
<b>Žilne bolezni</b>			povrhnji tromboflebitis	globoka venska trombembolija  pljučna embolija
<b>Bolezni prebavil</b>		Navzea	bolečine v trebuhu, napetost v trebuhu ali nelagodje v trebuhu flatulenca ali napeňanje	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			alopecija, hirsutizem ali akne srbenje ali urtikarija	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v hrbtu	krči v nogah	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	bolečine v dojkah ali občutljivost dojk  nožnična krvavitev	edem dojk ali povečanje dojk  pojav, ponoven pojav ali poslabšanje materničnih miomov		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		periferni edemi	neučinkovitost zdravila	
<b>Preiskave</b>		zvečanje telesne		

<b>Organski sistem</b>	<b>zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>pogosti ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>občasni ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>redki ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>
		mase		

#### Izkušnje po začetku trženja

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov na zdravilo so bili spontano prijavljeni spodaj opisani; po splošni presoji so lahko povezani z uporabo zdravila Activelle. Pogostnost poročanja teh spontanih neželenih učinkov na zdravilo je zelo redko (< 1/10.000, neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). Izkušnje po začetku trženja so podvržene pomanjkljivemu poročanju, predvsem trivialnih in dobro poznanih neželenih učinkov. Navedene pogostnosti je treba tolmačiti v tej luči:

- benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak endometrija,
- bolezen imunskega sistema: generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- psihiatrične motnje: nespečnost, anksioznost, zmanjšanje libida, zvečanje libida,
- bolezni živčevja: omotica, možganska kap,
- očesne bolezni: motnje vida,
- bolezni srca: miokardni infarkt,
- žilne bolezni: poslabšanje hipertenzije,
- bolezni prebavil: dispepsija, bruhanje,
- bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: bolezen žolčnika, holelitiaza, poslabšanje holelitiaze, ponoven pojav holelitiaze,
- bolezni kože in podkožja: seboreja, izpuščaj, angionevrotični edem,
- bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus,
- preiskave: zmanjšanje telesne mase, zvišanje krvnega tlaka.

V povezavi z drugimi estrogensko-progestogenskimi zdravljenji so bili opisani naslednji neželeni učinki:

- bolezni kože in podkožja: alopecija, kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).

#### Tveganje za raka dojke

Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, je opisano do 2-krat večje tveganje za diagnosticiranje raka dojke.

Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progestogena.

Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

#### **Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij**

#### **Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Starost ob začetku HNZ (leta)</b>	<b>Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 5-letnem obdobju (50-</b>	<b>Razmerje tveganja</b>	<b>Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 5 letih</b>



	<b>54 let)*</b>		
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

### Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale hormonskega nadomestnega zdravljenja v 10-letnem obdobju (50–59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 10 letih
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinacija estrogena in progestogena</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

### Študije *US WHI* – dodatno tveganje za raka dojke po 5-letni uporabi

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
<b>Samo estrogen – CEE</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progestogen**</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

\* Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele večjega tveganja za raka dojke.

\*\* Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih ni bilo opaznega večjega tveganja zaradi zdravljenja. Po 5 letih je bilo tveganje večje kot med neuporabnicami.

#### Tveganje za raka endometrija

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1.000 žensk z maternico, ki ne prejemajo HNZ. Pri ženskah z maternico samo estrogensko HNZ ni priporočljivo, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1.000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to večje tveganje. V študiji *Million Women Study* 5-letno kombinirano (sekvenčno ali stalno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8–1,2)).

#### Tveganje za raka jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2.000.

#### Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj:

#### **Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo**

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
<b>Samo estrogen peroralno*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
<b>Kombinirani estrogen-progestogen peroralno</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Študija pri ženskah brez maternice

#### Tveganje za bolezen koronarnih arterij

Tveganje za bolezen koronarnih arterij je nekoliko večje pri uporabnicah kombiniranega estrogeno-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

#### Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenkega ali estrogeno-progestogenskega zdravljenja sta povezani z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragična kap) se med HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, nasprotno pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti. Celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ se s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

#### **Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap med 5-letno uporabo**

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih (95 % interval zaupanja)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje se lahko kaže z navzeo in bruhanjem. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, kombinacije; oznaka ATC: G03FA01.

##### Mehanizem delovanja

Estradiol: učinkovina, sintezni 17 $\beta$ -estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča izpad nastajanja estrogena pri ženskah v menopavzi in blaži menopavzne simptome.

Estrogeni preprečujejo izgubljanje kostne mase po menopavzi ali ovariektomiji.

Noretisteronacetat: sintetični progestogen, ki deluje podobno kot progesteron, ki je naravni ženski spolni hormon. Estrogeni spodbujajo rast endometrija, zato neoponirani estrogeni povečujejo tveganje za hiperplazijo endometrija in za raka endometrija. Dodatek progestogena pri nehisterektomiranih ženskah zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki je povezano z estrogenom.

##### Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Activille, je dodatek noretisteronacetatne komponente ojačal olajševalni učinek na vazomotorični simptom 17 $\beta$ -estradiola.

Do olajšanja menopavznih simptomov pride v prvih tednih zdravljenja.

Activille je zdravilo za stalno kombinirano HNŽ, ki se uporablja z namenom, da bi preprečili redne odtegnitvene krvavitve, ki spremljajo ciklično ali sekvenčno HNŽ. V 9 do 12 mesecih zdravljenja je bila amenoreja ugotovljena pri 90 % žensk. Vmesne krvavitve in/ali krvavkast izcedek so opazili pri 27 % žensk v prvih 3 mesecih zdravljenja in pri 10 % v obdobju od 10. do 12. meseca zdravljenja.

Pomanjkanje estrogenov v menopavzi je povezano z večjim presnovnim obratom kosti in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na kostno mineralno gostoto je odvisen od odmerka. Kaže, da je zaščita učinkovita, dokler traja zdravljenje. Kostna masa se po prekinitvi HNŽ zmanjšuje podobno hitro kot pri ženskah, ki niso bile zdravljene.

Ugotovitve preskušanja WHI in meta analiziranih preskušanj kažejo, da trenutno (tj. potekajoče) HNŽ samo ali v kombinaciji s progestogenom, uporabljeno pri pretežno zdravih ženskah, zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in drugih osteoporotičnih zlomov. HNŽ lahko tudi prepreči zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali razvito osteoporozo, vendar so dokazi o tem omejeni.

Učinke zdravila Activille na kostno mineralno gostoto sta proučevali 2 dvoletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični preskušnji žensk po menopavzi (n = 327 v enem preskušanju, vključno s 47 na tabletah Activille in 48 na tabletah Kliogest (2 mg estradiola in 1 mg noretisteronacetata), ter n = 135 v drugem preskušanju, vključno s 46 na tabletah Activille). Vse ženske so dobivale dodatek od 500 do 1.000 mg kalcija na dan. V primerjavi s stanjem žensk, ki so dobivale placebo in dodatek kalcija, je zdravilo Activille značilno preprečilo izgubljanje kostnine v ledveni hrbtenici, celotnem kolku, distalni koželjnici in vsem telesu. Pri ženskah v zgodnjem pomenopavzalnem obdobju (od 1 do 5 let po zadnji menstruaciji), ki so dopolnile 2 leti zdravljenja z zdravilom Activille, se je kostna mineralna gostota v primerjavi z izhodiščem spremenila za  $4,8 \pm 0,6$  % v ledveni hrbtenici, za  $1,6 \pm 0,7$  % v vratu stegenice in za  $4,3 \pm 0,7$  % (povprečje  $\pm$  standardna napaka) v stegeničnem trohantru. Med uporabo kombinacije z večjim odmerkom (2 mg E<sub>2</sub> in 1 mg NETA – Kliogest) pa so bile te vrednosti  $5,4 \pm 0,7$  % v ledveni hrbtenici,  $2,9 \pm 0,8$  % v vratu

stegenice in  $5,0 \pm 0,9$  % v stegeničnem trohantru. Delež žensk, ki se jim je kostna mineralna gostota po 2 letih zdravljenja ohranila ali povečala, je bil pri zdravlilu Activelle 87 % in pri zdravlilu Kliogest 91 %. V študiji, opravljeni pri ženskah po menopavzi (povprečna starost 58 let), je 2-letno zdravljenje z zdravilom Activelle povečalo kostno mineralno gostoto v ledveni hrbtenici za  $5,9 \pm 0,9$  %, v celotnem kolku za  $4,2 \pm 1,0$  %, v distalni koželjnici za  $2,1 \pm 0,6$  % in v vsem telesu za  $3,7 \pm 0,6$  %.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev 17 $\beta$ -estradiola

Po peroralni uporabi se 17 $\beta$ -estradiol v mikronizirani obliki hitro absorbira iz prebavil. Podvržen je znatni presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 35 pg/ml (razpon: 21–52 pg/ml) – doseže v 5 do 8 urah. Razpolovni čas 17 $\beta$ -estradiola je približno 12 do 14 ur. Kroži vezan na SHBG (37 %) in albumin (61 %); nevezanega je samo približno 1–2 %.

### Biotransformacija in izločanje 17 $\beta$ -estradiola

17 $\beta$ -estradiol se presnavlja predvsem v jetrih in črevesu, a tudi v ciljnih organih; presnova vključuje nastajanje manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, med njimi estrona, kateholestrogenov ter več estrogenskih sulfatov in glukuronidov. Estrogeni se izločajo z žolčem, pri čemer se hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatično kroženje), v glavnem pa se iz telesa izločajo v urinu v biološko neaktivni obliki.

### Absorpcija in porazdelitev noretisteronacetata

Po peroralni uporabi se noretisteronacetat hitro absorbira in spremeni v noretisteron (NET). Podvržen je presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 3,9 ng/ml (razpon: 1,4–6,8 ng/ml) – doseže v 0,5 do 1,5 ure. Terminalni razpolovni čas NET je približno 8–11 ur. NET se veže na SHBG (36 %) in na albumin (61 %).

### Biotransformacija in izločanje noretisteronacetata

Najpomembnejši presnovki so izomeri 5 $\alpha$ -dihidro-NET in tetrahidro-NET, ki se v glavnem izločijo v urinu kot sulfatni ali glukuronidni konjugati.

Farmakokinetika pri starejših ljudeh ni raziskana.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost estrogenov je majhna. Zaradi izrazitih razlik med živalskimi vrstami ter med živalmi in človekom je napovedna vrednost predkliničnih rezultatov glede uporabe estrogenov pri človeku omejena.

Pri eksperimentalnih živalih sta estradiol ali estradiolvalerat že v razmeroma majhnih odmerkih učinkovala embrioletalno; opažali so malformacije urogenitalnega trakta in feminizacijo moških plodov.

Tako kot drugi progestogeni je tudi noretisteron pri podganah in opicah povzročil virilizacijo ženskih plodov. Po velikih odmerkih noretisterona so opažali embrioletalne učinke.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka razen tistih, ki jih obravnavajo druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
kopovidon  
smukec  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
triacetin  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 x 28 tablet ali 3 x 28 tablet v koledarskem pakiranju.

Kazalni koledarski zavitek z 28 tabletami je sestavljen iz 3 delov:

- podlage iz obarvanega, neprozornega polipropilena,
- obročastega pokrovčka iz prozornega polistirena,
- osrednje kazalne ploščice iz neprozornega polistirena.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/99/00114/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19.03.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 19.05.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29.06.2023