

## DIO I B

### SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Activelle®

#### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava estradiol u obliku hemihidrata koji odgovara 1 mg estradiola i 0,5 mg noretisteron-acetata.

Za pomoćne tvari vidi 6.1.

#### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete za oralnu primjenu.

Bijele bikonveksne tablete s film-ovojnicom na kojima je na jednoj strani utisnuto: NOVO 288, a na drugoj APIS. Promjer: 6 mm.

#### 4. KLINIČKI PODACI

##### 4.1. Terapijske indikacije

- Hormonsko nadomjesno liječenje simptoma nedostatka estrogena u žena koje su u postmenopauzi dulje od godinu dana.
- Prevencija osteoporoze u žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik od prijeloma kostiju, a koje ne podnose druge lijekove odobrene za prevenciju osteoporoze ili su im oni kontraindicirani.

Iskustvo s liječenjem žena starijih od 65 godina ograničeno je.

##### 4.2. Doziranje i način primjene

Activelle® je pripravak za kontinuirano-kombinirano hormonsko nadomjesno liječenje namijenjen ženama koje imaju maternicu.

Svakog dana se uzima jedna tableta, po mogućnosti uvijek u isto vrijeme, bez prekida.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće vrijeme (vidi poglavlje 4.4.).

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

U žena s amenorejom koje nisu uzimale hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ili u onih koje prelaze s drugog kontinuirano kombiniranoga hormonskog nadomjesnog liječenja, liječenje se može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze sa sekvencijskog režima hormonskog nadomjesnog liječenja, liječenje treba započeti nakon završetka krvarenja.

Ako bolesnica zaboravi uzeti jednu tabletu, zaboravljenu tabletu treba baciti. Izostanak uzimanja jedne doze može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnih krvarenja i oskudnih krvarenja.

### **4.3. Kontraindikacije**

Liječenje Activelleom nije indicirano u slučaju:

- dijagnosticirana karcinoma dojke ili sumnje na njega, ili karcinoma dojke u anamnezi;
- dijagnosticiranih tumora ovisnih o estrogenu ili sumnje na njih (npr. endometrijski karcinom);
- nerazjašnjena genitalna krvarenja;
- postojeće ili prijašnje idiopatske venske tromboembolije (duboka venska tromboza, plućna embolija);
- aktivnih ili nedavnih arterijskih tromboembolijskih epizoda (npr. angina, infarkt miokarda);
- akutne jetrene bolesti ili jetrene bolesti u anamnezi, sve dok se testovi jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti;
- poznate preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar;
- porfirije;
- neliječene hiperplazije endometrija.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza**

U liječenju simptoma postmenopauze HNL treba uvesti samo za simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. Tijekom liječenja s pomoću HNL-a, u žena treba provoditi pažljivu procjenu njegova rizika i koristi. U svim slučajevima treba najmanje jedanput na godinu provesti pažljivu procjenu rizika i koristi od ove terapije, te primjenu HNL nastaviti samo ako je korist veća od rizika.

#### Liječnički pregled/praćenje

Prije uvođenja ili ponovnog davanja HNL-a treba uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Liječnički pregled (uključujući ginekološki pregled i pregled dojki) treba provoditi vodeći računa o anamnestičkim podacima, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima. Za vrijeme liječenja preporučuju se povremeni kontrolni pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi za svaku ženu individualno. Žene treba uputiti da liječnika ili medicinsku sestru izvijeste o svakoj promjeni na dojkama. Pretrage, uključujući mamografiju, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenom prema kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

#### Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se je pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, potreban je liječnički nadzor. Treba voditi računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja Activellom, a to se poglavito odnosi na:

- leiomiom (miom maternice) ili endometriozu;
- anamnezu tromboembolijskih bolesti ili čimbenike rizika za ove bolesti (vidi dolje);
- čimbenike rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. pozitivnu obiteljsku anamnezu raka dojke;
- hipertenziju;
- jetrene poremećaje (npr. jetreni adenom);
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih;
- kolelitijazu;
- migrenu ili (jaku) glavobolju;
- sistemski eritematozni lupus;
- anamnezu hiperplazije endometrija (vidi dolje);
- epilepsiju;
- astmu;
- iznenadni gubitak sluha.

### Razlozi za trenutni prekid liječenja

Uzimanje lijeka treba prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije, kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili poremećaj jetrene funkcije;
- znatan porast krvnog tlaka;
- nova pojava migrenske glavobolje;
- trudnoća.

### Hiperplazija endometrija

Dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i od karcinoma (vidi poglavlje 4.8.). Kako bi se umanjio ovaj rizik, potrebno je estrogen kombinirati s progestagenom, koji se daje kroz najmanje 12 dana u mjesecu u žena s očuvanom maternicom.

Probojno krvarenje ili oskudno krvarenje može nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Međutim, ako se probojno krvarenje ili oskudno krvarenje pojavi nakon duljeg liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, treba ispitati razlog tome, i to pomoću endometrijske biopsije kako bi se isključila maligna promjena endometrija.

### Rak dojke

Randomizirano placebo-kontrolirano ispitivanje, Women's Health Initiative Study (WHI), kao i epidemiološka ispitivanja uključujući Million Woman Study (MWS), ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje su u HNL-u nekoliko godina uzimale estrogene, kombinacije estrogena-progestagena ili tibolon (vidi poglavlje 4.8.).

U svih HNL lijekova ovaj povećani rizik raste s trajanjem primjene HNL-a i izgleda da se vraća na početnu razinu otprilike pet godina nakon prestanka liječenja.

U studiji MWS je relativni rizik od raka dojke uz konjugirane konjske estrogene (CEE) ili estradiol (E2) bio veći kad je dodan progestagen, bilo sekvencijski ili kontinuirano, te bez obzira na vrstu progestagena. Nije dokazana nikakva razlika u riziku između različitih puteva primjene.

U studiji WHI je primjena kontinuiranog proizvoda kombinacije konjugiranog konjskog estrogena i medroksiprogesteron-acetata (CEE + MPA) bila udružena s karcinomima dojke koji su bili nešto veći i češće su imali lokalne metastaze u limfne čvorove u usporedbi s placebom.

HNL, poglavito kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

### Venska tromboembolija

HNL je udruženo s većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Jedna randomizirana kontrolirana studija, kao i epidemiološke studije pokazuju dva do tri puta veći rizik u žena na HNL-u u usporedbi s onima koje nisu rabile HNL. Procjenjuje se da je kod žena koje ne uzimaju HNL broj slučajeva VTE koji će se pojaviti kroz 5-godišnje razdoblje oko 3 na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i 8 na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Procjenjuje se da će u zdravih žena koje rabe HNL tijekom 5 godina broj dodatnih slučajeva VTE kroz 5-godišnje razdoblje biti između 2 i 6 (najbolja procjena =4) na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i između 5 i 15 (najbolja procjena =9) na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Nastup epizode VTE vjerojatniji je u prvoj godini primjene HNL-a nego kasnije.

Opće poznati čimbenici rizika za VTE uključuju osobnu ili obiteljsku anamnezu, izrazitu pretilost (indeks tjelesne mase  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) i sistemski eritematozni lupus. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena za razvoj VTE.

Bolesnice s preboljelom ili opetovanom VTE ili s poznatim trombofiličnim stanjima imaju povećani rizik od VTE, a HNL može doprinijeti tom riziku. Osobna ili snažna obiteljska anamneza opetovane tromboembolije ili opetovani spontani pobačaji zahtijevaju ispitivanja kako bi se isključila sklonost stvaranju krvnih ugrušaka. Primjenu HNL-a u tih bolesnica treba smatrati kontraindiciranom sve dok se ne provede temeljita procjena trombofiličnih čimbenika ili započne liječenje antikoagulansima. U žena koje već primaju antikoagulanse treba pažljivo ispitati sve koristi i rizike primjene HNL-a.

Rizik od VTE može se privremeno povećati dugotrajnom nepokretnošću, težom ozljedom ili većim kirurškim zahvatom. Kao u svih bolesnika nakon operacijskog zahvata, pozornost treba osobito posvetiti profilaktičnim mjerama kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kada se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, poglavito nakon abdominalne ili ortopedske kirurgije nogu, ako je moguće treba razmotriti mogućnost privremenog prekida HNL-a kroz 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje pomoću HNL-a ne treba nastaviti sve dok se ne postigne potpuna pokretnost.

Ako VTE nastupi na početku liječenja, uzimanje lijeka treba prekinuti. Bolesnice treba uputiti da se odmah jave liječniku ako osjete moguće tromboembolijske simptome (npr. bolno otjecanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

#### Koronarna srčana bolest

Nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja za povoljan kardiovaskularni učinak kontinuiranih konjugiranih estrogena i medroksiprogesteron-acetata (MPA). Dvije velike kliničke studije (WHI i HERS, tj. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) pokazale su mogući povećani rizik od kardiovaskularne smrtnosti u prvoj godini primjene, bez ikakve sveukupne koristi. Za ostale pripravke HNL postoje tek ograničeni podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima su se ispitivali učinci na kardiovaskularni pobol i smrtnost. Zato nije poznato protežu li se ovi nalazi i na druge pripravke HNL.

#### Moždani udar

U jednoj velikoj randomiziranoj kliničkoj studiji (WHI) utvrđen je kao sekundarni ishod povećan rizik od ishemijskog moždanog udara u zdravih žena tijekom liječenja kontinuiranim kombiniranim konjugiranim estrogenima i MPA. U žena koje ne uzimaju HNL procijenjeno je kako broj slučajeva moždanog udara koji će nastupiti kroz 5-godišnje razdoblje iznosi oko 3 na 1000 žena u dobi od 50-59 godina i 11 na 1000 žena u dobi od 60-69 godina. Procjenjuje se da će broj dodatnih slučajeva u žena koje uzimaju konjugirane estrogene i MPA tijekom 5 godina biti između 0 i 3 (najbolja procjena =1) na 1000 korisnica u dobi od 50-59 godina i između 1 i 9 (najbolja procjena =4) na 1000 korisnica u dobi od 60-69 godina. Nije poznato proteže li se ovaj povećani rizik i na druge pripravke HNL.

#### Rak jajnika

U nekim epidemiološkim studijama je dugotrajna (najmanje 5-10 godina) primjena HNL pripravaka od samih estrogena u histerektomiziranih žena bila udružena s povećanim rizikom od raka jajnika. Nije jasno izaziva li dugotrajna primjena kombiniranog HNL drukčiji rizik od onoga povezanog s isključivo estrogenskim pripravcima.

#### Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine, pa je stoga u bolesnica sa srčanom ili bubrežnom disfunkcijom potreban stalan liječnički nadzor. Bolesnice s terminalnim bubrežnim zatajenjem treba pomno pratiti, jer treba očekivati povećanu razinu djelatnih tvari iz Activellea u cirkulaciji.

Žene s hipertrigliceridemijom treba pomno pratiti za vrijeme liječenja nadomjescima estrogena ili hormonske nadomjesne terapije, jer su s estrogenskom terapijom u ovom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povišenja triglicerida koje je dovelo do pankreatitisa.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroidne hormone (TBG), što dovodi do povišenih razina ukupnih tiroidnih hormona u cirkulaciji mjerenih za proteine vezanim jodom (PBI), razina T4 (izmjerenih u koloni ili radioimuno određivanjem) ili razina T3 (izmjerenih radioimuno određivanjem). Smanjuje se preuzimanje T3, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki djelatnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (substrat angiotenzina/renina, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Nema konačnih dokaza za poboljšanje spoznajne funkcije. Postoje stanoviti dokazi iz studije WHI za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirane kombinirane CEE i MPA nakon dobi od 65 godina. Nije poznato odnose li se ovi nalazi na mlađe žene u postmenopauzi, te na druge pripravke HNL.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam estrogena i progestagena može se pojačati uz istodobnu primjenu tvari za koje se zna da potiču enzime koji metaboliziraju lijekove, poglavito enzime citokroma P450, kao što su lijekovi protiv konvulzija (npr. fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin) ili oni za liječenje infekcija (rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Za razliku od ovih lijekova, ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, pokazuju poticajna svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima.

Biljni pripravci koji sadrže pljuskavicu (*Hypericum perforatum*) mogu potaknuti metabolizam estrogena i progestagena.

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

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost jetrenih mikrosomalnih enzima koji metaboliziraju lijekove, npr. ketokonazol, mogu povisiti razinu aktivnih supstanci iz Activellea u cirkulaciji.

#### **4.6. Primjena lijeka u trudnoći i tijekom dojenja**

Activelle nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako trudnoća nastupi tijekom liječenja Activelleom, liječenje treba smjesta prekinuti.

Klinički, podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ukazuju na štetne učinke noretisterona na fetus. U dozama višim od onih koje se normalno primjenjuju u pripravcima za HNL zabilježena je maskulinizacija ženskih fetusa. Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških studija važnih za nenamjernu izloženost fetusa kombinacijama estrogena i progestagena nisu pokazali nikakav teratogeni ili fetotoksični učinak.

##### Dojenje

Activelle nije indiciran za vrijeme dojenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima**

Nema poznatih učinaka.

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešće opisivani štetni događaji tijekom liječenja u kliničkim ispitivanjima s pripravkom Activelle su vaginalno krvarenje i osjetljivost dojki, prijavljeno u približno 10% do 20% bolesnica.

Vaginalno krvarenje se obično javlja u prvim mjesecima liječenja.

Osjetljivost dojki nestaje nakon nekoliko mjeseci liječenja.

Niže su navedeni štetni događaji zamijećeni u randomiziranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih Activelleom u usporedbi s placebom, a za koje postoji mogućnost da su povezani s liječenjem.

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo uobičajene</b> >1/10	<b>Uobičajene</b> >1/100; <1/10	<b>Neuobičajene</b> >1/1000; <1/100	<b>Vrlo rijetke</b> >1/10.000; <1/1000
<b>Infekcije i infestacije</b>		Genitalna kandidijaza ili vaginitis, vidi «Bolesti reproduktivnog sustava i dojki»		
<b>Bolesti imunog sustava</b>			Preosjetljivost, vidi «Bolesti kože i potkožnog tkiva»	
<b>Metaboličke bolesti i poremećaji prehrane</b>		Zadržavanje tekućine, vidi «Opće bolesti i stanja na mjestu primjene»		
<b>Psihijatrijske bolesti</b>		Depresija ili pogoršanje depresije	Uznemirenost	
<b>Bolesti živčanog sustava</b>		Glavobolja, Migrena ili pogoršanje migrene		
<b>Krvožilne bolesti</b>			Tromboflebitis	Duboka venska tromboza, pulmonarna embolija
<b>Bolesti probavnog sustava</b>		Mučnina	Bolovi u trbuhu, napuhnutost	

<b>Bolesti kože i potkožnog tkiva</b>			Ispadanje kose, dlakavost, akne, osip i svrbež	
<b>Koštano-mišićne bolesti i bolesti vezivnog tkiva</b>		Bolovi u leđima	Grčenje mišića	
<b>Bolesti reproduktivnog sustava i dojki</b>	Osjetljivo st dojki Vaginalno krvarenje	Edem dojki ili povećanje dojki Miom maternice, progresija ili ponovna pojava mioma maternice		
<b>Opće bolesti i stanja na mjestu primjene</b>		Edem	Lijek ne djeluje	
<b>Ispitivanja</b>		Povećanje težine		

Prema dokazima iz velikog broja epidemioloških studija i jedne randomizirane placebo kontrolirane studije, Women's Health Initiative (WHI), sveukupni rizik od raka dojke povećava se s trajanjem primjene HNL u žena koje uzimaju ili su donedavno uzimale HNL.

Za HNL koja se sastoji samo od estrogena, procjene relativnog rizika (RR) prema ponovljenoj analizi izvornih podataka iz 51 epidemiološke studije (u kojima je >80% HNL bilo samo estrogensko HNL) i epidemiološke studije Million Women Study (MWS) slične su na razini od 1,35 (95% CI 1,21-1,49) odnosno 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

Za kombinirano HNL koje se sastoji od estrogena i progestagena nekoliko je epidemioloških studija objavilo sveukupno viši rizik za rak dojke u usporedbi s čistim estrogenom.

Iz studije MWS je objavljeno kako je u usporedbi s novijim korisnicama primjena raznih vrsta kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a bila udružena s višim rizikom od raka dojke (RR=2,00; 95% CI 1,88-2,12) nego primjena samih estrogena (RR=1,30; 95% CI 1,21-1,40) ili tibolona (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Studija WHI objavila je procjenu rizika od 1,24 (95% CI 1,01-1,54) nakon 5,6 godina primjene kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL (CEE + MPA) u svih korisnica u usporedbi s placebom.

Niže su prikazani apsolutni rizici izračunati prema studijama MWS i WHI:

Prema poznatoj prosječnoj incidenciji raka dojke u razvijenim zemljama u studiji MWS su dobivene slijedeće procjene:

- U žena koje ne rabe HNL očekuje se da će se u 32 na svakih 1000 žena rak dojke dijagnosticirati u dobi od 50 do 64 godine.
- Među 1000 žena koje rabe ili su donedavno rabile HNL broj dodatnih slučajeva tijekom odgovarajućeg razdoblja biti će kako slijedi:
  - za žene koje rabe čiste estrogene
    - između 0 i 3 (najbolja procjena =1,5) uz 5-godišnju primjenu
    - između 3 i 7 (najbolja procjena =5) uz 10-godišnju primjenu
  - za žene koje rabe kombinirano estrogensko i progestagensko HNL
    - između 5 i 7 (najbolja procjena =6) uz 5-godišnju primjenu
    - između 18 i 20 (najbolja procjena =19) uz 10-godišnju primjenu.

U studiji WHI je procijenjeno da će nakon 5,6 godina praćenja žena u dobi od 50 do 79 godina dodatnih 8 slučajeva invazivnog raka dojke biti uzrokovano kombiniranim estrogensko-progestagenskim HNL (CEE + MPA) na 10.000 žena/godina. Prema izračunu podataka iz ove studije dobivene su slijedeće procjene:

- Za 1000 žena u skupini na placebo
  - oko 16 slučajeva invazivnog raka dojke bilo bi dijagnosticirano kroz 5 godina.
- Za 1000 žena koje rabe kombinirano HNL estrogenom-progestagenom (CEE + MPA) broj dodatnih slučajeva bio bi
  - između 0 i 9 (najbolja procjena =4) uz 5-godišnju primjenu.

Broj dodatnih slučajeva raka dojke u žena koje rabe HNL uglavnom je sličan u žena koje započinju uzimati HNL bez obzira na dob u vrijeme početka primjene terapije (dob od 45 do 65 godina) (vidi poglavlje 4.4.).

### Rak endometrija

U žena s očuvanom maternicom rizik od endometrijske hiperplazije i raka endometrija raste s trajanjem primjene čistih estrogena. Prema podacima iz epidemioloških studija najbolja procjena rizika je ona za žene koje ne rabe HNL, među kojima se dijagnoza raka endometrija u dobi od 50 do 65 godina očekuje u oko 5 na svakih 1000 žena. Objavljeni porast rizika od raka endometrija među korisnicama čistih estrogena kreće se od 2- do 12-strukog porasta u usporedbi sa ženama koje ne rabe ove lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena. Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom ovaj se povećani rizik uvelike snižava.

### Iskustva opisana nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz gore navedene štetne reakcije na lijek, ove niže opisane objavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da bi mogle biti povezane s liječenjem Activelleom. Opisana učestalost ovih spontanih štetnih reakcija na lijek vrlo je niska (<1/10.000 bolesnica/godina). Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište povezana su s nižom stopom prijavljivanja događaja, poglavito kad se radi o nevažnim i dobro poznatim štetnim reakcijama na lijek, pa u tom svjetlu treba tumačiti i ovdje prikazanu učestalost.

- Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe): rak endometrija.
- Psihijatrijske bolesti: nesanicna, uznemirenost, poremećaj libida (smanjenje i povećanje).
- Bolesti živčanog sustava: vrtoglavica.
- Bolesti oka: poremećaji vida.
- Krvožilne bolesti: pogoršanje povišenog krvnog tlaka.
- Bolesti probavnog sustava: dispepsija, povraćanje.
- Jetrene i žučne bolesti: bolesti žučnog mjehura, kolelitijaza, pogoršanje ili ponovna pojava kolelitijaze.
- Bolesti kože i potkožnog tkiva: seboreja, osip, angioneurotski edem
- Bolesti reproduktivnog sustava i dojki: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni svrbež.
- Ispitivanja: smanjenje tjelesne težine, povećanje krvnog tlaka.

Ostale opisane neželjene reakcije udružene s liječenjem estrogenima/progestagenima:

- Benigne i maligne neoplazme, npr. rak endometrija.
- Venska tromboembolija, tj. duboka venska tromboza nogu ili zdjelice i plućna embolija, češća je među ženama koje rabe HNL nego među onima koje ne uzimaju ove lijekove. Za dodatne podatke vidi

poglavlja 4.3. Kontraindikacije i 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza kod primjene.

- Infarkt miokarda i moždani udar.
- Bolesti kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, hemoragijska erupcija, vaskularna purpura.
- Vjerojatnost demencije (vidi poglavlje 4.4.).

#### **4.9. Predoziranje**

Predožiranje se može očitovati mučninom i povraćanjem. Potrebno je simptomatsko liječenje.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamska svojstva**

ATK šifra G03FA01

Estrogen i progestagen za kontinuirano kombinirano hormonsko nadomjesno liječenje (HNL).

Estradiol

Estrogenska sastavnica Activellea je  $17\beta$ -estradiol, koji je kemijski i biološki jednak endogenom humanom  $17\beta$ -estradiolu. Estrogenska sastavnica Activellea nadomješta gubitak proizvodnje estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze.

Estrogeni sprječavaju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovariektomije.

Noretisteron-acetat

Kako estrogeni potiču rast endometrija, čisti estrogeni povećavaju rizik od hiperplazije i raka endometrija. Dodavanje progestagena znatno smanjuje estrogenom izazvani rizik od hiperplazije endometrija u žena s očuvanom maternicom.

Primjena Activellea u kliničkim ispitivanjima pokazuje da dodatak noretisteron-acetata povećava ublažavajući učinak  $17\beta$ -estradiola na vazomotorne simptome.

Ublažavanje menopauzalnih tegoba postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Activelle je pripravak kontinuirano - kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja kojim se izbjegava regularno krvarenje povezano s primjenom cikličkog ili sekvencijskog hormonskog nadomjesnog liječenja. Amenoreja (izostanak krvarenja i oskudnih krvarenja) se javlja u 90% žena nakon 9-12 mjeseci liječenja. Tijekom prva tri mjeseca liječenja krvarenje i oskudno krvarenje javlja se u 27% žena, a nakon 10-12 mjeseci liječenja u 10% žena.

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

Dokazi iz studije WHI i metaanaliziranih studija pokazuju kako trenutna primjena HNL-a, samog ili u kombinaciji s progestagenom, u pretežno zdravih žena smanjuje rizik od prijeloma kuka, kralješnice i drugih osteoporotskih prijeloma. HNL također može spriječiti prijelome u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili s utvrđenom osteoporozom, no dokazi za to su ograničeni.

Učinci Activellea na mineralnu gustoću kosti ispitivani su u dvogodišnjim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u žena u postmenopauzi (n=327 u jednom ispitivanju, uključujući 47 žena na Activelleu i 48 na Kliogestu; te n=135 u drugom ispitivanju, uključujući 46 žena na Activelleu). Sve žene primale su kalcij u dozama od 500 do 1000 mg dnevno. Activelle je značajno smanjio gubitak koštane mase u lumbalnoj kralješnici, kostima zdjelice, distalnom dijelu palčane kosti, kao i u cijelom tijelu, u odnosu na kontrolnu skupinu žena koje su primale samo kalcij.

U žena u ranoj postmenopauzi (1-5 godina od zadnje menstruacije) koje su 2 godine liječene Activelleom, postotak promjena u odnosu na početno stanje u gustoći koštane mase lumbalne kralješnice, vrata i trohantera bedrene kosti iznosio je  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  i  $4,3 \pm 0,7\%$  (srednja vrijednost  $\pm$ SDV), dok je kod pripravka s većim dozama (2 mg E2 i 1 mg NETA, Kliogest) iznosio  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  i  $5,0 \pm 0,9\%$ . Postotak žena koje su nakon dvogodišnjeg liječenja Activelleom ili Kliogestom zadržale ili povećale mineralnu gustoću kosti iznosio je 91%, odnosno 89%.

U studiji koja je provedena u žena u postmenopauzi prosječne starosne dobi od 58 godina, liječenje Activelleom u trajanju od 2 godine povećalo je mineralnu gustoću kosti u lumbalnoj kralješnici za  $5,9 \pm 0,9\%$ , u kostima zdjelice za  $4,2 \pm 1,0\%$ , u distalnom dijelu palčane kosti za  $2,1 \pm 0,6\%$  te u cijelom tijelu za  $3,7 \pm 0,6\%$ .

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene  $17\beta$ -estradiola u mikroniziranom obliku dolazi do brze apsorpcije iz probavnog trakta. Dolazi do opsežnog prvog prolaska u jetri i drugim probavnim organima, dok vršna koncentracija u plazmi od otprilike 35 pg/ml (raspon 21-52 pg/ml) nastupa nakon 5-8 sati. Poluživot  $17\beta$ -estradiola iznosi otprilike 12-14 sati. Cirkulacijom prolazi vezan za SHBG (37%) i albumin (61%), dok je samo 1-2% nevezano. Metabolizam  $17\beta$ -estradiola događa se uglavnom u jetri i crijevima, ali i u ciljnim organima, te obuhvaća stvaranje manje djelatnih i nedjelatnih metabolita uključujući estron, katekoloestrogene i nekoliko estrogenskih sulfata i glukuronida. Estrogeni se dijelom izlučuju sa žuči, hidrolizirani i reapsorbirani (enterohepatična cirkulacija), a uglavnom se uklanjaju mokraćom u biološki nedjelatnom obliku.

Nakon oralne primjene noretisteron-acetat se brzo apsorbira i pretvara u noretisteron (NET). Podliježe prvom prolasku u jetri i drugim probavnim organima, a vršnu koncentraciju u plazmi od otprilike 3.9 ng/ml (raspon 1.4-6.8 ng/ml) postiže nakon 0,5-1,5 sati. Konačni poluživot za NET iznosi otprilike 8-11 sati. NET se veže za SHBG (36%) i albumin (61%). Najvažniji metaboliti su izomeri  $5\alpha$ -dihidro-NET i tetrahidro-NET, koji se uglavnom izlučuju mokraćom kao konjugati sulfata ili glukuronida.

Farmakokinetika u starijih osoba nije ispitivana.

## 5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

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

Ispitivanja estradiola ili estradiol-valerata na životinjama pokazala su embrioletalne učinke i feminizaciju muških fetusa.

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

Glede ostalih pretkliničkih učinaka, profili toksičnosti za estradiol i noretisteron-acetat dobro su poznati i ne pokazuju nikakve posebne rizike za ljude osim onih navedenih u poglavljima Sažetka opisa svojstava lijeka i onih koji se općenito odnose na HNL.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Laktoza monohidrat

Kukuruzni škrob

Kopovidon

Talk

Magnezij-stearat

Film-ovojnica:

Hipromeloza

Gliceroltriacetat

Talk

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperature nižoj od 25 °C. Ne držati u hladnjaku. Držati spremnik u originalnoj kartonskoj kutiji.

### 6.5. Narav i sastav unutarnjeg pakiranja/spremnika

Kalendarsko pakiranje (dispenszor s označenim danima u tjednu) sa 28 filmom obloženih tableta.

Kalendarsko pakiranje (dispenszor s označenim danima u tjednu) sa 28 filmom obloženih tableta sastoji se od 3 dijela:

- podloge načinjene od obojenog neprozirnog polipropilena,

- prstenastog poklopca načinjenog od prozirnog polistirena,
- središnjeg diska s brojčanikom načinjenog od neprozirnog polistirena.

#### **6.6. Upute za uporabu/rukovanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **6.7. Način i mjesto izdavanja**

Na liječnički recept, samo u ljekarnama.

#### **6.8. Naziv i adresa proizvođača**

Novo Nordisk A/S  
2880 Bagsvaerd  
Danska

#### **6.9. Naziv i adresa podnositelja zahtjeva u Republici Hrvatskoj**

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.  
Oreškovićeva 20 A  
10 000 Zagreb

#### **7. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet**

UP/I-530-09/05-02/270; 25.travnja 2005.