

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Activelle 1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje:

estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 0,5 mg.

Pomocné látky so známym účinkom:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 6 mm. Na jednej strane tabliet je vyryté NOVO 288 a na druhej býk Apis.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri príznakoch vznikajúcich z nedostatku estrogénu u žien v menopauze, ktoré sú viac ako 1 rok po poslednej menštruácii.

Na prevenciu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú HSL žien s intaktnou maternicou.

Podáva sa perorálne jedna tableta denne bez prerušenia, najlepšie vždy v rovnakom čase každý deň.

Na začatie a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka pre najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prechod na vyššiu dávku kombinovaného lieku by mal byť indikovaný len v prípade, ak sa ani po 3 mesiacoch liečby nedostaví zmiernenie príznakov.

Ženy bez menštruácie, ktoré neužívajú HSL, alebo ženy, prechádzajúce z inej kontinuálnej kombinovanej HSL, môžu začať liečbu liekom Activelle v ľubovoľnom vhodnom dni. Ženy

prechádzajúce zo sekvenčného režimu HSL, majú začať liečbu hneď po vysadení lieku a po skončení krvácania.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má ju užiť hneď ako to bude možné, do nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, tableta sa má zlikvidovať. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Známa, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka
- Známe, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy
- Neliečená hyperplázia endometria
- Predchádzajúce alebo aktívne žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4))
- Aktívne alebo predchádzajúce arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)
- Akútne alebo ochorenie pečene v anamnéze, alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Porfýria.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba postmenopauzálnych symptómov HSL sa má začať len v prípade, že príznaky majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos, a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy týkajúce sa rizika spojeného s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom k nízkej úrovni absolútneho rizika u mladších žien, však pomer prínosov a rizík pre tieto ženy, môže byť priaznivejší ako u starších žien.

#### Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenia

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí získať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôbené jednotlivkej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri dolu „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód napr. mamografie sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skriningovou praxou a majú byť prispôbené klinickým potrebám jednotlivkej pacientky.

#### Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, príp. sa objavil a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientky sa musia veľmi pozorne sledovať. Je potrebné vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu opakovať, alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho
- Žlčové kamene
- Migréna alebo (silná) bolesť hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleróza.

#### Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie pečeňových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt bolesti hlavy migrenózneho typu
- Tehotenstvo.

#### Hyperplázia endometria a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou riziko hyperplázie endometria a karcinómu je zvýšené, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšené riziko rakoviny endometria u žien užívajúcich samotné estrogény sa pohybuje od 2- až do 12-násobku v porovnaní so ženami neužívajúcimi estrogény, v závislosti na dĺžke liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávať zvýšené riziko po dobu viac ako 10 rokov.

Pridanie progestagénu cyklicky po dobu najmenej 12 dní na mesiac/28 dní cyklu alebo kontinuálna kombinovaná estrogén-progestagénová liečba žien, ktoré nie sú po hysterektómii, zabraňuje tomuto zvýšenému riziku spojeného s HSL samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie. Ak náhle krvácanie alebo špinenie pokračuje po prvých mesiacoch liečby, objaví sa po určitom čase počas liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

#### Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-progestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

Randomizované, placebom kontrolované skúšanie Women's Health Initiative study (WHI), a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-progestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávať 10 rokov alebo viac.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

#### Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI), naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

### Žilová tromboembólia

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL, ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie je zhoda v názore o možnej úlohe varikózných žíl pri VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientov po operácii je potrebné uvažovať o profylaktických opatreniach na prevenciu vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhšia imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa má znova začať až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale s anamnézou u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, môže sa uvažovať o skríningu po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilných defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaný trombofilný defekt, ktorý sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov, alebo je „závažný“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liečba sa má ukončiť. Pacientky treba informovať, aby navštívili svojho lekára ihneď, ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť na hrudi, dýchavičnosť).

### Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktomyokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestanénovú, alebo len estrogénovú HSL.

Relatívne riziko vzniku ICHS počas užívania kombinovanej estrogén-progestagénovej HSL je mierne zvýšené. Pretože základné absolútne riziko ICHS je výrazne závislé od veku, počet ďalších prípadov ICHS kvôli užívaniu estrogén-progestagénov je veľmi nízky u zdravých žien blízko menopauzy, ale bude rásť s pribúdajúcim vekom.

### Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom, alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je výrazne

závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

### Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebné pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou pozorne sledovať.

Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou sa majú pozorne sledovať počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov v plazme, čo vedie k pankreatitíde, ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy hereditárneho alebo získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroid (TBG), spôsobujúceho zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľnej T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoid (CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa – 1– antitrypsín a ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú údaje z WHI štúdie o zvýšení rizika novej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálne kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.

### Zvýšené hodnoty ALT

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) kombinovaným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom a bez neho bolo zvýšenie ALT väčšie ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien užívajúcich etinylestradiol - obsahujúce lieky, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (combined hormonal contraceptives, CHC). Okrem toho aj u pacientiek, ktoré sa liečili glecaprevirom/pibrentasvirom, boli pozorované zvýšené hodnoty ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC. Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glecaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť, pozri časť 4.5.

Activelle tablety obsahujú laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózevej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus estrogénov a progestagénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P 450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibitory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a progestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

#### Účinok HSL s obsahom estrogénov na iné lieky

Ukázalo sa, že hormonálna antikoncepcia obsahujúca estrogény významne znižuje plazmatické koncentrácie lamotrigínu pri súbežnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže znížiť kontrolu záchvatov. Aj keď potenciálna interakcia medzi HSL a lamotrigínom nebola skúmaná, predpokladá sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súbežne.

#### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu pečeňových mikrozomálnych lieky metabolizujúcich enzýmov napr. ketokonazol, môžu zvyšovať cirkulujúce hladiny účinných látok lieku Activelle.

Súbežné podávanie cyklosporínu a lieku Activelle môže spôsobiť zvýšenú hladinu cyklosporínu, kreatinínu a transamináz v krvi, kvôli zníženému metabolizmu cyklosporínu v pečeni.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Activelle je kontraindikovaný počas gravidity.

Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Activelle, liečba musí byť okamžite ukončená. Klinické údaje z limitovaného počtu tehotenstiev, keď došlo k expozícii plodu, naznačujú škodlivé účinky noretisterónu na plod. Ak sa použili vyššie dávky ako sú normálne používané v OC a HSL, bola pozorovaná maskulinizácia plodu ženského pohlavia.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúcich neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénov a progestagénov nedokázali ich teratogenný ani embryotoxický vplyv.

#### Dojčenie

Activelle je kontraindikovaný počas laktácie.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie je známy vplyv lieku Activelle na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Klinické skúsenosti

V klinických štúdiách s liekom Activelle najčastejšie popisovanými nežiaducimi účinkami u približne 10% až 20% pacientok boli krvácanie z pošvy a bolestivosť/citlivosť prsníkov. Krvácanie z pošvy sa objavuje obvykle v prvých mesiacoch liečby. Bolesť prsníkov sa obvykle stratí po niekoľkých mesiacoch liečby. Všetky nežiaduce účinky zistené v randomizovaných klinických štúdiách boli pozorované s vyššou frekvenciou u pacientok liečených liekom Activelle v porovnaní s placebom, a ktoré podľa všeobecného názoru možno súvisia s liečbou, sú uvedené nižšie.

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		Genitálna kandidóza alebo vaginitída, pozri tiež "Poruchy reprodukčného systému a prsníkov"		
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Precitlivenosť, pozri tiež "Poruchy kože a podkožného tkaniva"	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Zadržovanie tekutín, pozri tiež „Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania“		
<b>Psychické poruchy</b>		Depresia alebo zhoršenie depresie	Nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesť hlavy, migréna alebo zhoršenie migrény		
<b>Cievne poruchy</b>			Tromboflebitída povrchová	Hlboká žilová tromboembólia Pľúcna embólia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Nauzea	Bolesť brucha, distenzia brucha alebo diskomfort. Plynatosť alebo nadúvanie	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			Alopécia, nadmerné ochlpenie alebo akné Svrbenie alebo žihľavka	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesť chrbta	Krče v nohách	

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Bolest' prsníkov alebo citlivosť prsníkov Vaginálna hemorágia	Edém prsníkov alebo zväčšenie prsníkov Zhoršenie fibroidov maternice alebo znovuobjavenie sa fibroidov maternice alebo fibroidy maternice		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Periférny edém	Neúčinnosť lieku	
<b>Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšenie telesnej hmotnosti		

### Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií na liek, tie, ktoré sú uvedené nižšie, boli zaznamenané spontánne a podľa všeobecného názoru môžu byť spojené s liečbou liekom Activelle. Výskyt hlásení týchto spontánnych nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavý (< 1/10 000, neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)) Post- marketingové skúsenosti sú ovplyvnené nedostatkom hlásení s ohľadom na triviálne a dobre známe nežiaduce reakcie lieku. Uvádzaná frekvencia má byť interpretovaná z tohto pohľadu:

- Nezhubné a zhubné nádory (vrátane cýst a polypov): rakovina endometria
- Poruchy imunitného systému: generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)
- Psychické poruchy: nespavosť, úzkosť, znížené libido, zvýšené libido
- Poruchy nervového systému: závraty, mozgová príhoda
- Ochorenia oka: poruchy zraku
- Srdcové poruchy: infarkt myokardu
- Cievne poruchy: zhoršenie hypertenzie
- Poruchy gastrointestinálneho traktu: poruchy trávenia, vracanie
- Poruchy pečene a žlčových ciest: choroby žlčníka, cholelitiáza, zhoršenie cholelitiázy, znovuobjavenie sa cholelitiázy
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: seborea, vyrážka, angioneurotický edém
- Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: hyperplázia endometria, vulvovaginálne svrbenie
- Abnormálne laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku.

Iné nežiaduce reakcie, ktoré boli popísané v súvislosti s estrogén/progestagénovou liečbou:

- Kožné a podkožné poruchy: alopecia, chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, cievna purpura
- Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

### Riziko rakoviny prsníka

Až 2-násobne zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.

Zvýšené riziko pre ženy užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény je nižšie ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-progestagénu.



Úroveň rizika je závislá od dĺžky doby užívania (pozri časť 4.4).

Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií:

### Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií

#### Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
<b>HSL obsahujúca len estrogény</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Liečba kombináciou estrogén-progestagén</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

#### Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch
<b>HSL obsahujúca len estrogény</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Liečba kombináciou estrogén-progestagén</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EU líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

### US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidenca na 1 000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1 000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
<b>CEE samotné estrogény</b>			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrogén-progestagén**</b>			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	4 (0-9)

\* WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

\*\* Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiu, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

### Riziko rakoviny endometria

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1 000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdií Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

### Riziko žilovej tromboembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu:

#### **WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania**

Vek (roky)	Incidencia na 1 000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1 000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
<b>Perorálne samotné estrogény*</b>			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
<b>Perorálna kombinácia estrogén-progestagén</b>			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

\*Štúdia so ženami bez maternice

### Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

### Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Pri užívaní samotných estrogénov a estrogén-progestagénová je liečba spojená až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je výrazne závislé od veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

#### **WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody\* po 5 rokoch užívania**

Vek (roky)	Incidencia na 1 000 žien v ramene s	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1 000 žien, ktoré
------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------------

	<b>placebom po 5 rokoch</b>		<b>užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)</b>
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

\* Žiadna diferenciacia medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

#### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie sa môže prejavovať nauzeou a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Progestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03FA01.

#### Mechanizmus účinku

Estradiol: liečivo, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Tento estrogén nahrádza estrogén, ktorý je v nízkom množstve produkovaný u žien v menopauze a zmiernuje prejavy menopauzy.

Estrogén zabraňuje úbytku kostnej hmoty u žien po menopauze alebo ovarektómii.

Noretisterónacetát: Syntetický progestagén s podobným účinkom ako progesterón, prirodzený ženský pohlavný hormón. Keďže estrogény podporujú rast endometria, neoponované estrogény zvyšujú riziko hyperlázie a rakoviny endometria. Pridanie progestagénu značne znižuje estrogénom indukované riziko hyperlázie endometria u žien, ktorým maternica nebola odstránená.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických skúškach s liekom Activelle pridanie noretisterónacetátu zvyšuje vazomotorické symptómy zmiernujúce vplyv 17 $\beta$ -estradiolu.

K úľave postmenopauzálnych príznakov dochádza počas prvých pár týždňov liečby.

Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú HSL a má na zreteli úplný ústup krvácania súvisiaceho s cyklickou alebo sekvenčnou HSL. Počas 9-12 mesiacoch liečby bolo 90% žien amenoreických (bez krvácania a špinenia). Krvácanie a/alebo špinenie bolo pozorované u 27% žien počas prvých 3 mesiacov liečby a u 10% počas 10-12 mesiacov liečby.

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený s rýchlym úbytkom kostnej hmoty a so zvýšením zmien na kostiach. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý na dávke. Ochrana je účinná tak dlho pokiaľ liečba trvá. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analýz štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, samotné alebo v kombinácii s progestagénom – podávané prevažne zdravým ženám – znižuje riziko zlomenín bedra, chrbtice a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Účinok lieku Actívelle na hustotu kostnej hmoty u žien po menopauze bol sledovaný po dobu 2 rokov randomizovanou, dvojito zaslepenou štúdiou, placebo kontrolovanou klinickou štúdiou (n = 327) v jednej štúdií, vrátane 47 na lieku Actívelle a 48 na lieku Kliogest (2 mg estradiol a 1 mg noretisterónacetát); a n = 135 v druhom teste, vrátane 46 na lieku Actívelle). Každý zo žien bol denne podávaný vápnik v množstve od 500 do 1 000 mg. Actívelle významne zamedzil strate kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice, bedrovej kosti, vretennej kosti a celej kostry v porovnaní so ženami, ktorým bolo podávané placebo doplnené vápnikom. U žien (1-5 rokov po poslednej menštruácii) bolo percento zmien v porovnaní so základnou hodnotou hustoty kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice, krčka stehnovej kosti a chochola stehennej kosti u pacientok včasných, postmenopauzálnych, liečených po dobu 2 rokov s liekom Actívelle bolo  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  a  $4,3 \pm 0,7\%$  (priemer  $\pm$  stredná odchýlka), zatiaľ čo s vyššou dávkou kombinácie 2 mg E<sub>2</sub> a 1 mg NETA (Kliogest) bolo  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  a  $5,0 \pm 0,9\%$ . Percento žien, u ktorých sa hustota kostnej hmoty udržala alebo sa zvýšila počas dvojročnej liečby s liekom Actívelle a Kliogest bolo 87% a 91% jednotlivo. U žien v menopauze v priemernom veku 58 rokov, u ktorých bol študovaný účinok lieku Actívelle počas dvojročného liečenia sa zvýšila hustota kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice o  $5,9 \pm 0,9\%$ , bedrovej kosti o  $4,2 \pm 1,0\%$ , vretennej kosti o  $2,1 \pm 0,6\%$  a celej kostry o  $3,7 \pm 0,6\%$ .

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia 17 $\beta$ -estradiolu

Po perorálnom podávaní 17 $\beta$ -estradiolu v mikronizovanej forme dochádza k jeho rýchlej absorpcii z tráviaceho traktu. Najprv je prvostupňovo metabolizovaný pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi a dosahuje vrchol koncentrácie v plazme približne 35 pg/ml (rozsah 21-52 pg/ml) za 5-8 hodín. Polčas 17 $\beta$ -estradiolu je okolo 12-14 hodín. Viaže sa na SHBG (37%) a na albumín (61%), neviazaný ostane približne v 1-2%.

### Biotransformácia a eliminácia 17 $\beta$ -estradiolu

Metabolizmus 17 $\beta$ -estradiolu prebieha prevažne v pečeni a čreve, ale tiež v cieľových orgánoch a zahrňuje aj menej aktívne alebo neaktívne metabolity vrátane estrónu, katecholestrogénov a viacerých síranov estrogénu a glukuronidov. Estrogény sú vylučované žľouchou, kde sú hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatálny obeh) a eliminované sú hlavne močom v biologicky inaktívnej forme.

### Absorpcia a distribúcia noretisterónacetátu

Po perorálnom podávaní noretisterónacetátu je tento rýchlo absorbovaný a transformovaný na noretisterón (NET). Tento je metabolizovaný v prvom stupni pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi, dosiahne vrchol koncentrácie v plazme približne 3,9 ng/ml (rozsah 1,4 - 6,8 ng/ml) za 0,5 - 1,5 hodiny. Koncový polčas NET je okolo 8-11 hodín. NET sa viaže na SHBG (36%) a na albumín (61%).

### Biotransformácia a eliminácia noretisterónacetátu

Najdôležitejšími metabolitmi sú izoméry 5 $\alpha$ - dihydro-NET a tetrahydro-NET, ktoré sú vylučované hlavne močom, ako síranové alebo glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetické vlastnosti u starších pacientok neboli sledované.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Zreteľné rozdiely v predklinických výsledkoch medzi živočíšnymi druhmi a medzi zvieratami a ľuďmi, mali len ohraničenú prognostickú hodnotu pre aplikáciu estrogénov u ľudí.

U experimentálnych zvierat estradiol alebo estradiolvalerát odhalil embryoletálny vplyv už pri relatívne nízkych dávkach; bola zistená malformácia urogenitálneho traktu a feminizácia plodov mužského pohlavia.

Noretisterón, podobne ako iné progestagény zapríčiňuje virilizáciu plodu ženského pohlavia u potkanov a opíc. Po podávaní vysokých dávok noretisterónu bol pozorovaný jeho embryoletálny účinok.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobité riziko pre ľudí, okrem už spomínaných v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy  
Kukuričný škrob  
Kopovidón  
Mastenec  
Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Hypromelóza  
Triacetín  
Mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25° C. Neuchovávajte v chladničke. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v balení s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou.

Balenie s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou obsahuje 28 tabliet a pozostáva z troch častí:

- Základ je vyrobený z farebného nepriehľadného polypropylénu.
- Viečko kruhového tvaru je vyrobené z priehľadného polystyrénu.
- Stredná kruhová stupnica je vyrobená z farebného nepriehľadného polystyrénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0215/05-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. august 2005  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríl 2014

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024