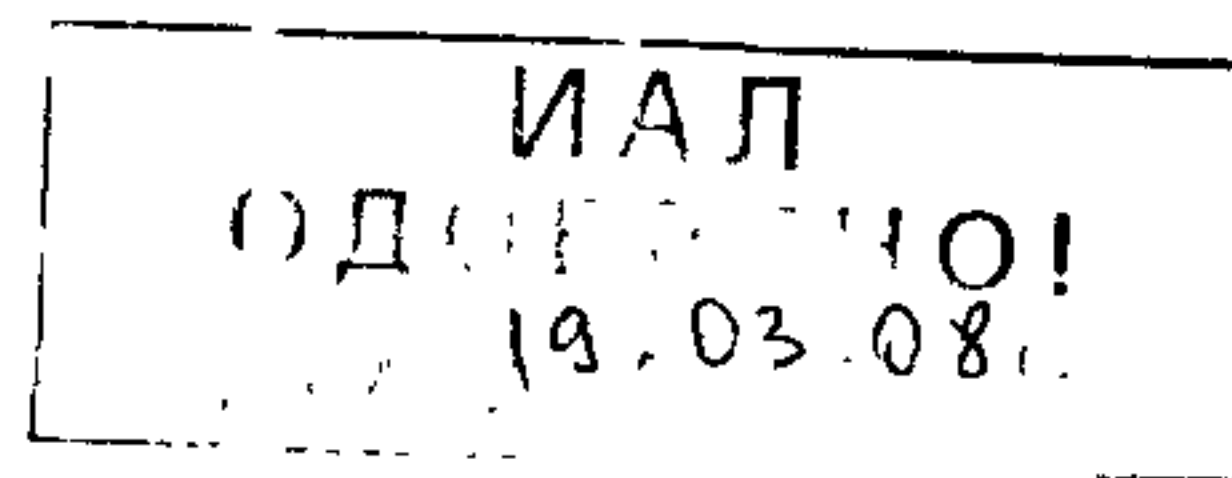


## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Activelle® 1 mg/0,5 mg film-coated tablet  
Активел® 1 mg/0,5 mg филмирана таблетка



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа:  
Безводен естрадиол (*estradiol*) 1 mg (като естрадиолов хемихидрат) и норетистеронов ацетат (*norethisterone acetate*) 0,5 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, филмирани, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с диаметър 6 mm. Таблетките са гравирани с NOVO 288 от едната страна и бика АПИС (логото на Novo Nordisk) от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) на симптомите на естрогенен дефицит при жени, които са в менопауза повече от една година.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

Опитът при лечение на жени над 65 години е ограничен.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Activelle® е лекарствен продукт за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, при жени с интактна матка. Трябва да се приема перорално, по една таблетка дневно, без прекъсване, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (вижте също точка 4.4).

Ако след три месеца повлияването на симптомите е незадоволително, може да се мисли за преминаване към по-високо дозиран комбиниран препарат.

При жени с аменорея, които не приемат ХЗТ или при жени, които преминават от друг медикамент за постоянна балансирана ХЗТ на Activelle®, лечението може да започне във всеки удобен ден. При жени, които преминават от режим на секвенциална ХЗТ, лечението трябва да започне веднага след спиране на отпадъчното кръвотечение.

Ако пациентката е забравила да вземе таблетка, таблетката трябва да се вземе във възможно най-скоро в рамките на следващите 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, таблетката не трябва да се взема.



се изхвърли. Неприетата доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кървотечение и зацапване.

### 4.3 Противопоказания

Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата  
Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)  
Недиагностицирано генитално кървотечение  
Нелекувана ендометриална хиперплазия  
Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)  
Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)  
Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали  
Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някоя от съставките  
Порфирия

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само за симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата превъзхожда риска.

#### Медицински преглед/ проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снее пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. на таз и млечни жлези) трябва да се съобрази с нея, а също така и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се съветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или сестра (моля вижте точка "Рак на гърдата" по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително мамография, съобразени с клиничните нужди на пациентката, и според възприетата понастоящем скринингова практика.

#### Състояния, при които е необходимо проследяване

Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото или са се засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Activelle®, а именно:

Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза  
Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вижте по-долу)  
Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата  
Хипертония  
Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)  
Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове  
Холелитиаза  
Мигрена или (силно) главоболие  
Системен лупус еритематозус  
Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вижте по-долу)  
Епилепсия  
Астма  
Отосклероза

#### Причини за незабавно спиране на терапията



Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание или в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност

#### Хиперплазия на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на рак се увеличава (вижте точка 4.8). Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение и зацапване. Ако те се появят след известно време или продължат след спирането на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

#### Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо – контролирано, проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или или тиболон за ХЗТ за няколко години (вижте точка 4.8).

За всички ХЗТ, ексесивният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за рак на гърдата с конюгирани естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато, и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, продължителната комбинирана терапия с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон (CEE + MPA) се свързва с рак на гърдата, които са малко по-големи по размери и с по-голяма честота имат метастази в лимфните възли в сравнение с плацебо.

ХЗТ, особено комбинираната естрогени-прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

#### Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и 8 на 1 000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка = 4) на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка = 9) на 1 000 за жените на възраст 60-69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (Индекс на Телесната Маса > 30 kg/m<sup>2</sup>) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. За да се намали този риск, трябва да се вземат предвид допълнителни фактори.



тромбофилия, трябва да бъдат проучени лична и пълна фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се отдава голямо значение на мерките за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на ХЗТ, по възможност четири до шест седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако усетят наличието на потенциален тромбемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

#### Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинарна терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

#### Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите, които биха получили инсулт за 5 годишен период е около 3 на 1 000 жени на възраст 50–59 години и 11 на 1 000 жени на възраст 60–69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка =1) на 1 000 за възраст 50-59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка =4) на 1 000 за възраст 60–69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

#### Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5–10 години) ХЗТ с лекарствени продукти съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на рак на яйчника. Не е сигурно дали продължителният прием на комбинирана ХЗТ носи различен риск от този на продуктите, съдържащи само естрогени.

#### Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност, трябва също да бъдат следени по-често, защото при тях може да се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на Activelle®.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като във връзка с лечението с естроген са наблюдавани редки случаи на увеличаване на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.



Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия тотален тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВІ), нивата на Т4 (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или Т3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т3 от смола е намалено в резултат на увеличаване на тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали тези находки се отнасят за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

Таблетките Activelle® съдържат лактоза монохидрат. Пациентки с рядка наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Клинично увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

Лекарствени средства, които подтискат активността на чернодробните лекарство-метаболизиращи микрозомални ензими, напр. кетоконазол, могат да повишат нивата на активните съставки на Activelle® в кръвната циркулация.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Activelle® не е показан за употреба при бременност.

В случай на бременност по време на приема на Activelle®, лечението трябва веднага да се преустанови.

Данните от ограничен брой експонирани бременности показват неблагоприятните ефекти на норетистерона върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните при орална контрацепция и ХЗТ е наблюдавана маскулинизация на женските фетуси. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непредпазливо излагане на плода на въздействието на комбинации от естрогени и прогестагени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

#### Кърмене

Activelle® не е показан за употреба по време на кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са известни такива ефекти.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Клинични наблюдения:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания с Activelle® са вагинално кръвотечение и болка/напрежение в гърдите, срещащи се при приблизително 10% до 20% от пациентките. Вагиналното кръвотечение обикновено се явява в първите месеци на терапията. Болките в гърдите обикновено изчезват след няколко месеца лечение. Всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани в рандомизираните клинични проучвания, по-чести при пациенти лекувани с Activelle® в сравнение с плацебо и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението, са показани на таблицата по-долу.

Система орган клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100; <1/10	Нечести ≥1/1 000; <1/100	Редки ≥1/10 000; <1/1 000
Инфекции и инфестации		Генитална кандидоза или вагинит, вижте също "Нарушения на репродуктивната система и гърдите"		
Нарушения в имунната система			Хиперсензитивност, вижте също "Нарушения на кожата и подкожната тъкан"	
Нарушения в обмяната и храненето		Задръжка на течности, вижте също "Общи нарушения и такива според мястото на приложение"		
Психиатрични нарушения		Депресия или влошаване на депресията	Нервност	
Нарушения на нервната система		Главоболие, мигрена или влошаване на мигрената		
Съдови нарушения			Повърхностен тромбофлебит	Тромбемболизъм на дълбоките вени Белодробен емболизъм
Гастроинтестинални нарушения		Гадене	Абдоминална болка, раздуване на корема или абдоминален дискомфорт Флатуленция	



			подуване	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Алопеция, хирзуитизъм или акне Сърбеж или уртикария	
<b>Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения</b>		Болки в гърба	Крампи на долните крайници	
<b>Нарушения на репродуктивните органи и гърдите</b>	Болка или напрежение в гърдите  Вагинално кървотечение	Оток или увеличение на гърдите Поява, рецидив или влошаване на фибромите на матката		
<b>Общи нарушения и такива според мястото на приложение</b>		Периферен оток	Неефективна терапия	
<b>Изследвания</b>		Увеличение на теглото		

### Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, Women's Health Initiative (WHI) рискът от рак на гърдата се увеличава с броя на годините с употреба на ХЗТ при приемащи или приемали в миналото жени.

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценката на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които >80% от употребата на ХЗТ е за самостоятелна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни при 1,35 (95% CI: 1,21 - 1,49) и 1,30 (95% CI: 1,21 - 1,40) съответно.

Много епидемиологични проучвания докладват общ повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенова терапия.

MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген- прогестаген комбинирана ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата (RR=2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12) в сравнение с употребата самостоятелно естрогени (RR=1,30; 95% CI: 1,21 - 1,40) или употребата на тиболон (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) след 5,6 години употреба на естроген- прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемащи в сравнение с плацебо (неприемащи).

Абсолютният риск изчислен от MWS и WHI проучванията е представен по-долу:

MWS оценява, че от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни:

- За жени неупотребяващи ХЗТ, за приблизително 32 на всеки 1000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.



- За 1 000 жени употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ, броят на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде:
  - За тези на самостоятелна естроген заместителна терапия
    - Между 0 и 3 (най-близка оценка=1,5) за 5 годишна употреба
    - Между 3 и 7 (най-близка оценка=5) за 10 годишна употреба.
  - За тези на естроген- прогестаген комбинирана ХЗТ,
    - Между 5 и 7 (най-близка оценка=6) за 5 годишна употреба
    - Между 18 и 20 (най-близка оценка=19) за 10 годишна употреба.

Проучването WHI оценява, че след 5,6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължи на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (СЕЕ+МРА) на 10 000 човеко-години).

Съгласно изчисленията от данните от проучванията се оценява, че:

- За 1 000 жени в плацебо групата,
  - около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1 000 жени, които използват естроген- прогестаген комбинирана ХЗТ (СЕЕ+МРА), броят на допълнителните случаи ще бъде:
  - Между 0 и 9 (най-близка оценка=4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (вижте точка 4.4).

#### Ендометриален рак

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален рак се увеличава с увеличаване на продължителността на самостоятелната употреба на естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка за риск от рак на ендометриума е, че за жени неупотребяващи ХЗТ, за около 5 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген докладваното увеличение на риска от ендометриален рак при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече сравнение с неупотребяващите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

#### Пост-маркетингов опит:

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението с Activelle®. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000 пациенто- години). Постмаркетинговият опит се характеризира с нецялостно докладване, особено по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в тази светлина:

Доброкачествени и злокачествени неоплазми (вкл. кисти и полипи): Рак на ендометриума

Психиатрични нарушения: Безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо

Нарушения на нервната система: Замайване

Очни нарушения: Зрителни нарушения

Съдови нарушения: Влошаване на хипертонията

Гастроинтестинални смущения: Диспепсия, повръщане





Хепато-билиарни нарушения: Болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата

Увреждания на кожата и подкожната тъкан: Себорея, кожен обрив, ангионевротичен оток

Увреждания на репродуктивната система и гърдите: Хиперплазия на ендометриума, вулвовагинален сърбеж

Изследвания: Намаление на теглото, повишено кръвно налягане

Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с естроген/прогестаген лечението:

- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени неоплазми, напр. рак на ендометриума
- Венозен тромбоемболизъм, т.е тромбоза на дълбоките вени на долните крайници или таза и белодробен емболизъм, по-чести при използващите ХЗТ, отколкото при неизползващите. За повече информация вижте точка 4.3 “Противопоказания” и точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.
- Инфаркт на миокарда и инсулт
- Увреждания на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, васкуларна пурпура.
- Вероятна деменция (вижте точка 4.4)

#### 4.9 Предозиране

Предозирането може да се прояви с гадене и повръщане. Лечението трябва да бъде симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Прогестагени и естрогени, фиксирана комбинация. АТС код: G03FA01

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17  $\beta$ -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Норетистеронов ацетат: Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличават риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген значително намалява, естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

В клинични проучвания с Activelle® се наблюдава, че прибавянето на норетистеронов ацетат потенцира действието на 17  $\beta$ -естрадиола при облекчаването на вазомоторните симптоми.

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

Activelle® представлява продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, която се предписва с цел избягване на редовното отпадно кръвотечение, свързано с естрогенна или секвенциална ХЗТ. След лечение в продължение на 9-12 месеца, при 90% от жените се наблюдава аменорея (без кръвотечение или зацапване). Кръвотеченията и зацапването се явяват



при 27% от жените по време на първите 3 месеца от терапията и при 10% от жените до 10-12 месеца от лечението.

Есторогенният дефицит през менопаузата е свързан с увеличено разграждане на костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна докато продължава лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген давани на предимно здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на таза, прешлените, и други. ХЗТ също така може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Ефектът на ActiVelle® върху минералната плътност на костта бе изследван при две двугодишни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при постменопаузални жени (n=327 при едното проучване, включващо 47 жени на ActiVelle® и 48 жени на Kliogest® (2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронов ацетат); n=135 при другото проучване, включващо 46 жени на ActiVelle®). Всички жени са получавали добавка на калций, варираща от 500 до 1 000 mg дневно. ActiVelle® значително предотвратява костната загуба на гръбначния стълб, тазобедрената става, дисталния край на лъчевата кост и цялото тяло в сравнение с жените, третирани с плацебо и добавка на калций. При жени в ранна менопауза (1 до 5 години след последния мензис), преминали 2 годишно лечение с ActiVelle®, отклонението от базисното ниво на минералната плътност на костта на гръбначния стълб, бедрената шийка и бедрения трохантер е респективно  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  и  $4,3 \pm 0,7\%$  (средно  $\pm$  SEM), докато при комбинацията с по-високи дози, съдържащи 2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронов ацетат (Kliogest®) отклонението съответно е  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  и  $5,0 \pm 0,9\%$ . Процентът на жените след 2 години лечение, които са запазили или увеличили минералната костна плътност по време на лечението с ActiVelle® и Kliogest®, е съответно 87% и 91%. При проучване, проведено при менопаузални жени със средна възраст 58 години, лечението с ActiVelle® за 2 години увеличава минералната плътност на костта на гръбначния стълб с  $5,9 \pm 0,9\%$ , на тазобедрената става - с  $4,2 \pm 1,0\%$ , на дисталния край на лъчевата кост с  $2,1 \pm 0,6\%$ , и на цялото тяло с  $3,7 \pm 0,6\%$ .

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При перорално приложение микронизираният 17  $\beta$ -естрадиол се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Той претърпява екстензивен "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи; достига максимална плазмена концентрация от приблизително 35 pg/ml (като варира между 21 и 52 pg/ml) за 5-8 часа. Времето на полуживот на 17  $\beta$ -естрадиола е приблизително 12-14 часа. 37% от него циркулира свързан с SHBG, 61% с албуминовата фракция и само приблизително 1-2% циркулира в свободно състояние. Метаболизирането на 17  $\beta$ -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, а също и в таргетните органи, и води до образуване на по-слабо активни или неактивни метаболити, каквито са естрона, катехолестрогените, някои сулфатни форми на естрогена и глюкоронидите. Естрогените се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

При перорално приложение норетистероновият ацетат се абсорбира бързо в и се трансформира до норетистерон (NET). Той претърпява "first-pass" метаболизъм в черния дроб и други коремни органи и в рамките на 0,5-1,5 часа достига максимална плазмена концентрация от приблизително 3,9 ng/ml (като варира между 1,4 и 6,8 ng/ml). Терминалното време на полуживот на NET е приблизително 8-11 часа. 36% от норетистеронът се свързва с SHBG и 61% със серумния албумин. Метаболитите с най-голямо значение са зомерит и  $5\alpha$ -дихидро-норетистерона и тетрахидро-норетистерона, които се излъчват предимно с урината като сулфати и глюкоронидни конюгати.



Фармакокинетиката при възрастни хора все още не е проучена.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на естрогените е ниска. Поради значимите разлики между животинските видове и между животни и хора, предклиничните резултати имат ограничено значение относно приложението на естрогените при хората.

При експериментални животни естрадиол или естрадиолов валерат показват ембриолетален ефект дори в относително ниски дози; наблюдавани са малформации на урогениталния тракт и феминизация на мъжките зародиши.

Норетистеронът, както другите прогестагени, предизвиква вирилизация на женските фетуси при плъхове и маймуни. След високи дози норетистерон са наблюдавани ембриолетални ефекти.

Предклиничните данни, базирани на конвенционални проучвания за токсичност при повтарящи се дози, генотоксичност и карциногенен потенциал показват, че няма специфични рискове при хора извън тези, дискутирани в другите точки на КХП.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Коповидон  
Талк  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Триацетин  
Талк

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте календарната дискова опаковка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

### 6.5 Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от 14 отделни части.  
Основа от цветен непрозрачен полипропилен



Кръгло капаче от прозрачен полистирен  
Централна диаграма за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsværd  
Дания

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9900351

#### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на разрешението за употреба: 05.06.2007

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07 Февруари 2008

