

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Activelle, 1 mg/0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:

1 mg östradioli (östradioolhemihüdraadina) ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati.

INN. *Estradiolum, norethisteronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Valged ümmargused kaksikkumerad 6 mm läbimõõduga polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus NOVO 288 ja teisel küljel härja Apis kujutis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud rohkem kui üks aasta.

Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktika naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on kinnitatud osteoporoosi profülaktika.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Activelle on pidevalt kasutatav kombineeritud hormoonasendusravi preparaat intaktse emakaga naistele. Iga päev, soovitatavalt samal kellaajal ning ilma katkestusteta, võetakse sisse üks tablett.

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleks kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Üleminek suuremaannuselisele kombineeritud preparaadile on näidustatud, kui 3-kuulise ravi järel ei ole saavutatud sümptomite leevendust.

Naised, kel esineb amenorröa ja kes ei kasuta hormoonasendusravi, või eelnevalt pidevat kombineeritud hormoonasendusravi saanud naised, võivad Activelle-ravi alustada suvalisel päeval. Eelnevalt tsüklist hormoonasendusravi saanud patsiendid võivad Activelle't manustada kohe, kui ravi katkestusest tingitud veritsemine on lõppenud.

Kui patsient unustab ühe tableti võtmata, tuleb see tablett võtta niipea kui võimalik järgneva 12 tunni

jooksul. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb see tablett minema visata. Annuse manustamata jätmisel suureneb ebaregulaarse vereerituse ja määrimise tõenäosus.

4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus; rinnanäärmevähi esinemine anamneesis
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja, esinemine anamneesis või nende kahtlus (nt endomeetriumi vähk)
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia
- Varem esinenud või esinev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia)
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt valk C, valk S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4)
- Aktiivne või varem esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt)
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud
- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi mõne abiaine suhtes
- Porfüüria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

Andmed menopausieelsete naiste HARiga seotud riskide kohta on piiratud. Kuna absoluutne riski tase noorematel naistel on madal, siis nende ravist saadava kasu ja riski suhe on parem kui vanematel naistel.

Arstlik läbivaatus/jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagna elundid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või meditsiiniõele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud haigustest. Tuleb arvestada, et eelkõige need haigused võivad Activelle-ravi ajal korduda või ägeneda:

- Leiomüoom (emaka silelihaskasvaja) või endometrioos
- Trombembooliliste haiguste riskifaktorite olemasolu (vt allpool)
- Östrogeensõltuvate kasvaja riskifaktorid, näiteks rinnavähi esinemine lähisugulastel
- Hüpertensioon
- Maksahaigused (nt maksaadenoom)
- Diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma
- Sapikivitõbi
- Migreen või (tugev) peavalu
- Süsteemne erütematoosne luupus
- Endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool)
- Epilepsia

- Astma
- Otoskleroos

Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- Ikterus või maksafunktsiooni häired
- Märkimisväärne vererõhu tõus
- Migreenitaolise peavalu esmakordne teke
- Rasedus

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse ainult östrogeene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult östrogeeni kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, see sõltub ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib risk püsida enam kui 10 aastat.

Emakaga naiste puhul vähendab ainult östrogeeni sisaldava HARiga seotud ülemäärast riski progestageeni tsükli lisamisel raviskeemi vähemalt 12 päeval ühe kuu/28-päevase tsükli või pideva kombineeritud östrogeen-progestageenravi kasutamine.

Esimestel ravikuudel võib esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine jätkub pärast esimesi kuid kestnud ravi, tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus. Pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutuda endomeetriumi biopsia.

Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel võib arvata, et naistel, kes on saanud kombineeritud östrogeen-progestageenravi ja võimalik ka, et ainult östrogeeni sisaldavat HARI, on rinnanäärmevähi suurenenud risk sõltuvuses HARI kasutamise kestusest.

Randomiseeritud platseeboga kontrollitud uuring *Women's Health Initiative* (WHI) ja epidemioloogilised uuringud on näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist, mis ilmneb pärast ligikaudu kolme aastat naistel, kes saavad hormoonasendusraviks östrogeen-progestageeni kombinatsiooni (vt lõik 4.8).

Lisarisk ilmneb pärast mõned aastad kestnud ravi, kuid väheneb mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast HARI lõpetamist ravi alustamise tasemele.

Hormoonasendusravi (eriti östrogeen-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõnede uuringute, sh WHI-uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboos või kopsuarteri trombemboolia, riski 1,3...3-kordse suurenemisega. VTE tekib suurema tõenäosusega esimesel raviaastal (vt lõik 4.8).

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldteada riskifaktorid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (KMI > 30 kg/m²), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, on soovitatav hormoonasendusravi 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kelle anamneesis ei ole VTEd esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).

Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust tromboosist eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, valk S või valk C puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb hoolikalt kaaluda HARi kasu-riski suhet.

Kui VTE tekib ravi käigus, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (jala valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus) ja nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-progestageeni või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

Östrogeen-progestageen kombinatsiooni HARi kasutamisel on südame isheemiatõve suhteline risk veidi suurenenud. Kuna südame isheemiatõve absoluutse riski lähteväärtus sõltub selgelt east, on südame isheemiatõve juhtude arv tervetel menopausile lähenevatel naistel östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutamisel väga väike, kuid tõuseb vanuse suurenedes.

Isheemiline insult

Östrogeen-progestageen kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt east ega menopausi kestusest. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub east, siis HARi kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.

Varasema hüpertriglütserideemiaga naisi tuleks östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Tõusta võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin ja tseruloplasmiin) sisaldus.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamist pärast 65. eluaastat.

Activelle sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogeenide ja progestageenide metabolismi võivad kiirendada ravimite ainevahetuses osalevate ensüümide (täpsemalt tsütokroom P450 ensüümide) aktiivsust indutseerivad ravimid, nt antikonvulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri (ehkki tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad, vastupidi, indutseerivad omadused. Liht-naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaate manustamine võib aktiveerida östrogeenide ja progestageenide metabolismi.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestageenide aktiveerunud metabolism põhjustada toime vähenemist ja menstruatsioonitsükli muutusi.

Activelle toimeainete sisaldust vereseerumis võivad tõsta ka maksa mikrosomaalsete ensüümide aktiivsust pärssivad ravimid (nt ketokonasool).

Tsüklosporiini ja Activelle koosmanustamine võib tsüklosporiini maksas toimuva metabolismi aeglustumise tõttu põhjustada tsüklosporiini, kreatiniini ja transaminaasi taseme tõusu veres.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Activelle ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui rasestumine toimub ravi ajal, tuleb Activelle-ravi kohe lõpetada.

Piiratud arvu raseduste jälgimisel kogutud kliiniliste andmete põhjal on lootel täheldatud noretisterooni kõrvaltoimete teket. Suukaudseks kontratseptsiooniks ja hormoonasendusraviks kasutatavatest tavalistest annustest suuremate puhul täheldati naissoost loodete maskulinisatsiooni.

Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogeene või progestageene manustati teadmatu raseduse ajal.

Imetamine

Activelle ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Activelle ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniline kogemus:

Kõige sagedamini Activelle-ravi ajal kirjeldatud kõrvaltoimed olid vereeritus tupest ja rindade valulikkus/tundlikkus, mida kirjeldati ligikaudu 10%...20% patsientidest. Vereeritus tupest tekkis tavaliselt esimestel ravikuudel. Rindade valulikkus möödus tavaliselt pärast mõnekuulist ravi. Järgnevas tabelis on toodud üldhinnangu järgi tõenäoliselt ravimiga seotud kõrvaltoimed, mida on täheldatud randomiseeritud kliiniliste uuringute käigus Activelle't saanud patsientidel kõrgema esinemissagedusega kui platseebo manustajatel.

Organsüsteem	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100; <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000; <1/100	Harv ≥1/10 000; <1/1000
Infektsioonid ja infestatsioonid		Genitaalne kandidiaas või vaginiit, vt ka „Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired“		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, vt ka „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vedelikupeetus, vt ka „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“		
Psühhiaatrilised häired		Depressioon või depressiooni süvenemine	Närvilisus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, migreen või migreeni ägenemine		
Vaskulaarsed häired			Pindmine tromboflebiit	Süvaveenide tromboembolia Kopsuemboolia
Seedetrakti häired		Iiveldus	Kõhuvalu, kõhupuhitus või kerged seedehäired Kõhupuhitus või -gaasid	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Alopeetsia, hirsutism või akne Kihelemine või nõgestõbi	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	Jalakrambid	

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade tundlikkus või valulikkus Tupekaudne verejooks	Rindade turse või rindade suurenemine Müoomisõlmede suurenemine või müoomisõlmede teke või taasteke		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed	Ravi ebaefektiivne	
Uuringud		Kehakaalu tõus		

Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks ülalmainitud ravimi kõrvaltoimetele on järgnevalt toodud spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mis on üldhinnangu põhjal tõenäoliselt seotud Activelle manustamisega. Spontaanselt teavitati kõrvaltoimetest väga harva (<1/10 000, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)). Turuletulekujärgselt teavitatakse vähem tavalistest ja üldtuntud kõrvaltoimetest, mida tuleks ka toodud esinemissageduste puhul arvestada.

- Hea- ja pahaloomulised kasvajad (sh tsüstid ja polüübid): endomeetriumi vähk.
- Immuunsüsteemi häired: üldised ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon/šokk).
- Psühhiaatrilised häired: unetus, ärevus, libiido langus, libiido tõus.
- Närvisüsteemi häired: pearinglus, ajuinsult.
- Silma kahjustused: nägemishäired.
- Südamehäired: müokardiinfarkt.
- Vaskulaarsed häired: hüpertensiooni süvenemine.
- Seedetrakti häired: düspepsia, oksendamise.
- Maksa ja sapiteede häired: sapipõiehaigus, sapikivitõbi, sapikivitõve ägenemine, sapikivide taasteke.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: seborröa, nahalööve, angioneurootiline ödeem.
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: endomeetriumi hüperplaasia, vulvovaginaalne pruuritus.
- Uuringud: kehakaalu langus, vererõhu tõus.

Teiste östrogeeni/progestageeni preparaatidega seoses on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia, kloasm, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur.
- Arvatav dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).

Rinnanäärmevähi risk

Enam kui 5 aastat östrogeen-progestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordset suurenemist.

Ainult östrogeenravi kasutajatel on igasugune risk oluliselt madalam kui östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutajatel.

Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Suurima randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (*WHI Study*) ja suurima epidemioloogilise uuringu (*MWS*) tulemused on esitatud allpool.

Million Women uuring – eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 HAR mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe **	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase kasutamise jooksul (95% CI)
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeen-progestageeni kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

* Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

** Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb kasutamise kestusega.

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub rinnanäärmevähi lisajuhtude arv samuti proportsionaalselt.

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase kasutamise jooksul (95% CI)
CEE ainult östrogeen			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
CEE+MPA östrogeen-progestageen**			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	4 (0...9)

* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi risk ei suurenenud.

** Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HARi kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi risk

Endomeetriumi risk on ligikaudu 5-l HARi mittekasutataval emakaga naisel 1000-st. Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada ainult östrogeeni sisaldavat HARi, kuna see suurendab endomeetriumi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi riski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Progestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. *Million Women Study* uuringus ei esinenud kombineeritud HARi (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi riski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavi risk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HAR kasutamist on seostatud munasarjavi diagnoosimise riski vähesel suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia risk

HARi seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HARi kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase kasutamise jooksul (95% CI)
Suukaudne ainult östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3 ...10)
Suukaudne kombineeritud östrogeen-progestageen			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve risk

Südame isheemiatõve risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HARi kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. HARi kasutamise ajal hemorraagilise insuldi risk ei ole suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise ajast, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HARi kasutavatel naistel suureneb üldine insuldi risk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi* lisarisk 5-aastase kasutamise jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5-aastase kasutamise jooksul (95% CI)
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib avalduda iivelduse ja oksendamisenä. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.
ATC-kood: G03FA01.

Toimemehhanism

Östradiool: toimeaine 17-beeta-östradiool on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. Östradiool kompenseerib östrogeenide sekretsiooni menopausijärgset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid.

Östrogeen hoiab ära menopausi- või ovariektoomiajärgse luumassi vähenemise.

Noretisteroonatsetaat: sünteetiline progestageen, mille toime on sarnane progesteroonile (looduslik naissuguhormoon). Kuna östrogeenid soodustavad emakalimaskesta kasvu, suureneb üksnes östrogeenide kasutamisel risk endomeetriumi hüperplaasia ja -vähi tekkeks. Progestageeni lisamine raviskeemi vähendab östrogeenist tingitud riski endomeetriumi hüperplaasia tekkeks naistel, kellel ei ole emakat eemaldatud.

Farmakodünaamilised toimed

Activelle'ga tehtud kliinilised uuringud on näidanud, et noretisteroonatsetaat tugevdab 17-beetaöstradiooli vasomotoorseid sümptomeid leevendavat toimet.

Menopausi sümptomite taandumine saavutatakse esimestel ravinädalatel.

Activelle on hormoonasendusraviks mõeldud kombineeritud preparaat, mille kasutamise eesmärgiks on hoida ära tsüklilise või sekventsiaalse HARiga seostatud regulaarse menstruatsioonitaolise verejooksu teket. Amenorröad (puudub vereeritus või määrimine) täheldati 9...12-kuulise ravi vältel 90% naistest. Esimese kolme ravikuu ajal täheldati vereeritust ja/või määrimist 27% naistest ja 10...12-kuulise ravi ajal 10% naistest.

Menopausijärgset östrogeenipuudust seostatakse luukoe ainevahetuse kiirenemisega ja luumassi vähenemisega. Östrogeenide toime luu mineraalsele tihedusele on annusest sõltuv. Kaitsetoime kestab senikaua, kuni ravi jätkub. Pärast hormoonasendusravi lõpetamist kulgeb luumassi vähenemine samas tempos kui ravi mittesaanud naistel.

WHI-uuringu ja uuringute metaanalüüside andmetel väheneb naistel, kes kasutavad HARi ilma või kombinatsioonis progestageeniga (manustatuna valdavalt tervetele naistele), reieluukaela piirkonna, lülisamba ja teiste osteoporootiliste luumurdude risk. HAR võib luumurde ära hoida ka madala luutihedusega ja/või kindlakstehtud osteoporoosiga naistel, kuid selle kohta on tõendusmaterjal piiratud.

Activelle mõju luu mineraalsele tihedusele hinnati kahes kaheaastases randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus, kus osalesid menopausijärgses eas naised. Ühes katses oli n=327, kellest 47 manustas Activelle't ja 48 Kliogest'i (2 mg östradiooli ja 1 mg noretisteroonatsetaati). Teises uuringus oli n=135, kellest 46 manustas Activelle't. Kõik naised said lisaks 500 kuni 1000 mg kaltsiumi ööpäevas. Activelle hoidis olulisel määral ära luumassi kadu lülisamba nimmepiirkonnas, puusaluus, kodarluu distaalses osas ja kogu luustikus võrreldes platseebo manustajatega, kes said lisaks samuti kaltsiumi. Varajases menopausijärgses eas (1...5 aastat pärast menopausi) ja kahe aasta

välteel Activelle-ravi saanud naistel oli luu mineraalse tiheduse protsentuaalne muutus algväärtusega võrreldes lülisamba nimmeosas, reieluukaela piirkonnas ja reieluu trohhanteri piirkonnas vastavalt $4,8 \pm 0,6\%$, $1,6 \pm 0,7\%$ ja $4,3 \pm 0,7\%$ (keskmine \pm standardviga). Suuremaannuselist kombinatsiooni (2 mg E₂ ja 1 mg NETA – Kliogest'i) saanutel olid vastavad näitajad $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ ja $5,0 \pm 0,9\%$. Nende naiste osakaal, kelle luu mineraalne tihedus püsis Activelle ja Kliogest'i manustamise ajal sama või tõusis, oli kaheaastase ravi järel vastavalt 87% ja 91%. Activelle'ga läbiviidud kaheaastane uuring postmenopausaalsetel naistel, kelle keskmine vanus oli 58 aastat, näitas, et luu mineraalne tihedus suurenes lülisamba nimmeosas $5,9 \pm 0,9\%$, puusaluus $4,2 \pm 1,0\%$, kodarluu distaalses osas $2,1 \pm 0,6\%$ ja kogu luustikus $3,7 \pm 0,6\%$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

17-beeta-östradiooli imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustatav mikroniseeritud 17-beeta-östradiool imendub seedetraktist kiiresti. Ta läbib ulatusliku esmase metabolismi maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 35 pg/ml; vahemikus 21...52 pg/ml) saabub 5...8 tunni jooksul. 17-beeta-östradiooli poolväärtusaeg on ligikaudu 12...14 tundi. Vereringes on ta seotud suguhormoone siduva globuliini ehk SHBG-ga (37%) ja albumiiniga (61%), vaba fraktsiooni suurus on ainult 1...2%.

17-beeta-östradiooli biotransformatsioon ja eritumine

17-beeta-östradiooli metabolism toimub põhiliselt maksas ja soolestikus, kuid ka sihtorganites, mille käigus tekivad väheaktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid, mitmed östrogeensulfaadid ja glükuroniidid. Östrogeenid eraldatakse sapiga, hüdrolüüsitakse ja reabsorbeeritakse (enterohepaatiline ringe), ning erituvad peamiselt uriiniga bioloogiliselt inaktiivsel kujul.

Noretisteroonatsetaadi imendumine ja jaotumine

Noretisteroonatsetaat imendub suu kaudu manustatuna kiiresti ja transformeerub noretisterooniks (NET). Esmane metabolism toimub maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 3,9 ng/ml; vahemikus 1,4...6,8 ng/ml) saabub poole kuni pooleteise tunni jooksul. Noretisterooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8...11 tundi. Noretisteroon seondub SHBG-ga (36%) ja albumiiniga (61%).

Noretisteroonatsetaadi biotransformatsioon ja eritumine

Tähtsaimad metaboliidid on 5-alfa-dihüdronoretisterooni ja tetrahüdronoretisterooni isomeerid, mis erituvad peamiselt uriiniga sulfaat- või glükuroniidkonjugaatidena.

Eakatel patsientidel ei ole farmakokineetilisi omadusi uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östrogeenide akuutne toksilisus on madal. Loomaliikide ning loomade ja inimeste vaheliste märkimisväärsete erinevuste tõttu on prekliiniliste uurimistulemuste ennustuslik väärtus östrogeenide kasutamiseks inimestel piiratud.

Loomkatsetes näitasid östradiool ja östradioolvaleraat embrüoletaalset toimet ka suhteliselt madalate annuste kasutamisel. Täheldati urogenitaaltrakti väärarenguid ja isaste loodete feminisatsiooni.

Noretisteroon, nagu teisedki progestageenid, põhjustas rottidel ja ahvidel emaste loodete virilisatsiooni. Suurte annuste manustamise järgselt täheldati embrüoletaalset toimet.

Prekliinilised andmed, mis põhinevad tavapärastel korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, v.a selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes alalõikudes toodud juhtudel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kopovidoon

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate:

Hüpromelloos

Triatsetiin

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderpakendis.

3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

28 tabletti sisaldaval kalenderkettaga pakendil on kolm osa:

- värvilisest läbipaistmatust polüpropüleenist alus;
- läbipaistvast polüstüreenist ümmargune kate;
- värvilisest läbipaistmatust polüstüreenist südamikskaala.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

Globalex Pharma OÜ

Keemia tn 4

10616 Tallinn

Eesti

Tel: +372 644 0097

E-post: info@globalex.ee

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

926116

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

10.01.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019