

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Activelle 1 mg/0,5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

Estradiolum 1 mg (jako estradiolum hemihydricum) a norethisteroni acetat 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé potahované, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 6 mm. Na jedné straně tablet je vyraženo NOVO 288 a na druhé straně býk Apis.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů nedostatku estrogenů u žen po menopauze, více než 1 rok od poslední menstruace.

Pro prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Activelle je přípravek pro kontinuální kombinovanou HST určený pro ženy s intaktní dělohou.

Perorálně se užívá jedna tableta denně bez přerušení, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Jestliže po 3 měsících léčby nedochází ke zlepšení symptomů, je možné přejít na kombinovaný přípravek obsahující vyšší dávku.

U žen s amenoreou, které hormonální substituční terapii neužívají, nebo u žen převáděných z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku HST lze začít s léčbou přípravkem Activelle kterýkoli den. U žen převáděných z režimu sekvenční HST, má léčba začít, jakmile skončí krvácení způsobené vysazením léčby.

Zapomene-li pacientka užít tabletu, má ji užít co nejdříve, jak je to možné v průběhu následujících 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta má být znehodnocena. Opomenutí dávky může zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

#### 4.3 Kontraindikace

- Známa, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu.
- Znamé, v anamnéze uváděné nebo suspektní, estrogeně podmíněné maligní tumory (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo současná venózní tromboembolie (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Znamé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4))
- Aktivní nebo dříve proběhlé arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily k normálu
- Znamá hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Porfyrie

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba hormonální substituční terapií by měla být zahájena pouze pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě má být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST má pokračovat, jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy pomocí hormonální substituční terapie jsou omezené. Avšak vzhledem k nízké míře absolutního rizika u mladších žen může být poměr přínosů a rizika u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by mělo vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacienty individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů mají oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Rakovina prsu“). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích metod jako například mamografie, mají být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí a modifikována na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

#### Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy, nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, má být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Activelle projevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz dále)
- rizikové faktory nádorů podmíněných estrogeny, např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně
- hypertenze
- jaterní poruchy (např. adenom jater)

- diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- cholelitiáza
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- systémový lupus erythematosus
- v anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- epilepsie
- astma
- otoskleróza

#### Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- výrazné zvýšení krevního tlaku
- nový výskyt bolestí hlavy typu migrén
- těhotenství

#### Hyperplazie endometria a rakovina

U žen, jimž nebyla odstraněna děloha, se riziko hyperplazie a rakoviny endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samotné estrogény. Hlášené zvýšení rizika rakoviny endometria u pacientek užívajících samotné estrogény je 2 až 12násobně vyšší ve srovnání s ženami, které HST neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat po dobu více než deseti let.

Cyklické přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní v měsíci/28denní cyklus nebo kontinuální kombinovaná estrogen-progestagenová léčba u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňují tomuto nadměrnému riziku spojenému s hormonální substituční léčbou samotným estrogenem.

V prvních měsících léčby může docházet ke krvácení a špinění. Pokud krvácení nebo špinění trvá déle než jen několik prvních měsíců léčby, projeví se po určité době léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod. Vyšetření může zahrnovat i endometriální biopsii, aby byla vyloučena endometriální maligní neoplazie.

#### Rakovina prsu

Všeobecné důkazy prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen, které užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HST a nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Toto riziko se projevuje po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby zvyšovaly denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení rakoviny prsu.

#### Rakovina vaječníků

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

### Venózní tromboembolie

Hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem vzniku venózní tromboembolie jako je hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózní tromboembolie a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózní tromboembolie jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. O možné úloze výskytu křečových žil při venózní tromboembolii nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabráňující vzniku pooperační venózní tromboembolie. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčbu HST není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Ženám, které v osobní anamnéze venózní tromboembolii nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening. Je však nutno pečlivě zvážit omezení screeningu, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena trombóza u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Vznikne-li venózní tromboembolie po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dýchavičnost).

### Choroba věnčitých tepen (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplývá důkaz o ochraně proti infarktu myokardu u žen s existující CAD či bez ní, jež užívaly kombinovanou estrogen-progestagenovou léčbu či léčbu samotnými estrogenovými přípravky.

Relativní riziko CAD během užívání kombinované estrogen-progestagenové HST je lehce zvýšeno. Vzhledem k tomu, že absolutní výchozí riziko CAD je silně závislé na věku, je počet dodatečných případů CAD, které jsou důsledkem estrogen-progestagenové léčby, u zdravých žen blížících se menopauze velmi nízký, avšak bude se zvyšovat s přibývajícím věkem.

## Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí mají být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridemie, mají být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr T3 je nižší, neboť odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 zůstávají nezměněné. Může být zvýšena hladina dalších vazebných bílkovin v séru, tj. globulinu vázícího kortikoidní hormony (CBG), globulinu vázícího pohlavní hormony, což vede ke zvýšení hladiny kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají beze změny. Hladina dalších plazmatických bílkovin může být zvýšena (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin a ceruloplasmin).

Užívání HST nezlepšuje kognitivní funkce. Existuje však určitý důkaz o zvyšujícím se riziku pravděpodobné demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky či pouze estrogenovými přípravky po 65. roku života.

Přípravek Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky mající problémy se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při souběžném podávání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky zabírající vzniku infekce (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů a progestagenů.

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, i když je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, naopak vykazují indukující vlastnosti, jsou-li užívány zároveň se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

Léky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladinu léčivých látek přípravku Activelle v krvi.

Současné podávání cyklosporinu a přípravku Activelle může způsobit zvýšení hladin cyklosporinu, kreatininu a transamináz v krvi v důsledku sníženého metabolismu cyklosporinu v játrech.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Activelle není během těhotenství indikován.

Dojde-li během užívání přípravku Activelle k otěhotnění, má být léčba okamžitě přerušena. S ohledem na klinická data, údaje o omezeném počtu těhotenství, při nichž došlo k expozici plodu, dokládají nepříznivé účinky norethisteronu na plod. Při podávání vyšších dávek přípravků perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie, než je běžné, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví.

Výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů kombinací estrogenů a progestagenů, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

##### Kojení

Přípravek Activelle není během kojení indikován.

##### Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Activelle nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Klinické zkušenosti

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích přípravku Activelle byly vaginální krvácení a bolest/citlivost prsů, jež byly zjištěny přibližně u 10 % až 20 % pacientek. Vaginální krvácení se obvykle projevilo v počátečních měsících léčby. Bolest prsů obvykle po několika měsících léčby zmizela. Všechny nežádoucí účinky zjištěné v randomizovaných klinických studiích, kdy byl ve skupině pacientek, jimž byl podáván přípravek Activelle, ve srovnání se skupinou užívající placebo zjištěn jejich vyšší výskyt a kde může celkový závěr pravděpodobně souviset s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000; &lt;1/1 000</b>
<b>Infekce a infestace</b>		Genitální kandidóza nebo vaginitida, rovněž viz „Poruchy reprodukčního systému a prsu“		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Přecitlivělost, viz rovněž „Poruchy	

			kůže a podkožní tkáň“	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Retence tekutin, viz „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese nebo zhoršení deprese	Nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesti hlavy, migréna nebo zhoršení migrény		
<b>Cévní poruchy</b>			Povrchová tromboflebitida	Hluboká žilní tromboembolie, plicní embolie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea	Bolesti břicha, břišní distenze nebo břišní diskomfort, plynatost nebo nadýmání	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Alopecie, hirsutismus nebo akné, pruritus nebo kopřivka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Bolest zad	Křeče nohou	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Bolest nebo citlivost prsů, vaginální hemoragie	Edém nebo zvětšení prsů, zhoršení stavu děložních fibroidů nebo opakovaný výskyt děložních fibroidů nebo děložní fibroidy		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Periferní edém	Lék je neúčinný	
<b>Vyšetření</b>		Zvyšování tělesné hmotnosti		

#### Zkušenosti z postmarketingového sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem Activelle souviset. Uváděný výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků léku je velmi vzácný (< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)). Zkušenosti z postmarketingového sledování jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována v tomto světle:

- Benigní a maligní neoplazie (včetně cyst a polypů): rakovina endometria.
- Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok)
- Psychiatrické poruchy: nespavost, úzkosti, snížení nebo zvýšení libida.
- Poruchy nervového systému: závratě, cévní mozková příhoda

- Poruchy oka: poruchy vidění.
- Srdeční poruchy: infarkt myokardu
- Cévní poruchy: zhoršení hypertenze.
- Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, zvracení.
- Poruchy jater a žlučových cest: onemocnění žlučníku, cholelitiáza, zhoršená cholelitiáza, opakovaná cholelitiáza.
- Poruchy kůže a podkožní tkáň: seborea, vyrážka, angioneurotický edém.
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: hyperplazie endometria, vulvovaginální pruritus.
- Vyšetření: snížení tělesné hmotnosti, zvýšení krevního tlaku.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s podáváním estrogenů/progestagenů:

- poruchy kůže a podkožní tkáň: alopecie, chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- pravděpodobná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

### Riziko rakoviny prsu

U žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST po dobu delší než 5 let je hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnostikování rakoviny prsu.

U pacientek užívajících samotné estrogeny je zvýšení rizika nižší, než riziko pozorované u kombinované estrogen-progestagenové léčby.

Míra rizika je závislá na délce užívání (viz bod 4.4).

Odhady absolutního rizika založené na výsledcích nejrozsáhlejší randomizované placebem kontrolované studie (WHI) a nejrozsáhlejší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií jsou prezentovány níže:

### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

#### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Věk při zahájení HST (roky)</b>	<b>Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly v pětiletém období (50-54 let)*</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období</b>
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinovaná estrogen-progestagenová terapie</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.			

#### **Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**



Věk při zahájení HST (roky)	Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období
<b>HST obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.			

### US WHI studie – dodatečné riziko rakoviny prsu po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>CEE samotný estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* WHI studie u žen, jimž byla odňata děloha a které nevykazovaly zvýšené riziko rakoviny prsu. ** Pokud byla analýza omezena na ženy, které před započítím studie neužívaly HST, nebylo během prvních 5 let léčby zjevné zvýšené riziko. Po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen neužívajících HST.			

### Riziko rakoviny endometria

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko rakoviny endometria cca 5 případů na každých 1 000 žen.

U žen s intaktní dělohou není užívání HST na bázi samotných estrogenů doporučeno, neboť to zvyšuje riziko rakoviny endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů roste riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích v rozsahu 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1 000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny po dobu minimálně 12 dní v cyklu může zabránit tomuto zvýšenému riziku. V MWS nezvýšilo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko rakoviny endometria (RR =1,0 (0,8-1,2)).

### Riziko rakoviny vaječníků

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječníků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko rakoviny vaječnicků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječnicků přibližně u 2 žen z 2 000.

#### Riziko venózní tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže:

#### **WHI Studie – dodatečné riziko venózního tromboembolického onemocnění po pěti letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)
<b>Samotný estrogen podávaný perorálně*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Kombinace estrogen-progestagen podávaná perorálně</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Studie u žen, jimž byla odňata děloha			

#### Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u žen nad 60 let užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST lehce zvýšeno (viz bod 4.4)

#### Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem či estrogen/progestagenem je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

#### **WHI Studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody\* po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc za 5 let užívání na 1000 žen užívajících HST (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nebyl činěn rozdíl mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Léčba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogenery, fixní kombinace, ATC kód: G03FA01.

#### Mechanismus účinku

Estradiol: Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen po menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Estrogen brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Norethisteron-acetát: Syntetický progestagen s podobným účinkem jako progesteron, přirozený ženský pohlavní hormon. Protože estrogenery podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogenery riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu snižuje riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogenery u žen, jimž nebyla odňata děloha.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích přípravku Activelle zvýšilo přidání norethisteron-acetátu zmírňující účinek 17 $\beta$ -estradiolu na vasomotorické symptomy.

Ke zmírnění menopauzálních symptomů dochází během několika počátečních týdnů léčby.

Activelle je přípravek kontinuální kombinované substituční hormonální terapie podávaný za účelem zabránit pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou nebo sekvenční HST. Během 9–12 měsíců léčby byla zjištěna amenorea (nepřítomnost krvácení nebo špinění) u 90 % pacientek. U 27 % žen bylo během prvních 3 měsíců pozorováno krvácení a/nebo špinění a u 10 % bylo krvácení a špinění zjištěno během 10–12 měsíců podávání.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšením kostního metabolismu a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

Důkazy ze studie WHI a meta-analytických studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HST také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Účinek přípravku Actívelle na denzitu kostního minerálu byl sledován ve 2 dvouletých, randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích na ženách po menopauze (n = 327 v první studii, včetně 47 žen užívajících přípravek Actívelle a 48 žen užívajících Kliogest (2 mg estradiolu a 1 mg norethisteron-acetátu); a n = 135 v druhé studii, včetně 46 žen užívajících Actívelle). Všechny ženy dostávaly přídavek kalcia v rozmezí 500 – 1 000 mg denně. Preventivní působení přípravku Actívelle proti úbytku kostní hmoty v bederní páteři, kyčli, distální části kosti vřetenní a celém těle bylo ve srovnání s ženami užívajícími kalcium a placebo statisticky významné. U žen krátce po menopauze (1 až 5 let po poslední periodě) byla procentuální změna bazální hodnoty denzity kostního minerálu v bederní páteři, krčku a trochanteru kosti stehenní u pacientek po dvouleté léčbě přípravkem Actívelle  $4,8 \pm 0,6 \%$ ,  $1,6 \pm 0,7 \%$  a  $4,3 \pm 0,7 \%$  (průměr + směrodatná odchylka průměru), zatímco při kombinaci vyšších dávek obsahujících 2 mg E<sub>2</sub> a 1 mg NETA (Kliogest) byla změna  $5,4 \pm 0,7 \%$ ,  $2,9 \pm 0,8 \%$  a  $5,0 \pm 0,9 \%$ . Procento žen, u nichž denzita kostního minerálu zůstala po dvou letech léčby přípravky Actívelle a Kliogest stejná nebo se zvýšila, bylo 87 % resp. 91 %. Ve studii prováděné na ženách po menopauze, jejichž průměrný věk činil 58 let, zvýšila léčba přípravkem Actívelle, jež trvala po dobu 2 let, denzitu kostního minerálu bederní páteře o  $5,9 \pm 0,9 \%$ , kyčle o  $4,2 \pm 1,0 \%$ , distální části kosti vřetenní o  $2,1 \pm 0,6 \%$  a celého těla o  $3,7 \pm 0,6 \%$ .

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce 17β-estradiolu

Po perorálním podání 17β-estradiolu v mikronizované formě dochází k rychlému vstřebávání z gastrointestinálního traktu. Při prvotním průchodu játry a dalšími vnitřními orgány dochází k rozsáhlé metabolizaci (first-pass efekt). Maximální plazmatické koncentrace 35 pg/ml (rozpětí 21–52 pg/ml) je dosaženo během 5–8 hodin. Poločas 17β-estradiolu je 12–14 hodin. V krevním oběhu je vázán na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1–2 % zůstávají nevázána.

### Biotransformace a eliminace 17β-estradiolu

Metabolismus 17β-estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a řady estrogen-sulfátů a glukuronidů. Estrogeny jsou vylučovány se žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatický oběh) a jsou eliminovány hlavně močí v biologicky neaktivní formě.

### Absorpce a distribuce norethisteron-acetátu

Po perorálním podání se norethisteron-acetát rychle vstřebává a je transformován na norethisteron (NET). Prvotní metabolizace (first-pass efekt) probíhá v játrech a dalších vnitřních orgánech. Maximální plazmatické koncentrace 3,9 ng/ml (rozpětí 1,4–6,8 ng/ml) je dosaženo během 0,5–1,5 hodiny. Konečný poločas NET je asi 8–11 hodin. NET se váže na SBHG (36 %) a na albumin (61 %).

### Biotransformace a eliminace norethisteron-acetátu

Nejdůležitějšími metabolity jsou izomery 5α-dihydro-NET a tetrahydro-NET, které se vylučují hlavně močí jako sulfátové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetické vlastnosti u starších osob nebyly studovány.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryoletální účinek estradiolu a estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Norethisteron stejně jako další progestageny vyvolával virilizaci plodů ženského pohlaví u potkanů a opic. Po podání vysokých dávek norethisteronu byl sledován jeho embryoletální účinek.

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenity nedokládají zvláštní riziko pro člověka kromě rizik uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Kopovidon  
Mastek  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa  
Triacetin  
Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Chraňte před chladem. Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1 x 28 tablet nebo 3 x 28 tablet v kalendářovém otočném balení.

Kalendářové otočné balení s 28 tabletami se skládá ze 3 částí:

- podklad vyrobený z barevného neprůhledného polypropylenu,
- prstencové víčko z průhledného polystyrenu,

- centrální číselník z barevného neprůhledného polystyrenu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/827/99-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 10. 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 4. 2014

### **9. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2020