

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Активел 1 mg/0,5 mg филмирани таблетки
Activelle 1 mg/0,5 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	9900351
Разрешение №	67171 22-11-2024
СГ-МА/МР	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, филмирани, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с диаметър 6 mm. Таблетките са гравирани с NOVO 288 от едната страна и бика Апис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенен дефицит при постменопаузални жени с повече от 1 година от последната им менструация.

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

Активел е лекарствен продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, за употреба 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 (вж. също точка 4.4).

Ако след 3 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, преминаващи от друг продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, лечението с Активел може да започне във всеки удобен ден. При жени, преминаващи 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 възможно най-скоро в рамките на следващите 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, таблетката трябва да



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

4.3 Противопоказания

- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани, прекарани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кървотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран или настоящ венозен тромбоемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Доказани тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин (вж. точка 4.4))
- Активна или прекарана артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Доказана 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.

Доказателствата, относно рисковете, свързани с ХЗТ при лечение на ранна менопауза са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютен риск при по-млади жени, както и балансът полза-риск при тези жени може да бъде по-благоприятен, отколкото при по-възрастни жени.

Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. на таз и гърди) 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 (вж. „Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително подходящи инструменти за образна диагностика, напр. 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 някое от 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 Активел, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. 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 с или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. 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 и карцином на ендометриума

При жени с интактна матка, рискът от хиперплазия и карцином на ендометриума се увеличава при самостоятелен прием на естрогени за продължително време. Докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума сред пациентки, използващи самостоятелно естрогеново лечение варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неизползващите, в зависимост от продължителността на лечението и естрогеновата доза (вж. точка 4.8). След прекратяване на лечението, рискът може да остане повишен за повече от 10 години.

Цикличното добавяне на прогестаген най-малко за 12 дни на месец/28 дневен цикъл или продължителна комбинирана естроген-прогестаген терапия при нехистеректомирани жени предотвратява прекомерния риск, свързан със самостоятелната естрогенова ХЗТ.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кървотечение и зацапване. Ако те продължават след първите месеци на лечение, появят се 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.

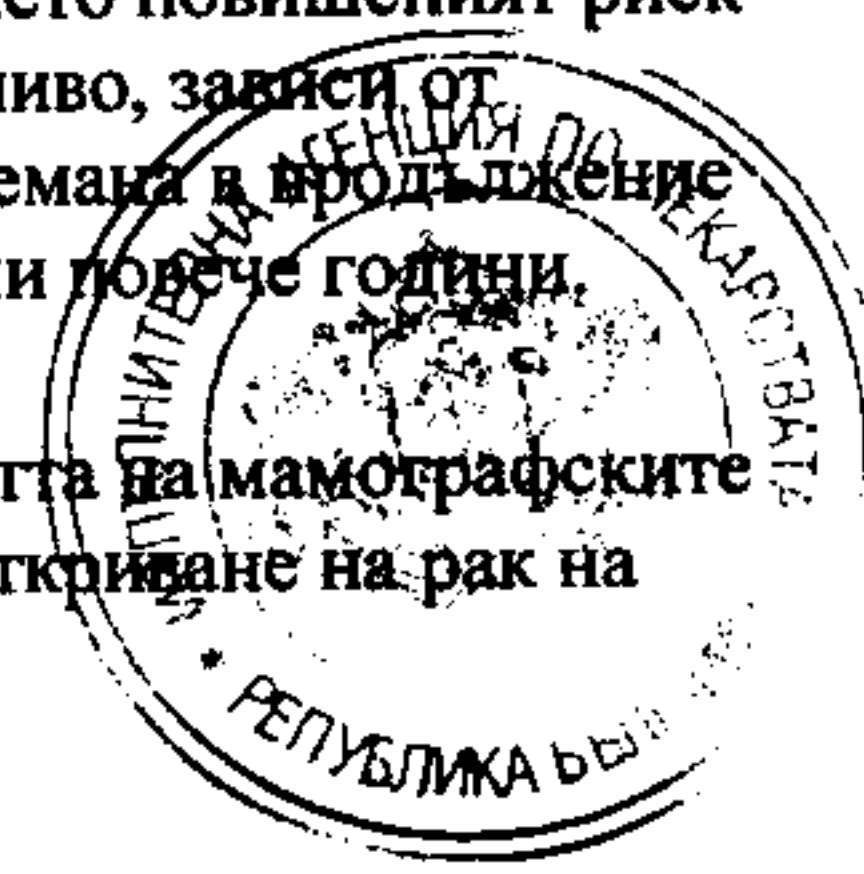
Рак на гърдата

Като цяло данните показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген или самостоятелна естрогенова ХЗТ, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Рандомизираното плацебо-контролирано изпитване Women's Health Initiative Study (WHI) и метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания си съответстват по отношение на откриването на увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 3 (1-4) години (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението повишеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

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



Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема. Някои други проучвания, включително изпитването WHI, предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3 до 3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

Пациенти с тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ и ХЗТ може да допринесе за увеличение на този риск. Затова ХЗТ е противопоказана при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се предприемат профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция се препоръчва временно преустановяване на ХЗТ, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

При жени без анамнеза за ВТЕ, но с наличие на роднина по първа линия с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се направи скрининг, след внимателно обмисляне на неговите ограничения (чрез скрининг се откриват само част от от тромбофилните нарушения).

При откриване на тромбофилно нарушение, което се различава от тромбоза при членове на семейството или ако нарушението е „тежко“ (напр. дефицит на антитромбин, протеин S, протеин C или комбинирани нарушения), ХЗТ е противопоказана.

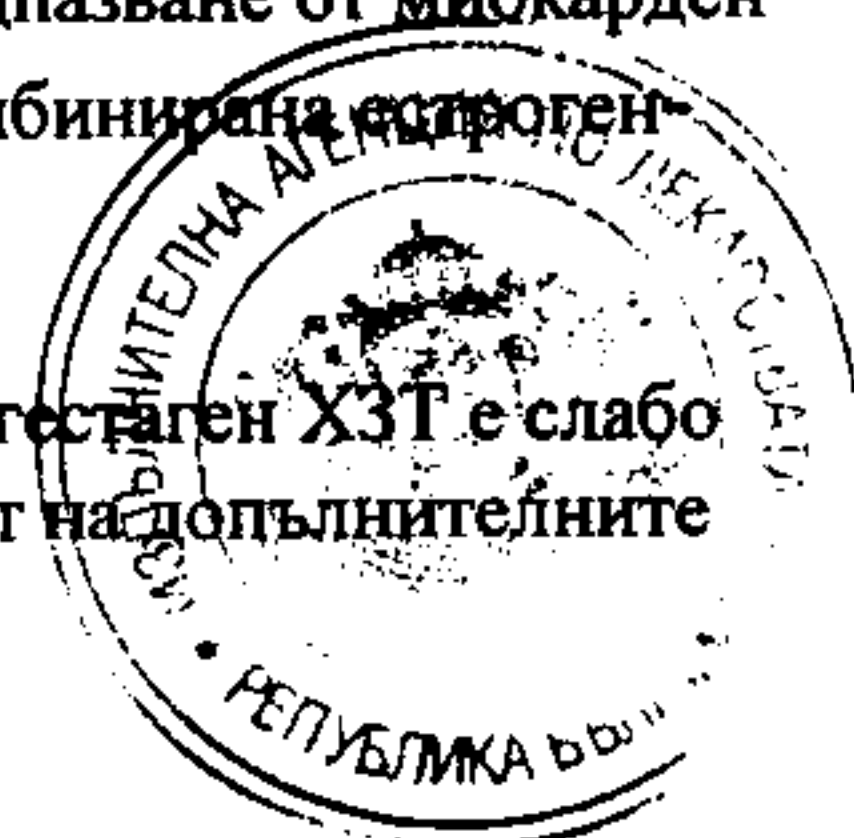
При жени, които вече са на антикоагулантно лечение, се изисква внимателно проучване на полза-риск от употребата на ХЗТ.

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 тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за предпазване от миокарден инфаркт при жени с или без съществуваща КБС, които са лекувани с комбинирана естроген-прогестаген или само естрогенова ХЗТ.

Относителният риск от КБС при употреба на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е слабо увеличен. Тъй като общият риск от КБС силно зависи от възрастта, броят на допълнителните



случаи на КБС, поради употреба на естроген-прогестаген, е много нисък при здрави жени близо до менопаузата, но ще нараства с възрастта.

Исхемичен инсулт

Комбинираното естроген-прогестаген или само естрогеново лечение се свързва с до 1,5 пъти по-висок риск от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето от настъпване на менопауза. Независимо от това, тъй като общият риск от инсулт силно зависи от възрастта, цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще нараства с възрастта (вж. точка 4.8).

Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности.

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 изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

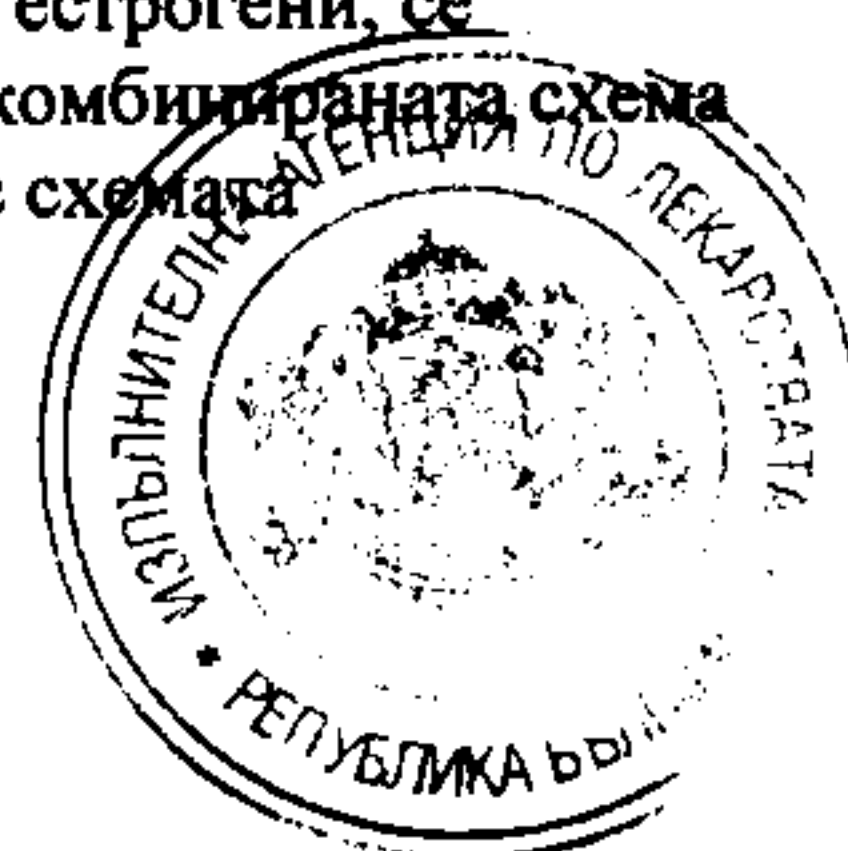
Екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптоми на наследствен и придобит ангиоедем.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (TBG), което води до повишаване на циркулиращия тотален тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (PBI), нивата на T4 (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или T3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на T3 от смола е намалено в резултат на увеличения тироксинсвързващ глобулин (TBG). Нивата на свободните T4 и T3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (CBG), 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-I-антитрипсин и церулоплазмин).

Употребата на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има някои доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължителна комбинирана или само естрогенова ХЗТ.

Увеличение на АЛАТ

В клинични проучвания при пациенти, лекувани от инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с комбинирана схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир, увеличение на АЛАТ повече от пет пъти над горната граница на нормата възниква значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Освен това, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, също е наблюдавано увеличение на АЛАТ при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като КХК. При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, има увеличение на АЛАТ подобно на тези жени, които не се лекуват с никакви естрогени; въпреки това обаче, поради ограничения брой жени, приемали тези други естрогени, се препоръчва да се подхожда с внимание при едновременно приложение с комбинираната схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир и също със схемата глекапревир/пибрентасвир. Вижте точка 4.5.



Таблетките Активел съдържат лактоза. Пациентки с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит 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. фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Обратно, ритонавир, телапревир 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.

Ефект на ХЗТ с естрогени върху други лекарствени продукти

Доказано е, че хормоналните контрацептиви, съдържащи естрогени, значително намаляват плазмената концентрация на ламотрижин при едновременно приложение поради индуциране на глюкуронирането на ламотрижин. Това може да намали контрола на гърчовете. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормоналната заместителна терапия и ламотрижин не е проучвана, се очаква, че съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на гърчовете при жени, приемащи двата лекарствени продукта едновременно.

Фармакодинамични взаимодействия

В клинични проучвания с комбинираната лекарствена схема за HCV от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир, увеличение на АЛАТ повече от пет пъти над горната граница на нормата възниква значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, има увеличение на АЛАТ подобно на тези жени, които не се лекуват с никакви естрогени; въпреки това обаче, поради ограничения брой жени, приемали тези други естрогени, се препоръчва да се подхожда с внимание при едновременно приложение с комбинираната схема от омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дасабувир и също със схемата глекапревир/пибренгасвир (вж. точка 4.4).

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

Съвместното прилагане на циклоспорин и Активел може да причини повишени кръвни нива на циклоспорин, креатинин и трансаминази поради намален метаболизъм на циклоспорина в черния дроб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активел не е показан за употреба при бременност.

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



Клинично, 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

Активел не е показан за употреба по време на кърмене.

Фертилитет

Няма налични данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Активел няма известен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничен опит

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания с Активел 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 Активел в сравнение с плацебо и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението, са показани в таблицата по-долу:

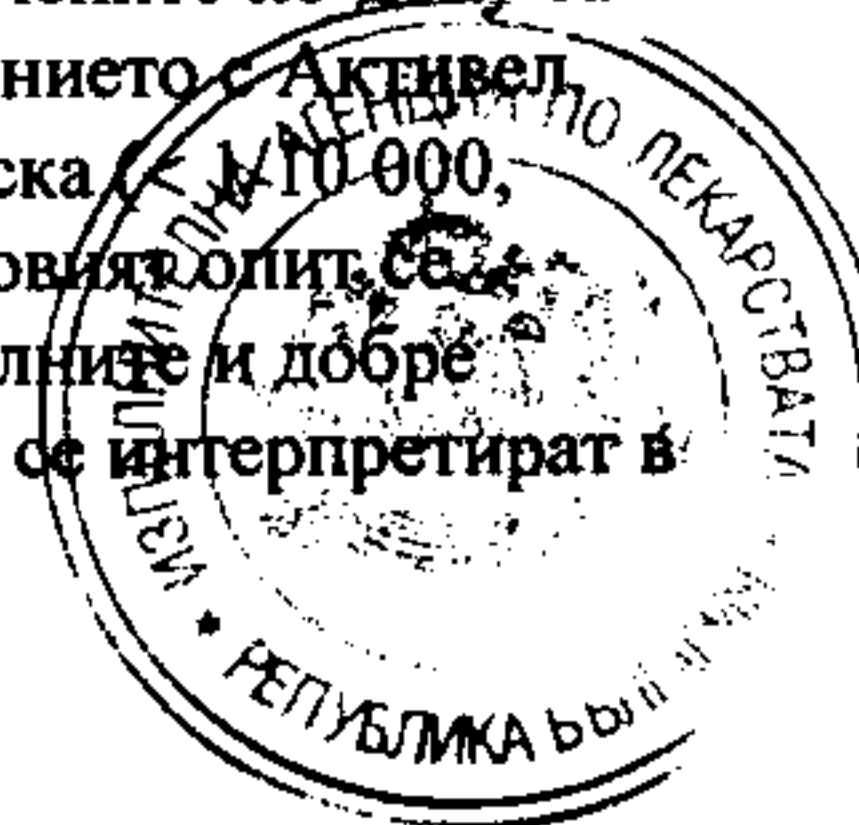
MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100; < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000; < 1/100	Редки ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Инфекции и инфестации		Генитална кандидоза или вагинит, вж. също „Нарушения на възпроизводителната система и гърдата“		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, вж. също „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“	
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности, вж. също „Общи нарушения и ефекти на“		



		мястото на приложение“		
Психични нарушения		Депресия или влошаване на депресията	Нервност	
Нарушения на нервната система		Главоболие, мигрена или влошаване на мигрената		
Съдови нарушения			Повърхностен тромбофлебит	Тромбоемболизъм на дълбоките вени Белодробен емболизъм
Стомашно-чревни нарушения		Гадене	Абдоминална болка, раздуване на корема или абдоминален дискомфорт Флатуленция или подуване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алоpecia, хирзуитизъм или акне Сърбеж или уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба	Крампи на долните крайници	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка или напрежение в гърдите Вагинално кръвотечение	Оток или увеличение на гърдите Поява, рецидив или влошаване на фибромите на матката		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток	Неефективна терапия	
Изследвания		Увеличение на теглото		

Пост-маркетингов опит

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че може да са свързани с лечението с Активел. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска ($< 1/10\,000$, неизвестна (не може да се изчисли от наличните данни)). Пост-маркетинговият 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
- Нарушения на имунната система: реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция/шок)
- Психиатрични нарушения: безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо
- Нарушения на нервната система: замаяване, инсулт
- Нарушения на очите: зрителни нарушения
- Сърдечни нарушения: инфаркт на миокарда
- Съдови нарушения: влошаване на хипертонията
- Стомашно-чревни нарушения: диспепсия, повръщане
- Хепато-билиарни нарушения: болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: себорея, обрив, ангионевротичен оток
- Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: ендометриална хиперплазия, вулвовагинален сърбеж
- Изследвания: намаление на телото, повишено кръвно налягане.

Други нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при естроген/прогестаген лечение:

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: косопад, хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура
- Вероятна деменция над 65 годишна възраст (вж. точка 4.4).

Риск от рак на гърдата

При жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген терапия повече от 5 години, се съобщава за до 2 пъти увеличен риск от развитие на рак на гърдата.

Повишеният риск при жени, употребяващи самостоятелна естрогенова терапия е по-нисък от наблюдавания при тези, употребяващи комбинации от естроген-прогестаген.

Степента на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).

Оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI study) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания са представени по-долу:

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 5 години употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 5 години (50-54 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ след 5 години
ХЗТ само с естроген			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинирана терапия с естроген-прогестаген			
50	13,3	1,6	8,0

* Вzeti от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²).

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.



Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 жени, които изобщо не са приемали ХЗТ, за период от 10 години (50-59 години)*	Съотношение на рисковете	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ, след 10 години
ХЗТ само с естроген			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинирана терапия с естроген-прогестаген			
50	26,6	1,8	20,8

* Взети от изходните стойности на заболеваемостта в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27 (kg/m²).

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

Проучване US WHI Studies – Допълнителен риск от рак на гърдата след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
CEE само естроген			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+МРА естроген-прогестаген**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Проучване WHI при жени без матка, без увеличение на риска от рак на гърдата.

** При ограничаване на анализа до жени, които не са използвали ХЗТ преди проучването, не е имало увеличен риск, видим през първите 5 години лечение. След 5 години, рискът е по-висок отколкото при жени, които не са използвали ХЗТ.

Риск от ендометриален рак

Рискът от ендометриален рак е около 5 на всеки 1 000 жени с матка, неупотребяващи ХЗТ.

При жени с матка, употребата на самостоятелна естрогенова ХЗТ не се препоръчва, защото увеличава риска от ендометриален рак (вж. точка 4.4).

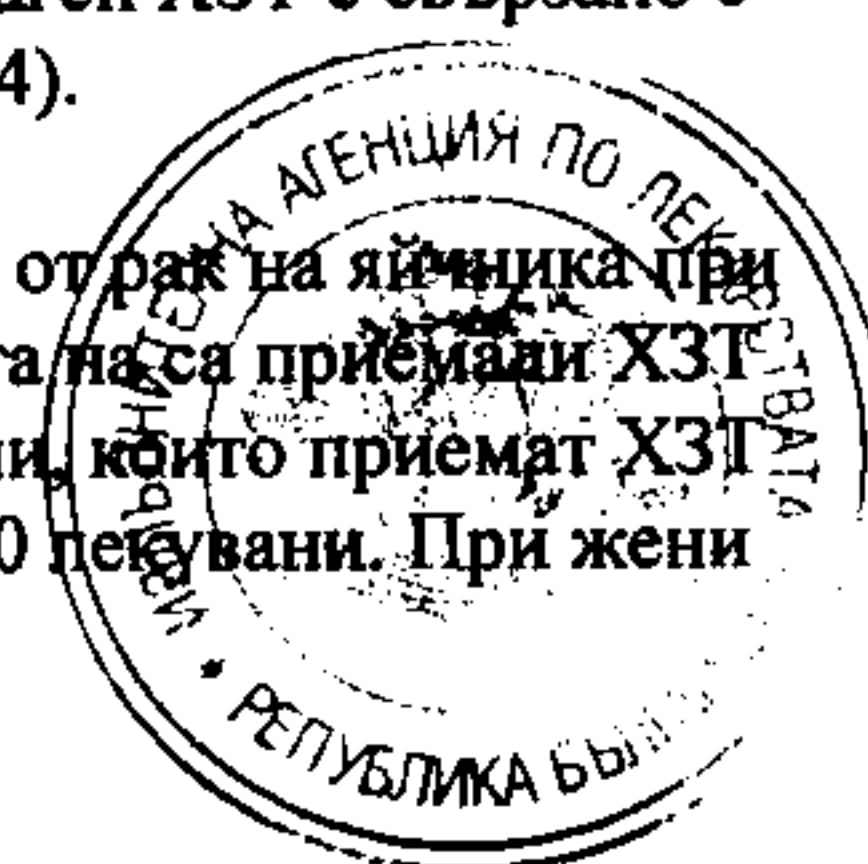
В зависимост от продължителността на употреба на самостоятелна естрогенова ХЗТ и дозата естроген, повишението на риска от ендометриален рак в епидемиологични проучвания варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия за най-малко 12 дни на цикъл може да предотврати този повишен риск. В проучването Million Women Study, при употреба на комбинирана (секвенциална или продължителна) ХЗТ за 5 години, няма повишаване на риска от ендометриален рак (ОР от 1,0 (0,8-1,2)).

Риск от рак на яйчника

Прилагането на ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания, показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,31 – 1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени



на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени, диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

ХЗТ се свързва с 1,3 до 3 пъти повишен относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова нарушение е по-вероятна през първата година на употреба на ХЗТ (вж. точка 4.4). Резултатите от проучванията WHI са представени по-долу:

Проучвания WHI – Допълнителен риск от ВТЕ след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
Само перорален естроген*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Перорална комбинация естроген-прогестаген			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Проучване при жени без матка

Риск от коронарна болест на сърцето

Рискът от коронарна болест на сърцето е слабо повишен при пациентки, употребяващи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ над 60 годишна възраст (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

Употребата на самостоятелна естрогенова и комбинирана естроген-прогестаген терапия се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава при употреба на ХЗТ.

Този относителен риск не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но общият риск е силно зависим от възрастта. Цялостният риск от инсулт при жени на ХЗТ ще се повишава с възрастта (вж. точка 4.4).

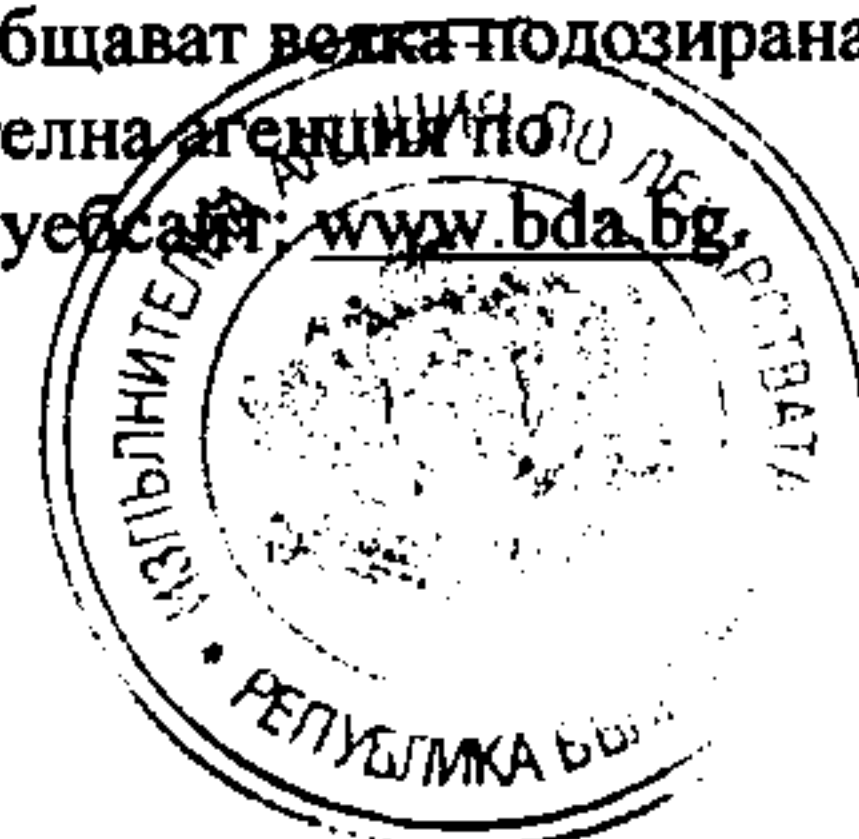
Комбинирано проучване WHI – Допълнителен риск от исхемичен инсулт* след 5 години употреба

Възрастови граници (години)	Заболеваемост на 1 000 жени на плацебо за 5 години	Съотношение на рисковете и 95% CI	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ за 5 години (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Не е правено диференциране между исхемичен и хеморагичен инсулт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



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, фиксирани комбинации. АТС код: G03FA01.

Механизъм на действие

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

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Норетистеронов ацетат: Синтетичен прогестаген с действие подобно на прогестерона, естествен женски полов хормон. Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличават риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген намалява естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Фармакодинамични ефекти

В клинични проучвания с Активел се наблюдава, че прибавянето на норетистеронов ацетат потенцира действието на 17 β -естрадиола при облекчаването на вазомоторните симптоми.

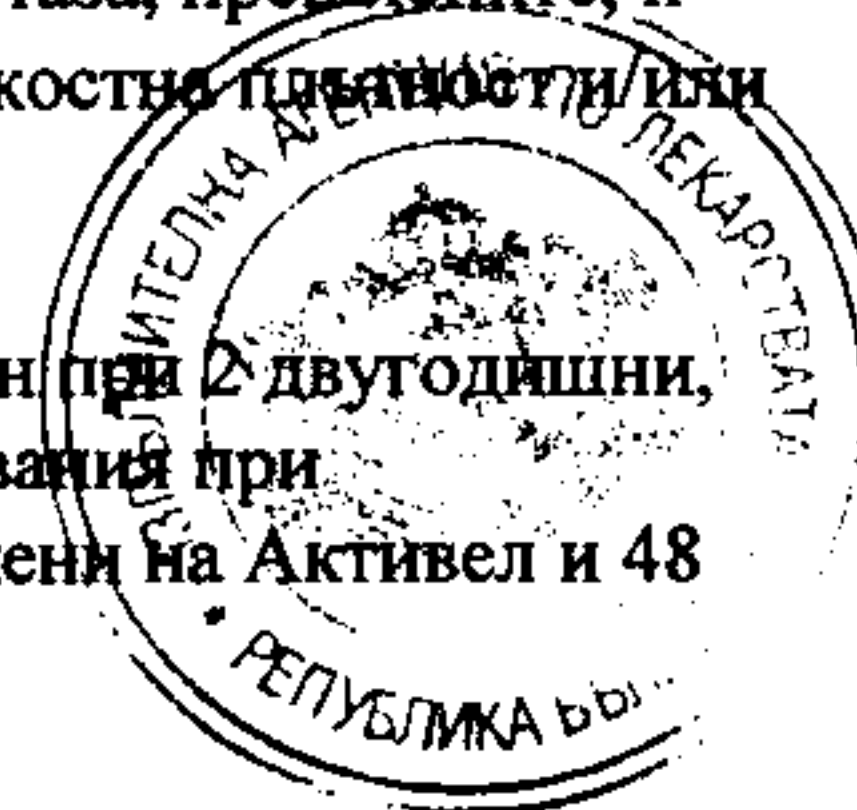
Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

Активел представлява продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, която се предписва с цел избягване на редовното отпадно кървотечение, свързано с циклична или секвенциална ХЗТ. След лечение в продължение на 9-12 месеца, при 90% от жените се наблюдава аменорея (без кървотечение или зацапване). Кървотечение и/или зацапване се наблюдават при 27% от жените по време на първите 3 месеца от терапията и при 10% от жените до 10-12 месеца от лечението.

Естрогенният 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 или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Ефектът на Активел върху минералната плътност на костта бе изследван при 2-двугодишни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при постменопаузални жени (n=327 при едното проучване, включващо 47 жени на Активел и 48



жени на Kliogest (2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронов ацетат); n=135 при другото проучване, включващо 46 жени на Активел). Всички жени са получавали добавка на калций, варираща от 500 до 1 000 mg дневно. Активел 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 менструация), преминали 2 годишно лечение с Активел, 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 Активел и Kliogest, е съответно 87% и 91%. При проучване, проведено при менопаузални жени със средна възраст 58 години, лечението с Активел 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

Абсорбция и разпределение на 17 β -естрадиол

При перорално приложение микронизираният 17 β -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 β -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.

Биотрансформация и елиминиране на 17 β -естрадиол

Метаболизирането на 17 β -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 глюкууронидите. Естрогените се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат) и в основна степен се отделят с урината като биологично неактивни метаболити.

Абсорбция и разпределение на норетистерон ацетат

При перорално приложение норетистероновият ацетат се абсорбира бързо и се трансформира до норетистерон (НЕТ). 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 НЕТ е приблизително 8-11 часа. 36% от норетистеронът се свързва с SHBG и 61% със серумния албумин.

Биотрансформация и елиминиране на норетистерон ацетат

Метаболитите с най-голямо значение са изомерите на 5 α -дихидро-норетистерона и тетрахидро-норетистерона, които се излъчват предимно с урината като сулфати и глюкуронидни конюгати.

Фармакокинетичните свойства при хора в напреднала възраст не са проучени.

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

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Коповидон
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза
Триацетин
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1x28°таблетки или 3x28°таблетки в календарни дискови опаковки.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Номер на РУ: II-26801/19.08.2014
Регистрационен номер: 9900351

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

Дата на първо разрешаване: 05 юни 2007 г.
Дата на последно подновяване: 19 август 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2024

