

## **LISA I**

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI,  
TAOTLEJATE / MÜÜGILOA HOIDJA LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

| <b><u>Liikmesriik</u></b> | <b><u>Müügiloa hoidja</u></b> | <b><u>Taotleja</u></b>                                                                  | <b><u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u></b>   | <b><u>Tugevus</u></b>                                                     | <b><u>Ravimvorm</u></b>                 | <b><u>Manustamisviis</u></b> |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| Austria                   |                               | Novo Nordisk Pharma GmbH<br>Opernring 3-5<br>A-1010 Vienna<br>Austria                   | Noviana 0,5mg/0,1mg<br>Filmtabletten        | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Belgia                    |                               | Novo Nordisk Pharma N.V<br>Boulevard International<br>55/6,<br>B-1070 Brussel<br>Belgia | Activelle minor<br>comprimés pelliculés     | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Bulgaaria                 |                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                              | Еviana филмирани<br>таблетки                | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Tšehhi Vabariik           |                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                              | Noviana potahované<br>tablety               | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Taani                     |                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                              | Activelle low<br>filmovertukne<br>tabletter | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Eesti                     |                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                              | Activelle                                   | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |
| Soome                     |                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                              | Activelle 0,5 mg/0,1<br>mg tabl.            | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne                    |

| <u>Liikmesriik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u> | <u>Taotleja</u>                                                                                             | <u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>                           | <u>Tugevus</u>                                                            | <u>Ravimvorm</u>                        | <u>Manustamisviis</u> |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Prantsusmaa        |                        | Novo Nordisk<br>Pharmaceutique S.A.<br>30 Rue De Valmy<br>FR-92936 Paris La<br>Defence Cedex<br>Prantsusmaa | Activelle 0,5 mg/0,1<br>mg comprimé pelliculé                | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Saksamaa           |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana                                                      | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Ungari             |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana filmtabletta                                         | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Island             |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Activelle low 0.5<br>mg/0.1 mg tablets<br>filmhüdaðar töflur | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Iirimaa            |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Activelle Tablets                                            | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Itaalia            |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Activelle 0,5 mg/0,1<br>mg compresse film-<br>rivestite      | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Läti               |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana 0,5 mg/0,1<br>mg apvalkotās tabletes                 | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Leedu              |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé                                                                               | Activelle                                                    | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg                           | Õhukese<br>polümeerikattega             | Suukaudne             |

| <u>Liikmesriik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u> | <u>Taotleja</u>                                                                                             | <u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>            | <u>Tugevus</u>                                                            | <u>Ravimvorm</u>                        | <u>Manustamisviis</u> |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                    |                        | DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                                                   |                                               | noretisteroonatsetaati                                                    | tabletid                                |                       |
| Luksemburg         |                        | Novo Nordisk Pharma N.V<br>Riverside Business Park<br>Boulevard International<br>BE-1070 Brussels<br>Belgia | Activelle comprimés<br>pelliculés             | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Holland            |                        | Novo Nordisk Farma B.V.<br>Flemingweg 18<br>NL-2408 AV Alphen a/d<br>Rijn<br>Holland                        | Activelle filmomhulde<br>tabletten            | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Norra              |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana 0,5 mg/0,1<br>mg tablett filmdrasjert | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Portugal           |                        | Novo Nordisk, A/S DNK<br>Novo Allé,<br>DK-2880 Bagsvaerd<br>Taani                                           | Activelle                                     | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Rumeenia           |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana comprimate<br>filmate                 | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Slovakkia          |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                  | Noviana                                       | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |
| Sloveenia          |                        | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd                                                           | Noviana filmsko<br>obložene tablete           | 0,5 mg östradiooli<br>(hemihüdraadina) + 0,1 mg<br>noretisteroonatsetaati | Õhukese<br>polümeerikattega<br>tabletid | Suukaudne             |

| <u>Liikmesriik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u>                                     | <u>Taotleja</u>                                                                                                       | <u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>                           | <u>Tugevus</u>                                                      | <u>Ravimvorm</u>                  | <u>Manustamisviis</u> |
|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                    |                                                            | Taani                                                                                                                 |                                                              |                                                                     |                                   |                       |
| Hispaania          |                                                            | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani                                                            | Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película | 0,5 mg östradiooli (hemihüdraadina) + 0,1 mg noretisteroonatsetaati | Õhukese polümeerikattega tabletid | Suukaudne             |
| Rootsi             | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Taani |                                                                                                                       | Activelle                                                    | 0,5 mg östradiooli (hemihüdraadina) + 0,1 mg noretisteroonatsetaati | Õhukese polümeerikattega tabletid | Suukaudne             |
| Ühendkuningriik    |                                                            | Novo Nordisk Pharma Ltd<br>Broadfield Park<br>Brighton Road<br>UK- RH11 9RT Crawley<br>West Sussex<br>Ühendkuningriik | Noviana film-coated tablets                                  | 0,5 mg östradiooli (hemihüdraadina) + 0,1 mg noretisteroonatsetaati | Õhukese polümeerikattega tabletid | Suukaudne             |

**II LISA**

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING  
PÕHJENDUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### ACTIVELLE JA SARNASTE NIMETUSTE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE (vt I LISA)

Activelle 0,5 mg / 0,1 mg on pidevalt kasutatav kombineeritud hormoonasendusravi preparaat, mis sisaldab 0,5 mg estradioli (E2) ja 0,1 mg noretisteroonatsetaati (NETA). Preparaat on mõeldud manustamiseks kord päevas menopausijärgsetele intaktse emakaga naistele. See on leebem ja madalama östrogeeni/progestageeni sisaldusega kui seni heakskiidetud Activelle, mis sisaldab 1 mg E2 ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohasest menetlusest teatati inimravimite komiteele 3. märtsil 2008, Saksamaa ja Prantsusmaa ei pidanud taotlust vastuvõetavaks. Mõlemad leidsid, et Activelle 0,5 mg / 0,1 mg ohutust endomeetriumi ei ole inimravimite komitee hormoonasendusravi suuniste (EMA/CHMP/021/97 toim. 1) alusel piisavalt tõendatud. Menetluse käigus arutatavate probleemidega seotud küsimuste nimekiri koostati 19. märtsil 2008. Arutlusel oli kaks probleemi.

#### Ohutus endomeetriumi

Taotlejal / müügiloo hoidjal paluti tõendada Activelle 0,5 mg / 0,1 mg ohutust endomeetriumi, kuna:

- Andmed toime kohta endomeetriumi ei vasta Euroopa suunistele hormoonasendusravi ravimite kliinilise testimise kohta östrogeenipuudulikkuse sümptomite suhtes menopausijärgsetel naistel (EMA/CHMP/021/97 toim.1).
- Andmed toime kohta endomeetriumi saadi teise ravimikombinatsiooni kasutamisest, mis sisaldas 1,0 mg estradioli ja 0,1 mg noretisteroonatsetaati. Selles uuringus oli endomeetriumi hüperplaasia esinemissageduse lävend kahepoolse olulisuse tõenäosuse 95% CI meetodiga kõrgem kui 2% lävend, ning seega vastuvõetamatu.
- Uues vahekorras 0,5 mg / 0,1 mg östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni ohutust endomeetriumi ei saa hinnata juba heakskiidetud Activelle'i annuse põhjal, mis sisaldab 1 mg estradioli ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati. Juba heakskiidetud Activelle'i annuse puhul on E2/NETA vahekord 1:2, uue tugevusega Activelle'i puhul aga 1:5.

#### Inimravimite komitee kokkuvõte

Activelle 0,5 mg / 0,1 mg on pidevaks kasutamiseks mõeldud hormoonasendusravi preparaat, mille üks annus sisaldab 50% estradioli ning ühe viiendiku noretisteroonatsetaati Activelle'i puhul hästi tuntud fikseeritud kombinatsioonis (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). See tähendab, et E2 ja NETA annuseid vähendatakse vastavalt 50% ja 80%. Seega sisaldab uus preparaat tuntud progestageeni väiksemas annuses kui tuntud turustatav annus ning östrogeeni/progestageeni uues vahekorras (1:2 asemel 1:5).

Vastavalt Euroopa suunistele hormoonasendusravi ravimite kliinilise testimise kohta östrogeenipuudulikkuse sümptomite suhtes menopausijärgsetel naistel (EMA/CHMP/021/97 toim. 1) tuleb ohutust endomeetriumi enne heakskiitmist selgelt tõendada. Selles on sätestatud, et „östrogeeni/progestageeni uue kombinatsiooni (nt uus manustamisskeem või tugevus) või uue progestageeni puhul fikseeritud kombinatsioonis nõutakse andmeid endomeetriumi kohta, välja arvatud juhul, kui tegemist on tuntud progestageeniga, mille manustamisskeem ning annus tuntud fikseeritud östrogeeni kombinatsioonis jäävad samaks ning kui andmeid ohutuse kohta endomeetriumi võib saada fikseeritud kombinatsioonist, tingimusel et kokkupuude östrogeeniga on sarnane või harvem”.

Selle soovitus järgi esitas taotleja andmed uuringu põhjal (KLIM/PD/7/USA) milles vaadeldi ohutust endomeetriumi kombinatsioonis E2 1 mg ja NETA 0,1 mg. Osa inimravimite

komitee liikmeid märkis, et asjaomases uuringus ei suudetud tõendada E2 1 mg ja NETA 0,1 mg kombinatsiooni ohutust endomeetriumi, kuna kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir endomeetriumi hüperplaasia esinemissageduse kohta oli 2,90% ning seega ületati vastuvõetav piir 2% võrra.

- Hiljuti heakskiidetud tsüklilise ja pideva kasutamisega mitmesuguste Euroopa östrogeeni/progestaani hormoonasendusravi kombinatsioonide kohta kogutud andmed näitavad, et esimesel raviaastal oli nende hüperplaasia või tõsisema endomeetriumi vastunäidustuse esinemissagedus ligikaudu 0,26%, mis on tunduvalt väiksem kui KLIM/PD/7/USA uuringus täheldatud hüperplaasia esinemissagedus 0,8%. Uus kombinatsioon ei tohi tuua kaasa suuremat hüperplaasia esinemissagedust kui hiljuti heakskiidetud kombinatsioonide puhul.
- Proliferatiivse endomeetriumi osakaal oli kõrgem (71%), seevastu atroofilise endomeetriumi osakaal madalam (19%) kui pidevaks kasutamiseks mõeldud kombinatsioonilt oodati. Lisaks hinnati üks E2 1 mg / NETA 0,1 mg kombinatsiooni ravi saanud naiselt võetud endomeetriumi proov laialdaselt proliferatiivseks. Euroopa suuniste kohaselt tuleb endomeetriumi koeproovid liigitada vastavalt standardkriteeriumidele kas atroofilisse, proliferatiivsesse, sekretoorsesse, atüüpia esinemiseta hüperplaasia, atüüpilise hüperplaasia, vähi jms üldklassidesse. Uuringus KLIM/PD/7/USA kasutatud laialdase proliferatsiooni klassi ei ole üksikasjalikult määratletud ning seda tavaliselt ei tunnustata. See vastab ebaloomulikule endomeetriumi ja selle erinevus hüperplaasiast ei ole väga selge.
- Endomeetriumi hüperplaasia esinemissageduse ja kahepoolse 95% usaldusvahemiku arvutamisel tuleb juhul, kui koeproovi võtmisel on saadud liiga vähe kudet ja endomeetriumi paksus on  $\geq 5$  mm, koeproov uuesti võtta või patsient arvutustest välja arvata. Vaadeldava uuringu puhul oli seitse proovi liiga vähese koega ning endomeetriumi paksusega  $> 4$  mm (endomeetriumi paksuse lävi oli 4 mm). Seega oleks need seitse proovi tulnud lõpparvutustest välja jätta.

Võttes arvesse eespool nimetatud asjaolusid, oli osa inimravimite komitee liikmeid arvamusel, et Activelle 0,5 mg / 0,1 mg ohutus endomeetriumi ei olnud KLIM/PD/7/USA uuringus tõestatud.

Suur osa komitee liikmeid toetas aga taotleja / müügiloa hoidja lähenemist, s.o tuua turule pideva kasutamisega hormoonasendusravi väga leebe alternatiivannus. Kuna teatavad uuringud tõendavad kombineeritud hormoonasendusravi negatiivset toimet rinnavähi ja kardiovaskulaarsete komplikatsioonide seisukohast, soovitatakse kasutada seda hormoonasendusravi üksnes tõsiste haigusnähtudega naiste puhul, kus sümptomid mõjutavad negatiivselt nende elukvaliteeti.

Enamik komitee liikmeid leidis, et taotleja / müügiloa hoidja tõendas adekvaatselt, miks ei viidud läbi endomeetriumi koeproovi uuringut täpse annuse kohta, kuigi seda oli tehtud Activelle 0,5 mg / 0,1 mg puhul. Tuginedes 1) vastandamata östrogeeni, 2) östrogeeni/progestageeni tsüklilise kasutamisega kombinatsioonide 3) östrogeeni/progestageeni pideva kasutamisega kombinatsioonide eri annuste kohta läbiviidud muudele uuringutele pidas inimravimite komitee mõistlikuks ning teaduslikult vastuvõetavaks järeldust, et väikeseannuseline östrogeeni/progestageeni kombinatsioon põhjustab oluliselt väiksemat endomeetriumi hüperplaasia ohtu kui kaks korda rohkem östrogeeni sisaldav kombinatsioon.

30 randomiseeritud kontrollitud uuringu süstemaatilise ülevaate tulemuseks saadi, et vastandamata keskmise või kõrge östrogeenisaldusega ravi toob platseeboga võrreldes kaasa endomeetriumi hüperplaasia erakordse tõusu, mis pikemaajalise ravi korral tõuseb veelgi (Lethaby et al. Cochrane süstemaatiliste ülevaatuste andmebaas 2004:3). Ülevaatest nähtus, et progestageeni lisamine pidevravina oli endomeetriumi hüperplaasia riski vähenemise

seisukohast pikemaajalise ravi korral tõhusam kui tsüklilise ravina. Progestageeni kasutamisel kolme kuu kaupa oli hüperplaasia esinemissagedus suurem kui selle kasutamisel järjestikku igakuiselt. Pideva kasutamisega östrogeeni-progestageeni kombinatsioonide puhul ei olnud 12 ja 24 kuu järel platseeboga võrdlemisel endomeetriumi hüperplaasia tase oluliselt erinev. Süstemaatiline ülevaatus toetab seega väidet, et pideva kasutamisega väikeseannuseline kombineeritud ravim nagu seda on Activelle 0,5 mg / 0,1 mg tagab endomeetriumi piisava kaitse.

#### Lisateave pideva kasutamisega östrogeeni-progestageeni kombinatsioonpreparaatide toime kohta endomeetriumi hüperplaasiale.

Taotlejal paluti esitada kliinilistel või vaatlusuuringutel põhinevat asjakohast lisateavet pideva kasutamisega östrogeeni-progestageeni kombinatsioonpreparaatide toime kohta endomeetriumi hüperplaasia või endomeetriumi vähi seisukohast.

#### Inimravimite komitee kokkuvõte

Inimravimite komitee märkis, et taotleja esitas Activelle 0,5 mg / 0,1 mg ohutuse tõendamiseks endomeetriumi järgmised argumendid:

- a) vastandamata östrogeenide proliferatiivne toime endomeetriumi sõltub annusest,
- b) vastandamata östrogeenide proliferatiivne toime sõltub ravi kestusest, eriti suure östrogeenisaldusega ravimi puhul,
- c) pideva kasutamisega pikaajaline kombineeritud ravi on endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi ärahoidmiseks ohutum kui tsükliline ravi.

#### **a. Vastandamata östrogeenide proliferatiivse toime sõltumine annuse tugevusest**

Vastandamata östrogeenide proliferatiivse toime sõltumist annuse tugevusest toetasid KLIM/PD/11/USA uuringu andmed (E2 uuring 0,5 mg ja 1 mg kohta) ning Pickar et al uuring konjugeeritud hobuse östrogeenide kohta (CEE, 0,3 kuni 0,625 mg).

##### **- KLIM/PD/11/USA uuring:**

Selles uuringus keskenduti küll osteoporoosi ennetamisele, kuid hinnati ka vastandamata E2 0,5 mg või 1 mg ohutust endomeetriumi kahe aasta vältel. Tuleks märkida, et valimid olid väga väikesed (22–29 naist) ning hüperplaasia esinemissageduse 95% usaldusvahemikku ei ole paika pandud. Lisaks näitas endomeetriumi paksuse jälgimine vaagna ultraheliuuringu kaudu suurt kasvu ja seda isegi 0,5 mg E2 puhul, kuid platseeborühmas see ei kajastunud. Seega hoolimata hüperplaasia esinemissageduse suurenemisest sõltuvalt annusest võiks andmeid pidada lõplike järelduste tegemiseks E2 0, mg toime kohta endomeetriumi ebapiisavaks.

##### **- Pickar J.H. et al.:**

Selle uuringu eesmärk oli määratleda endomeetriumi ohutus kaheaastase väikeseannuselise (0,3, 0,45 ja 0,625 mg) konjugeeritud hobuse östrogeeni ravi korral. Andmed viitavad annusest sõltuvale seosele vastandamata konjugeeritud hobuse östrogeeni ja hüperplaasia riski vahel. Mis puutub KLIM/PD/11/USA uuringusse, võib valimit pidada endomeetriumi ohutuse kohta lõplike järelduste tegemiseks liiga väikeseks.

Lõpetuseks olid komitee liikmed nõus, et vastandamata östrogeenide proliferatiivne toime endomeetriumi sõltub östrogeeniannuse tugevusest. Mõned komitee liikmed jäid siiski seisukohale, et isegi kui vaadeldud hüperplaasia esinemissagedus peaks uue annuse E2 0,5 mg / NETA 0,1 mg puhul olema madalam kui on täheldatud E2 1 mg / NETA 0,1

kombinatsioonis, ei ole kindlalt tõendatud, et see jääb Euroopa suuniste vastuvõetavasse vahemikku.

#### **b. Vastandamata östrogeenide proliferatiivse toime sõltumine ravi kestusest**

On kindlaks määratud, et vastandamata östrogeeni kasutamisega opereerimata emakaga naistel kaasneb pika ravi korral järjest suurem hüperplaasia esinemissagedus. Osa komitee liikmeid arvas, et 0,5 mg E2 kohta esitatud andmed ei ole selle ümberlukkamiseks piisavad. KLIM/PD/11/USA uuringu puhul võib pidada valimit liiga väikeseks, et teha mis tahes lõplikku järeldust E2 0,5 mg ohutuse kohta endomeetriumi isegi kaheaastase ravi puhul. Pickar J.H. et al uuringu puhul täheldati väikseannuselise 0,3 mg konjugeeritud hobuse östrogeeni kohta samuti seost ravi kestuse ja hüperplaasia esinemissageduse vahel.

#### **c. Pideva kasutamisega kombineeritud ravi vs. tsükliline ravi endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi ennetamises**

Cochrane'i ülevaade (Lethaby et al 2004) ja kättesaadavad vaatlusandmed (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) viitavad, et progestageeni manustamine täiendava ravimina vähemalt 12 päeva jooksul tsükli kohta vähendab, kuid ei saa täielikult ära hoida endomeetriumi vähi esinemissageduse suurenemist, mida põhjustavad vastandamata östrogeenid; samuti viitavad need andmed, et pidev kombineeritud hormoonasendusravi ei suurenda endomeetriumi vähi ohtu. Siiski märkis komitee, et uuritud toimeained ei sisaldanud E2 0,5 mg /NETA 0,1 mg. Ainus uuring, milles uuriti 0,1 mg NETA annust, oli KLIM/PD/7/USA uuring Novo Nordisk, mida mõned komitee liikmed pidasid ebaeenvaks. Seega ei saa andmeid NETA või muude progestageenide kohta kasutada NETA 0,1 mg annuse suhtes.

Lähtudes eespool kirjeldatud väidetest, jõudis enamik komitee liikmed seisukohale, et esitatud andmed tõendavad endomeetriumi vähi ohu käsitlemisel östrogeeni-progestageeni raviskeemi valiku olulisust. Need andmed koos andmetega toime kohta endomeetriumi hüperplaasiale toetavad veenvalt oletust, et pidev kombineeritud raviskeem kaitseb endomeetriumi nii hüperplaasia kui neoplaasia eest, ning et kaitse on suhteline ja absoluutne (s.t toob kaasa madalama riski kui ravi mittesaanud naistel) ning see suureneb ravi edenedes. Täheldus on ka kooskõlas manustatud progestageenide teadaolevate farmakodünaamiliste mõjudega endomeetriumi, nagu östrogeeni retseptorite taseme ja endomeetriumi atroofia alandamine. Kõikide nimetatud andmete põhjal jõudis enamik komitee liikmetest arvamusele, et Activelle 0,5 mg estradioli / 0,1 mg noretisteroonatsetaati on endomeetriumi hüperplaasia ning neoplaasia riski seisukohast ohutu ning et see pakub vajalikku väikseannuselise hormoonasendusravi alternatiivi, mille riski ja kasulikkuse suhe on positiivne.

### **PÕHJENDUSED**

Arvestades, et

- Activelle 0,5 mg estradioli / 0,1 mg noretisteroonatsetaadi preparaadi ohutus endomeetriumi on esitatud andmete põhjal lepidnud piisavat tõestust,
- endomeetriumi hüperplaasia taseme puhul näitab 1 mg estradioli / 0,1 mg noretisteroonatsetaadi preparaadi uuring piisavat kaitsvat toimet, kuigi kõrgema oletatava hüperplaasia usalduspiiriga, mis ületab suunistes soovitatud vahemikku,
- Activelle 0,5 mg estradioli / 0,1 mg noretisteroonatsetaadi puhul on hüperplaasia oht väiksem kui 1 mg estradioli / 0,1 mg noretisteroonatsetaadi preparaadi puhul, kuna esimene sisaldab 50% praegu turul kättesaadavast hormoonasendusravi annusest,

– progestageeni kasutamine täiendava ravimina ühekuulise ravitsükli 12 päeva või pikema aja jooksul on piisav, et kaitsta endomeetriumi ülemäärase hüperplaasia (mis võib viia endomeetriumi vähini) eest, ning pidev kombineeritud kasutamine tõstab täiendavalt kaitsetoimet,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa Activelle'ile ja sarnastele nimetustele (vt I lisa), millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisa.

**LISA III**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,  
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Activelle ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:

0,5 mg östradiooli (hemihüdraadina) ja 0,1 mg noretisteroonatsetaati.

Abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad 6 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on markeering „NOVO 291” ja teisel küljel „APIS”.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

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

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 preparaadile, nt Activelle 1 mg/0,5 mg tabletid, on näidustatud, kui kolmekuulise 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 tsüklilist hormoonasendusravi saanud patsiendid võivad ravi alustada kohe, kui ravi katkestusest tingitud veritsemine on lõppenud.

Kui patsient unustab ühe tableti võtmata, tuleb see võtta niipea kui võimalik järgneva 12 tunni jooksul. Annuse manustamata jätmisel suureneb ebaregulaarse vereerituse ja määrimise tõenäosus.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi mõne abiaine suhtes
- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus; rinnanäärmevähi esinemine anamneesis
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja või nende kahtlus (nt endomeetriumi vähk)
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia
- Varem esinenud idiopaatiline või esinev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia)
- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt)
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud
- Porfüüria

### 4.4 Hoiatused 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.

#### Arstlik läbivaatus ja jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaelundid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või õele teatama (vt allpool lõiku „Rinnanäärmevähk“). Uuringud, sealhulgas 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:

- Müoom (emaka silelihaskasvaja) või endometrioos
- Anamneesis trombemboolilised haigused või vastavate 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
- Otskleroos

### Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse (vt lõik 4.3) ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

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

### Endomeetriumi hüperplaasia

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suureneb juhul, kui pika aja jooksul manustatakse ainult östrogeene (vt lõik 4.8). Emakaga naiste puhul väheneb risk oluliselt progestageeni lisamisel raviskeemi vähemalt 12 päeval ühe tsükli jooksul.

Esimestel ravikuudel võib esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine 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

Randomiseeritud, platseeboga kontrollitud uuring *Women's Health Initiative* (WHI) ja epidemioloogilised uuringud, sh uuring *Million Women Study* (MWS), on näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist naistel, kes saavad hormoonasendusraviks mitme aasta jooksul östrogeene, östrogeeni-progestageeni kombinatsioone või tibolooni (vt lõik 4.8). Igasuguse hormoonasendusravi puhul ilmneb risk mõne raviaasta jooksul ja suureneb ravi kestuse pikenedes, kuid väheneb mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast HAR lõppu ravi alustamise tasemele.

MWS-uuringus oli konjugeeritud hobuseöstrogeenide (CEE) või östradioli (E2) kasutamisel rinnanäärmevähi suhteline risk suurem, kui lisaks kasutati progestageeni, kas tsükliliselt või pidevalt ning sõltumata progestageeni tüübist. Erinevate manustamisviiside puhul ei leitud riski erinevust.

WHI-uuringus seostati konjugeeritud hobuseöstrogeenide ja medroksüprogesteroonatsetaadi kombinatsiooni (CEE + MPA) pidevat kasutamist rinnanäärmevähiga, mis oli veidi suurem ja andis sagedamini lümfisõlmede metastaase kui platseebo kasutamisel.

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

### Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia, suhtelise riski suurenemisega. Üks randomiseeritud kontrollitud uuring ja mitmed epidemioloogilised uuringud on ravimi kasutajatel näidanud 2...3-kordset riski suurenemist võrreldes mittekasutajatega. Hinnanguliselt tekib mittekasutajatel 5-aastase perioodi jooksul ligikaudu 3 VTE juhtu 1000 naise kohta vanuses 50...59 aastat ja ligikaudu 8 VTE juhtu 1000 naise kohta vanuses 60...69 aastat. Hinnatakse, et tervete naiste hulgas, kes saavad hormoonasendusravi 5 aastat, on 2...6 VTE lisajuhtu (keskmine näitaja = 4) 1000 naise kohta vanuses 50...59 aastat ja 5...15 VTE lisajuhtu (keskmine näitaja = 9) 1000 naise kohta vanuses 60...69 aastat. VTE tekib suurema tõenäosusega esimesel raviaastal.

Üldteada riskifaktorid on VTE esinemine patsiendi enda või perekonna anamneesis, rasvumine (kehamassiindeks  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ja süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) põdemine. Varikoossete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

VTE risk on suurenenud selle esinemisel varasemas anamneesis või teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel. Hormoonasendusravi võib seda riski veelgi suurendada. Trombembooliajuhtude või korduvate spontaansete abortide esinemist isiklikus või perekondlikus anamneesis tuleb täpsemalt uurida, et välistada eelsoodumus trombofiilia tekkeks. Nendel patsientidel on hormoonasendusravi vastunäidustatud seni, kuni on põhjalikult uuritud trombofiilseid faktoreid või alustatud antikoagulantravi. Antikoagulantravi saavate naiste puhul tuleb hormoonasendusravi kasulikkust hoolikalt kaaluda, hinnates selle võimalikke riske.

Pikaajaline liikumatus, raske trauma või suur operatsioon võib VTE riski ajutiselt suurendada. Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb ka siin pöörata ülisuurt tähelepanu profülaktilistele meetmetele, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel (eelkõige pärast kõhupiirkonna või alajäsemete ortopeedilist lõikust) on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks hormoonasendusravi võimaluse korral 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

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 medroksüprogesteroonatsetaadi (MPA) ja konjugeeritud östrogeenide kombinatsiooni pideva kasutamise soodsat mõju südameveresoonkonnale. Kaks suurt kliinilist uuringut (WHI ja HERS – *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) näitasid südameveresoonkonna haiguste võimalikku riski tõusu esimesel HAR kasutamisaastal ja üldise kasuliku toime puudumist. Teiste HAR preparaatide kohta on olemas vaid vähesed andmed randomiseeritud kontrollitud uuringutest, mis hindavad toimet kardiovaskulaarsele haigestumusele või suremusele. Seetõttu pole selge, kas kirjeldatud leiud on ülekantavad ka teistele HAR preparaatidele.

### Ajuinsult

Ühes ulatuslikus randomiseeritud kliinilises uuringus (WHI-uuring) leiti teisese tulemina, et medroksüprogesteroonatsetaadi (MPA) ja konjugeeritud östrogeenide kombinatsiooni kasutavatel tervetel naistel on isheemilise ajuinsuldi risk suurenenud. HAR mittekasutajatel tekib hinnanguliselt 5-aastase perioodi kohta ligikaudu 3 ajuinsuldi juhtu 1000 naise kohta vanuses 50...59 aastat ja ligikaudu 11 ajuinsuldi juhtu 1000 naise kohta vanuses 60...69 aastat. Hinnatakse, et MPA ja konjugeeritud östrogeenide kombinatsiooni kasutavatel naistel tekib 5-aastasel perioodil 0...3 ajuinsuldi lisajuhtu (keskmine näitaja = 1) 1000 naise kohta vanuses 50...59 aastat ja 1...9 ajuinsuldi lisajuhtu (keskmine näitaja = 4) 1000 naise kohta vanuses 60...69 aastat. Pole selge, kas kirjeldatud leiud on ülekantavad ka teistele HAR preparaatidele.

### Munasarjavähk

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on ainult östrogeeni sisaldavate HAR preparaatide pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) kasutamist eemaldatud emakaga naistel seostatud munasarjavähi riski tõusuga. Ei ole kindel, kas pikaajaline kombineeritud HAR kasutamine erineb riskiastmelt ainult östrogeeni kasutavast ravist.

## Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente. Hoolikalt tuleb jälgida ka terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsiente, kuna neil on oodata Activelle toimeainete sisalduse tõusu vereseerumis.

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 suureneda ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoidide 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.

Puudub lõplik tõendusmaterjal kognitiivse funktsiooni paranemise kohta. WHI-uuringus leidis osalist tõestust arvatava dementsuse riski suurenemine naistel, kes alustavad CEE ja MPA kombinatsiooni pidevat kasutamist pärast 65. eluaastat. Ei ole teada, kas need leiud kehtivad nooremate postmenopausaalsete naiste või teiste HAR preparaatide kohta.

Activelle sisaldab laktoosmonohüdraati. Järgnevate harvaesinevate pärilike haigustega patsiendid ei tohiks seda ravimit kasutada: galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumise häired.

### **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 ja nelfinaviiri (ehkki tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad, vastupidi, indutseerivad omadused. Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide 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 toimeained (nt ketokonasool).

### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Activelle ei ole raseduse ajal näidustatud.

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

Piiratud arvu raseduste jälgimisel kogutud 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.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemisele võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini Activelle-ravi ajal kirjeldatud kõrvaltoime oli vereeritus tupest. Vereeritusest või määrimisest teatas 11% naistest esimesel kuul, 15% naistest neljandal kuul ja 11% naistest 6 kuulise uuringu lõpus. 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.

| <b>Organsüsteem</b>                     | <b>Väga sage<br/>≥1/10</b> | <b>Sage<br/>≥1/100;<br/>&lt;1/10</b>                                          | <b>Aeg-ajalt<br/>≥1/1000;<br/>&lt;1/100</b>                           | <b>Harv<br/>≥1/10 000;<br/>&lt;1/1000</b> |
|-----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b> |                            | Vulvovaginaalne mükoos, vt ka „Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired“ |                                                                       |                                           |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>            |                            |                                                                               | Ülitundlikkus, vt ka „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“                |                                           |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>   |                            |                                                                               | Vedelikupeetus, vt ka „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“ |                                           |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>          |                            |                                                                               | Depressioon või depressiooni süvenemine<br><br>Närvilisus             |                                           |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>             |                            | Peavalu                                                                       | Migreen                                                               |                                           |

|                                                      |                      |                                                     |                                                |  |
|------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|
|                                                      |                      |                                                     | Peapööritus                                    |  |
| <b>Seedetrakti häired</b>                            |                      | Kõhuvalu<br>Iiveldus                                | Kõhupuhitus<br>Seedehäired                     |  |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |                      |                                                     | Kihelemine või nõgestõbi<br>Alopeetsia<br>Akne |  |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>               |                      | Seljavalud<br>Kaelavalud<br>Jäsemete valud          | Jalakrambid                                    |  |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b> | Vaginaalne verejooks | Endomeetriumi paksenemine<br>Vulvovaginaalne mükoos | Rindade valulikkus<br>Ebamugavustunne rindades |  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                      |                                                     | Perifeersed tursed                             |  |

#### Rinnanäärmevähk:

Paljude epidemioloogiliste uuringute ja ühe randomiseeritud, platseeboga kontrollitud uuringu (WHI - *Women's Health Initiative*) andmetel suureneb rinnanäärmevähi üldine risk hormoonasendusravi kestuse pikenedes naistel, kes kasutavad või on hiljuti kasutanud HAR.

51 epidemioloogilise uuringu (kus üle 80% moodustas ainult östrogeeni kasutav HAR) algandmete korduvanalüüsil ja epidemioloogilisest uuringust *Million Women Study* (MWS) saadud suhtelise riski (RR) näitajad on ainult östrogeenravi puhul sarnased, vastavalt 1,35 (95% CI 1,21...1,49) ja 1,30 (95% CI 1,21...1,40).

Östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni kasutamisel hormoonasendusraviks on mitmed epidemioloogilised uuringud kirjeldanud rinnanäärmevähi kõrgemat üldist riski kui ainult östrogeenide kasutamisel.

MWS teatas, et võrreldes mitte kunagi HAR saanud naistega on erinevat tüüpi östrogeeni-progestageeni kombinatsioonide kasutamist seostatud rinnanäärmevähi suurema riskiga (RR = 2,00, 95% CI: 1,88...2,12) kui ainult östrogeenide (RR = 1,30, 95% CI: 1,21...1,40) või tibolooni (RR = 1,45, 95% CI: 1,25...1,68) kasutamist.

WHI-uuringus kirjeldati riskinäitajat 1,24 (95% CI 1,01...1,54) kõigi kasutajate puhul pärast 5,6 aastat kestnud östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni (CEE + MPA) kasutamist hormoonasendusraviks, võrrelduna platseeboga.

Järgnevalt on toodud MWS- ja WHI-uuringus arvutatud absoluutsed riskid.

MWS-uuringus on rinnanäärmevähi teadaoleva keskmise esinemissageduse järgi arenenud riikides leitud, et:

- HAR mittesaavatel naistel diagnoositakse vanuses 50...64 eluaastat hinnanguliselt 32 rinnanäärmevähi juhtu iga 1000 naise kohta.
- Iga 1000 naise kohta, kes kasutavad või on hiljuti kasutanud hormoonasendusravi, on lisajuhtude arv vastava perioodi jooksul järgmine:
  - Ainult östrogeenravi kasutajad
    - 5 aastat kestnud ravi puhul 0...3 juhtu (keskmine näitaja = 1,5)
    - 10 aastat kestnud ravi puhul 3...7 juhtu (keskmine näitaja = 5).
  - Östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni kasutajad
    - 5 aastat kestnud ravi puhul 5...7 juhtu (keskmine näitaja = 6)
    - 10 aastat kestnud ravi puhul 18...20 juhtu (keskmine näitaja = 19)

WHI-uuringus leiti, et naistel vanuses 50...79 eluaastat on pärast 5,6 aastat kestnud järelkontrolli perioodi östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni (CEE + MPA) kasutamise tõttu lisandunud veel 8 invasiivse rinnanäärmevähi juhtu 10 000 patsiendiaasta kohta.

Uuringuandmete analüüs näitas, et:

- 1000 platseebogrupi naise kohta
  - diagnoositakse 5 aasta jooksul umbes 16 invasiivse rinnanäärmevähi juhtu.
- 1000 naise kohta, kes kasutasid hormoonasendusraviks östrogeeni + progestageeni kombinatsiooni (CEE + MPA), on lisajuhtude arv
  - 5 aastat kestnud ravi puhul 0...9 (keskmine näitaja = 4).

Rinnanäärmevähi lisajuhtude arv HAR saavatel naistel on üldjoontes sarnane kõigil naistel, kes alustavad hormoonasendusravi, sõltumata vanusest ravi alustamisel (kehtib vanusevahemiku 45...65 eluaastat kohta) (vt lõik 4.4).

#### Endomeetriumi vähk:

Intaktse emakaga naistel suureneb endomeetriumi hüperplaasia ja -vähi risk üksnes östrogeeni kasutava ravi kestuse pikenedes. Epidemioloogiliste uuringute andmetel on keskmine riskinäitaja HAR mittesaavatel naistel umbes 5 endomeetriumi vähi juhtu iga 1000 naise kohta, mida diagnoositakse vanuses 50...65 eluaastat. Sõltuvalt ravi kestusest ja östrogeeni annusest on ainult östrogeenravi saavatel naistel endomeetriumi vähi risk 2...12 korda suurem kui ravi mittesaavatel naistel. Progestageeni lisamisel östrogeenravile väheneb suurenenud risk olulisel määral.

#### Turustamisjärgne kogemus:

Lisaks ülalpool toodud ravimi kõrvaltoimetele, on järgnevalt toodud spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mis on üldhinnangu põhjal tõenäoliselt seotud Activelle 1 mg/0,5 mg manustamisega. Spontaanselt teavitati kõrvaltoimetest väga harva (<1/10 000 patsiendiaasta kohta). Turustamisjärgselt teavitatakse vähem olulistest ja üldtuntud kõrvaltoimetest, mida tuleks ka toodud esinemissageduste puhul arvestada.

- Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sh tsüstid ja polüübid): endomeetriumi vähk
- Psühhiaatrilised häired: unetus, ärevus, libiido langus, libiido tõus
- Närvisüsteemi häired: pearinglus
- Silma kahjustused: nägemishäired
- Vaskulaarsed häired: hüpertensiooni süvenemine
- Seedetrakti häired: düspepsia, oksendamine

- Maksa ja sapiteede häired: sapipõie haigused, sapikivitõbi, sapikivitõve ägenemine, sapikivide taasteke
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: seborröa, nahalööve, angioneurootiline ödeem
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: endomeetriumi hüperplaasia, vulvovaginaalne pruritus
- Uuringud: kehakaalu langus, vererõhu tõus

Östrogeneeni/progestageeni preparaatidega seoses on kirjanduses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Hea- ja pahaloolumulised östrogensõltuvad kasvaja (nt endomeetriumi vähk).
- Venosne trombemboolia st jala või vaagna süvaveenide tromboos ja pulmonaarne emboolia, on sagedasemad hormoonasendusravi kasutajate hulgas võrrelduna mittekasutajatega (lisainfot vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Müokardiinfarkt ja ajuinsult.
- Sapipõie haigus
- Naha ja nahaaluskoe haigused: kloasm, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur.
- Arvatav dementsus (lisainfot vt lõik 4.4).

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib avalduda iivelduse ja oksendamisenähtena. Ravi on sümptomaatiline.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Gestageenid ja östrogenid, nende püsivad kombinatsioonid.  
ATC-kood: G03FA01

Östrogeneeni ja progestageeni sisaldav kombineeritud preparaat pidevaks hormoonasendusraviks (HAR).

Östradiool: sünteetiline toimeaine 17 $\beta$ -östradiool on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. Östradiool kompenseerib östrogenide sekretsiooni menopausiaegset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid.

Noretisteroonatsetaat: kuna östrogenid soodustavad emakalimaskesta kasvu, suureneb üksnes östrogenide kasutamisel risk endomeetriumi hüperplaasia ja -vähi tekkeks. Progestageeni lisamine raviskeemi vähendab, kuid ei kõrvalda täielikult, östrogenist tingitud riski endomeetriumi hüperplaasia tekkeks naistel, kellel ei ole emakat eemaldatud.

Menopausi sümptomite taandumine saavutatakse esimestel ravinädalatel. 3. nädalaks oli 0,5 mg östradiooliga ravigrupis võrreldes platseebogrupiga mõõdukate kuni tõsiste kuumahoogude keskmise arvu vähenemine statistiliselt olulise tähtsusega ( $p \leq 0,001$ ). See taandumine säilis kuni uuringu lõpuni 24 nädalal.

Activelle on 17 $\beta$ -östradiooli ja noretisteroonatsetaati sisaldav pidevaks kasutamiseks mõeldud kombineeritud HAR-preparaat, mille eesmärgiks on hoida ära sekventsiaalse ehk tsüklilise HAR-ga seostatud regulaarse menstruatsioonitaolise verejooksu teket. Amenorröad (puudub

vereeritus või määrimine) täheldati 6. ravikuul 89%-l naistest. Esimese kuue ravikuu jooksul esines vereeritus ja/või määrimine 11...15%-l naistest.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Activelle suukaudset manustamist imendub 17 $\beta$ -östradiool seedetraktist, läbib ulatusliku esmase metabolismi maksas ja teistes siseorganites ning saavutab maksimaalse kontsentratsiooni plasmas 5...8 tunni jooksul. Pärast kahe Activelle tableti manustamist oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon 24 pg/ml (CV 38%). 17 $\beta$ -östradiooli poolväärtusaeg on umbes 15 tundi. Vereringes on ta seotud suguhormoone siduva globuliini ehk SHBG-ga (37%) ja albumiiniga (61%), vaba fraktsiooni suurus on ainult 1...2%. 17 $\beta$ -östradiooli metabolism toimub põhiliselt maksas ja soolestikus, kuid ka sihtorganites, mille käigus tekivad väheaktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid, mitmed östrogeensulfaadid ja glükuroniidid. Konjugeeritud östrogeenid erituvad sapiga, kus nad hüdrolüüsitakse ja reabsorbeeritakse (enterohepaatiline ringe), ning uriiniga bioloogiliselt inaktiivsel kujul.

Pärast Activelle tableti suukaudset manustamist imendub noretisteroonatsetaat kiiresti ja transformeerub noretisterooniks (NET). Esmase metabolism toimub maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 2,4 ng/ml CV 41%) (pärast kahe Activelle tableti manustamist) saabub poole kuni pooleteise tunni jooksul. Noretisterooni poolväärtusaeg on umbes 9...11 tundi. Noretisteroon seondub SHBG-ga (36%) ja albumiiniga (61%). Tähtsaimad metaboliidid on 5 $\alpha$ -dihüdronoretisterooni ja tetrahüdronoretisterooni isomeerid, mis erituvad peamiselt uriiniga sulfaat- või glükuroniidkonjugaatidena.

Noretisteroonatsetaat ei mõjuta östradiooli farmakokineetikat.

Eakatel patsientidel ei ole farmakokineetilisi omadusi uuritud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östrogeenide akuutne toksilisus on madal. Suurte erinevuste tõttu loomaliikide ning loomade ja inimeste vahel on prekliiniliste uuringute tulemused toime ennustamiseks inimestel piiratud väärtusega. Loomkatsed on näidanud östradiooli või östradioolvaleraadi embrüoletaalset toimet isegi suhteliselt madalates annustes; on täheldatud urogenitaaltrakti väärarenguid ja meessoost loodete femineerumist.

Nagu ka teised progestageenid, põhjustab noretisteroon rottide ja ahvide naissoost loodete virilismi. Noretisterooni kõrgete annuste puhul oli täheldatud embrüoletaalset toimet.

Mittekliinilised andmed, mis põhinevad tavapärastel farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutel, ei ole näidanud erilist riski inimesele, v.a selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes alalõikudes toodud juhtudel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüültselluloos

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti polümeerkate:

Hüpromelloos

Triatsetiin,

Talk

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

1 x 28 tabletti või 3 x 28 tabletti kalenderkettaga pakendis.

28 tabletti sisaldaval kalenderkettaga pakendil on kolm osa:

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

Mõlemad pakendisuurused ei pruugi olla müügil

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

[Täidetakse riiklikult]

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE  
KUUPÄEV**

*[Täidetakse riiklikult]*

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

*[Täidetakse riiklikult]*

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel

## **PAKENDI MÄRGISTUS**

## **VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **VÄLISPAKEND**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Activelle ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

östradiool/noretisteroonatsetaat

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab:

0,5 mg östradiooli (hemihüdraadina),

0,1 mg noretisteroonatsetaati

#### **3. ABIAINED**

Activelle sisaldab laktoosi. Lisainfot vaadake infolehest.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

1 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

[Täidetakse riiklikult]

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni/

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C

Mitte hoida külmkapis

Valguse eest kaitsmiseks hoida sisepakend välispakendis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL<br/>ETIKETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)</b> |
|-------------------------------------------------------|

Activelle ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega  
tabletid

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

östradiool/noretisteroonatsetaat

Suukaudne

|                          |
|--------------------------|
| <b>2. MANUSTAMISVIIS</b> |
|--------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. KÕLBLIK KUSAEG</b> |
|--------------------------|

EXP/

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

Lot:

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI</b> |
|------------------------------------------------------|

28 tabletti

|               |
|---------------|
| <b>6. MUU</b> |
|---------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>7. TOOTJA/MÜÜGILOA HOIDJA</b> |
|----------------------------------|

Novo Nordisk A/S

## **PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

**Activelle ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 0,5 mg /0,1 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]**  
Östradiol/noretisteroonatsetaat

### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

### **Infolehes antakse ülevaade:**

1. Mis ravim on Activelle ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Activelle kasutamist
3. Kuidas Activelle-t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Activelle-t säilitada
6. Lisainfo

## **1. MIS RAVIM ON ACTIVELLE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE**

Activelle on pidev kombineeritud hormoonasendusravi (HAR) preparaat, mida võetakse iga päev ilma vaheajata.

Activelle on näidustatud östrogeeni taseme langusest ja menopausist tingitud ebameeldivate sümptomite (kuumahood, öine higistamine, tupekuivus) leevendamiseks.

Activelle määratakse naistele, kelle emakat ei ole eemaldatud ja kellel on menopausist möödunud rohkem kui üks aasta.

Üle 65-aastaste naiste Activelle'ga ravimise kogemus on piiratud.

## **2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ACTIVELLE KASUTAMIST**

### **Ärge võtke Activelle't**

Kui midagi järgnevast loetelust kehtib teie kohta, **rääkige oma arstiga**. Ärge hakake Activelle't võtma:

- kui teil on **allergia** (ülitundlikkus) östradioli, noretisteroonatsetaadi või Activelle mõne teise koostisosa suhtes (nimetatud lõigus 6 *Lisainfo*)
- kui teil on **rinnanäärmevähk**, selle kahtlus või varasem esinemine
- kui teil on **emakalimaskestavähk** (endomeetriumi vähk) või östrogeensõltuva kasvaja kahtlus
- kui teil esineb arsti poolt diagnoosimata **vereeritust tupest**
- kui teil on **endomeetriumi hüperplaasia** (emakalimaskesta liigne vohamine), mida ei ole ravitud
- kui teil on **tromb** (süvaveenide tromboos või kopsuemboolia) või on teil varem esinenud trombe ilma selge põhjuseta, nt seoses operatsiooniga või rasedusega
- kui teil on hiljuti esinenud **südameatakk, ajuinsult** või põete **stenokardiat**

- kui teil on või olete põdenud **maksahaigusi** ja maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud
- kui teil on **porfüüria** (maksaensüümihaigus)

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Activelle**

**Teavitage oma arsti**, kui teil on (või on olnud) allpool loetletud haigusi. Arst võib pidada vajalikuks teie tihedamat jälgimist. Üksikjuhtudel võivad need haigused Activelle kasutamisel taastekkida või süveneda:

- kui teil esineb mõni **emakalimaskesta mõjutav seisund**, nagu müoom (healoomuline kasvaja), endometriosis (emakalimaskesta paiknemine väljaspool emakat) või on esinenud endomeetriumi hüperplaasiat (emakalimaskesta liigne vohamine)
- kui teil esineb **verehüübeid varasemas anamneesis** või vastavaid riskifaktoreid (verehüüvete riskifaktorid ja sümptomid on toodud lõigus 4 „*Teised kombineeritud HARi kõrvaltoimed*”)
- kui **mõnel teie lähisugulasel on olnud rinnaäärmevähk** või teisi östrogensõltuvaid kasvaja (endomeetriumi vähk)
- kui teil on **kõrgenenud vererõhk**
- kui teil on **maksahaigus**, näiteks maksaadenoom (maksa healoomuline kasvaja)
- kui teil on **neeru- või südamehaigus**
- kui teil on **suhkurtõbi** või **sapikivitõbi**
- kui teil on **epilepsia** või **astma**
- kui teil esineb **migreeni** või **tugevaid peavalusid**
- kui teil on **süsteemne erütematoosne luupus (SEL, autoimmuunne kollageenhaigus, mis võib mõjutada paljusid organsüsteeme)**
- kui teie **vere rasvatase on kõrge** (hüpertriglütserideemia)
- kui teil on **otoskleroos** (mõnikord rasedusega seotud kuulmise kadumine).

#### **Arstlik läbivaatus**

Enne Activelle-ravi algust informeerib arst teid raviga seotud riskidest ja kasudest (vt ka lõik 4 „*Teised kombineeritud HARi kõrvaltoimed*”). Arst kontrollib enne hormoonasendusravi alustamist ja regulaarselt ka edaspidi, kas Activelle-ravi sobib teile.

Võttes arvesse teie üldist tervislikku seisundit, ütleb arst, kui sageli peaksite käima perioodilisel läbivaatusel.

Kui mõnel teie lähisugulasest (ema, õde, ema- või isapoolne vanaema) on esinenud rasket haigust, nt tromb või rinnaäärmevähk, võib ka teil olla selle haiguse suurenenud risk.

Seetõttu peaksite alati arsti informeerima lähisugulase raskest haigusest ja ka võimalikest muutustest oma rindades.

Lisaks regulaarsele arstlikule läbivaatusele peaksite:

- regulaarselt **kontrollima oma rindu** muutuste (nahk on lohku vajunud, muutused nibus, nähtavad või tuntavad tükid) suhtes
- käima regulaarselt **rinnauuringutel** (mammograafia) ja **emakakaela tsütoloogilistel uuringutel**.

Kui peate andma **vereanalüüsi**, siis teavitage oma arsti Activelle võtmisest, sest östrogeen võib mõjutada teatud laboratoorsete uuringute tulemusi.

**Kui teil seisab ees operatsioon**, rääkige oma arstiga. Teil võib tekkida vajadus katkestada HAR 4...6 nädalat enne operatsiooni, et vähendada riski trombi tekkeks. Arst teavitab teid, kui võite taas raviga alustada.

#### **Activelle võtmise lõpetamine**

Kas või ühe järgnevalt loetletud seisundite tekkimisel lõpetage kohe ravi ja võtke ühendust oma arstiga:

- kui teil tekib esmakordne **migreenitaoline peavalu**

- kui teil esineb **naha ja silmavalgete kollasus** (ikterus) või muud maksafunktsiooni häired
- kui teie **vererõhk tõuseb** Activelle võtmise ajal
- kui te **jääte rasedaks**
- kui esineb **mõni** lõigus 2 „Ärge võtke Activelle’t” nimetatud **seisunditest**

#### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Mõned ravimid võivad Activelle toimet nõrgendada:

- **epilepsiaravimid** (näiteks fenobarbitaal, fenütoiin ja karbamasepiin)
- **tuberkuloosiravimid** (näiteks rifampitsiin, rifabutiin)
- **HIV-infektsiooni** ravimid (näiteks nevirapiin, efavirens, ritonaviir ja nelfinaviir)
- **liht-naistepuna ürti** (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid.

Mõned ravimid võivad Activelle toimet tugevdada:

- **ketokonasooli** (seeninfektsioonide ravim) sisaldavad ravimid.

**Palun informeerige oma arsti või apteekrit**, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, taimseid ravimeid või teisi looduslikke preparaate.

#### **Activelle võtmine koos toidu ja joogiga**

Tablette võib võtta nii koos toidu ja joogiga kui ka ilma.

#### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke Activelle’t, kui olete rase või imetate.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Activelle ei mõjuta masinatega töötamise või autojuhtimise võimet.

#### **Oluline teave mõningate Activelle koostisainete kohta**

Activelle sisaldab laktoosi. Kui te ei talu teatud suhkruid, konsulteerige enne Activelle võtmist arstiga.

### **3. KUIDAS ACTIVELLE-T KASUTADA**

Võtke Activelle’t alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Võtke üks tablett päevas, iga päev ligikaudu ühel ja samal kellaajal**

Võtke tablett sisse klaasitäie veega.

**Võtke tablette iga päev, ilma katkestusteta.** Pärast viimase, 28. tableti võtmist jätkake ravi järgmisel päeval uue kalenderpakendiga.

Kalenderpakendi kasutusjuhiste leidmiseks vt „KASUTUSJUHEND” pakendi infolehe lõpus.

Võite **Activelle-ravi alustada** suvalisel päeval. Eelnevalt tsüklilist hormoonasendusravi saanud patsiendid võivad aga Activelle’t manustada kohe, kui ravi katkestusest tingitud veritsemine on lõppenud.

Arst peaks püüdma määrata kõige väiksemat efektiivset klimakteerilisi sümptomeid leevendavat annust võimalikult lühikeseks ajaks. Kui te ei tunne kolmekuulise ravi järel sümptomite leevendumist, rääkige sellest oma arstile.

**Kui te võtate Activelle't rohkem kui ette nähtud**

Kui olete võtnud ettenähtust rohkem Activelle tablette või kui laps on kogemata võtnud Activelle't, pidage nõu arsti või apteekriga. Activelle üleannustamine võib põhjustada iiveldust või oksendamist.

**Kui te unustate Activelle't võtta**

Kui olete unustanud võtta tabletti tavaliselt ajal, püüdke see võtta järgneva 12 tunni jooksul. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, alustage järgmisel päeval tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, korvamaks unustatud tabletti.

Annuse manustamata jätmisel võib emakaga naistel suureneda ebaregulaarse verejooksu ja määrimise tõenäosus.

**Kui te lõpetate Activelle võtmise**

Kui te soovite ravi Activelle'ga lõpetada, siis palun rääkige sellest kõigepealt oma arstile. Arst selgitab teile ravi lõpetamise mõjusid ja arutab teiega teisi ravivõimalusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Activelle põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Vereeritus Activelle kasutamise ajal**

Activelle ei põhjusta igakuist vereeritust, aga paljud naised kogevad ravi alustades kerget vereeritust tupest või määrimist. Kui kogete ebaregulaarset verejooksu või määrimist, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust, eriti HARi kasutamise esimestel kuudel.

Võtke ühendust oma arstiga nii kiiresti kui võimalik:

- kui vereeritus püsib kauem kui esimesed paar kuud
- kui vereeritus tekib pärast mõnda aega kestnud HARi
- kui vereeritus jätkub pärast HARi katkestamist.

Regulaarse arstliku läbivaatuse käigus võib arst küsida tupekaudsete vereerituste kohta Activelle-ravi ajal. Abiks võib olla vereerituste märkimine päevikusse.

Allpool esitatud võimalike kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmise konventsiooni kohaselt:

Väga sage (hõlmab enam kui 1 kasutajat 10st)

Sage (hõlmab 1 kuni 10 kasutajat 100st)

Aeg-ajalt (hõlmab 1 kuni 10 kasutajat 1000st)

Harv (hõlmab 1 kuni 10 kasutajat 10 000st)

Väga harv (hõlmab vähem kui 1 kasutajat 10 000st)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

**Väga sagedad kõrvaltoimed**

- Tupekaudne vereeritus.

**Sagedad kõrvaltoimed**

- Suguelundite seennakkus või tupepõletik
- Emakalimaskesta liigne vohamine (endomeetriumi hüperplaasia)
- Iiveldus
- Kõhuvalu
- Selja- või kaelavalu
- Valu kätes või jalgades
- Peavalu.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- Depressioon või depressiooni süvenemine
- Närvilisus
- Peapööritus
- Migreen (vt lõik 2 „*Activelle võtmise lõpetamine*”)
- Rindade valulikkus või ebamugavustunne rindades
- Kõhupuhitus või ebamugavustunne kõhus
- Vedelikupeetusest põhjustatud kaalutõus
- Käte või jalgade paistetus (perifeerne turse)
- Jalakrambid
- Kõrvetised (düspepsia)
- Akne
- Juuste väljalangemine
- Kihelemine või nõgestõbi

### **Teised kombineeritud HARi kõrvaltoimed**

Östrogeeni/progestageeni sisaldavate ravimite kasutamise järgselt on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest.

### **Emakalimaskesta liigne vohamine (endomeetriumi hüperplaasia) ja emakalimaskestavähk (endomeetriumi vähk)**

Emakaga naistel suureneb emakalimaskesta liigse vohamise (endomeetriumi hüperplaasia) risk. Pikaajaline vastandamata östrogeenravi suurendab ka emakalimaskestavähi (endomeetriumi vähi) riski. Activelle's sisalduva progestageeni lisamine vähendab seda suurenenud riski tunduvalt.

### **Rinnanäärmevähk**

Kõikidel naistel on risk rinnanäärmevähi tekkeks, olenemata sellest, kas nad saavad hormoonasendusravi või mitte. See risk on pisut suurem naistel, kes on hormoonasendusravi saanud rohkem kui viis aastat, võrreldes samas vanuses hormoonasendusravi mitte saanutega. Oht suureneb ravi kestuse pikenedes ja väheneb ravi lõppedes nii, et mõni aasta (kõige rohkem viis aastat) pärast ravi lõppu on see normaalsel tasemel. Östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni kasutavatel naistel on see risk kõrgem kui ainult östrogeeni kasutavatel naistel.

Et avastada rinnanäärmevähk võimalikult vara, on oluline regulaarselt kontrollida oma rindu muutuste suhtes ja arutada neid arstiga. Käige ka regulaarselt tervisekontrollis, kaasa arvatud mammograafis. Kui olete mures rinnanäärmevähi ohu pärast, siis arutage hormoonasendusraviga kaasnevaid riske ja saadavat kasu oma arstiga.

### **Verehüübed süvaveenides**

Kõikidel naistel on risk verehüüvete (trombide) tekkeks, olenemata sellest, kas nad saavad HARi või mitte.

HAR võib verehüüvete riski veenides suurendada 2-3 korda, seda eriti ravi esimesel aastal. Trombid ei ole alati tõsised, kuid need võivad vajada ravi.

Teil on suurem tõenäosus trombide tekkeks:

- kui olete ülekaaluline
- kui teil on varem olnud trombe või probleeme vere hüübimisega, mis on vajanud ravi varfariiniga
- kui teie pereliikmetel on esinenud trombe
- kui teil on esinenud raseduse katkemist
- kui olete pikemat aega liikumatult voodis operatsiooni, vigastuse või haiguse tõttu
- kui põete süsteemset erütematoosset luupust (SLE, **autoimmuunne kollageenhaigus, mis võib mõjutada paljusid organsüsteeme**).

**Teil võib olla trombi tekkimise oht**, kui teil tekib:

- jala valulik turse
- äkiline valu rinnus
- raskusi hingamisel.

**Pöörduge kohe arsti poole.** Lõpetage HAR, kuni arst lubab seda jätkata.

### **Südamehaigused**

Kui teil on kunagi esinenud stenokardiat või olnud südamelihaseinfarkt, peaksite HARi võimalikke riske ja saadavat kasu arutama oma arstiga.

HARi kasutamisega ei kaasne teadaolevalt soodsat mõju südamehaigustele. Kahe kliinilise uuringu tulemused näitasid, et naistel, kes kasutasid Activelle's sisalduvast östrogeeni/progestageeni kombinatsioonist erinevat kombinatsiooni, oli esimesel kasutamisaastal südamehaiguse risk pisut tõusnud.

Teiste HARi preparaatide kohta on vaid vähesed andmed uuringutest, mis hindavad südamehaiguste riski.

### **Ajuinsult**

HAR võib vähesel määral suurendada ajuinsuldi riski.

Teised ajuinsuldi tekke tõenäosust suurendavad tegurid on:

- vananemine
- kõrge vererõhk
- suitsetamine
- liigne alkoholi tarvitamine
- südame rütmihäired.

Kui teil tekib:

- seletamatu migreeni tüüpi peavalu nägemishäiretega või ilma.

**Pöörduge kohe arsti poole.** Lõpetage HAR, kuni arst lubab seda jätkata.

### **Munasarjavähk**

Mõningate kliiniliste uuringute andmete põhjal on eemaldatud emakaga naistel pärast ainult östrogeeni sisaldavate HAR preparaatide rohkem kui 5-aastast kasutamist munasarjavähi risk pisut suurenenud. Ei ole teada, kas teised HARi tüübid suurendavad riski samamoodi.

### **Dementsus**

Ei ole tõestatud, et hormoonasendusravi parandaks mälu-, õppimis- ja otsustusvõimet (kognitiivne funktsioon). Ühes kliinilises uuringus on leidnud osalist tõestust dementsuse riski suurenemine naistel, kes on alustanud Activelle'st erineva östrogeeni/progestageeni kombinatsiooni kasutamist pärast 65. eluaastat. Ei ole teada, kas need leiud kehtivad nooremate kui 65-aastaste ravi alustavate naiste või teiste HAR preparaatide kohta.

### **Sapipõie haigus**

On teatatud sapipõie haigusest pärast ravi östrogeen/progestageen kombinatsiooniga.

### **Nahareaktsioonid**

Pruunid pigmendilaigud näos, naha punetus kaasa arvatud põletik kätel või jalgadel (multiformne erüteem) või verevalumitaoline punetus.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## 5. KUIDAS ACTIVELLE-T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Activelle't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja välispakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte hoida külmkapis.

Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Activelle sisaldab

- Toimeained on östradiool ja noretisteroonatsetaat. Üks tablett sisaldab 0,5 mg östradiooli (östradioolhemihüdraadina) ja 0,1 mg noretisteroonatsetaati.
- Abiained on: laktoosmonohüdraat, maisitärklis, hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, triatsetiin ja talk.

### Kuidas Activelle välja näeb ja pakendi sisu

Valged ümarad õhukese polümeerikattega tabletid diameetriga 6 mm. Tablettidel on ühel pool märgistus NOVO 291 ja teisel pool Novo Nordiski logo (härg Apis).

Pakendi suurused:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendid ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

### See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten

Belgia - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgaaria - Noviana™ филмирани таблетки

Tšehhi Vabariik - Noviana potahované tablety

Taani - Activelle low filmoverttrukne tabletter

Eesti - Activelle low 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Soome - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

Prantsusmaa - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé

Saksamaa - Noviana

Ungari - Noviana filmtabletta

Island - Activelle® low 0.5 mg/0.1 mg tablets” filmuhúðaðar töflur

Iirimaa - Activelle low 0.5 mg/0.1 mg film-coated tablets  
 Itaalia - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite  
 Läti - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes  
 Leedu - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės  
 Luksemburg - Activelle minor comprimés pelliculés  
 Holland - Activelle filmomhulde tabletten  
 Norra - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert  
 Portugal - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película"  
 Rumeenia - Noviana comprimate filmate  
 Sloveenia - Noviana™ filmsko obložene tablete  
 Slovakkia - Noviana filmom obalené tablety  
 Hispaania - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película  
 Rootsi - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
 Ühendkuningriik - Noviana film-coated tablets

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

### **Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel

## **KASUTUSJUHEND**

### **Kuidas kasutada kalenderpakendit**

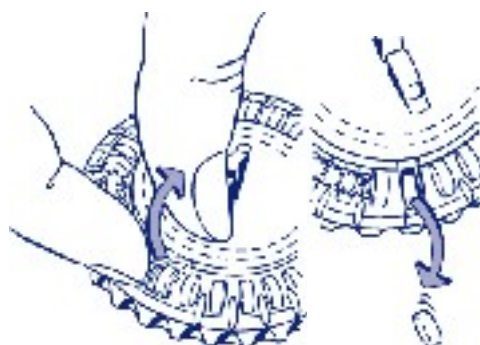
#### **1. Paigaldage päevameelespea**

Keerake sisemist ketast nii, et soovitud nädalapäev asetseks väikese plastriba vastas.



#### **2. Võtke esimene tablett**

Lõhkuge plastriba ja raputage välja esimene tablett.



### 3. Keerake ketast iga päev

Järgmisel päeval keerake läbipaistvat ketast päripäeva ühe ühiku võrra, nagu noolega näidatud. Raputage välja järgmine tablett. Võtke ainult üks tablett päevas.

*Läbipaistvat ketast saab keerata ainult pärast seda, kui tablett on välja võetud.*

