

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Activelle 1 mg/0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 0,5 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 6 mm. Tableteissa on toisella puolella koodi NOVO 288 ja toisella puolella Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin yksi vuosi.

Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia.

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Activelle on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on kohtu jäljellä. Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on 3 kuukauden hoidon jälkeen riittämätön, eli oireet eivät ole lieventyneet, saattaa olla aiheellista vaihtaa vahvempaan yhdistelmävalmisteeseen.

Activelle-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Activelle-hoitoon toisesta hormonikorvaushoidossa käytettävästä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Activelle-hoitoon, hoito aloitetaan heti kuukautisten kaltaisen vuodon loppumisen jälkeen.

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, ottamatta jäänyt tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboositaipumus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Aktiivinen tai aiemmin esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoetulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Riski-hyötysuhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

Näyttöä hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähän. Nuoremmilla naisilla esiintyvistä matalammasta absoluuttisesta riskitasosta johtuen riskien ja hyödyn tasapaino voi olla kuitenkin suotuisampi nuoremmilla naisilla kuin vanhemmilla.

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvitettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Kliininen (mukaanlukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. ”Rintasyöpä” alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

#### Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Activelle-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti

- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

### Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Activelle-hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- Raskaus.

### Endometriumin liikakasvu ja syöpä

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena ainakin 10 vuotta.

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyvää suurentunutta riskiä voidaan ehkäistä lisäämällä hoitoon progestiini jaksottain vähintään 12 päiväksi kuukauden/28 päivän syklin aikana tai jatkuvana estrogeeni-progestiinihoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon jatkuessa tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita, tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

### Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboembolian (s.o. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboemboliariski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeminen lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboembolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboembolian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboembolioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena tromboosi, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tromboottinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboembolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

### Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotautiriski on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeeni-progestiiniyhdistelmän käytöstä johtuvien sepelvaltimotaudin lisätapausten määrä on hyvin vähäinen terveillä naisilla, jotka ovat lähellä menopaussia, mutta määrä kasvaa varttuneemmalla iällä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti

iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoön mitattuna proteiiniin sidotun jodin (PBI), T4:n (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T3:n (radioimmunologinen määrittely) pitoisuuksilla. T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroidia sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmii) pitoisuudet saattavat nousta.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittivat jatkuvan yhdistelmähoiton tai pelkän estrogeenin 65 ikävuoden jälkeen.

Activelle-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos (saamelaisten laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivien entsyymien, erityisesti sytokromi P450-entsyymien toimintaa. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsapiini) ja infektioläkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitävästoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Lääkeaineet, jotka inhiboivat maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Activelle-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrossa.

Samanaikainen siklosporiinin ja Activelle-tablettien anto voi nostaa siklosporiini-, kreatiniini- ja transaminaasipitoisuuksia veressä. Tämä johtuu siklosporiinin vähentyneestä maksametaboliasta.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetus**

#### Raskaus

Activelle-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Activelle-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin mitä normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiinikombinaatioille, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

#### Imetys

Activelle-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Tietoa ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Activelle-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Kliiniset tutkimukset

Activelle-tablettien kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haittatapahtumat olivat verenvuoto emättimestä ja rintojen kipu/arkuus, joita raportoitiin noin 10-20 %:lla potilaista. Emättimen verenvuotoa esiintyi yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Rintojen kipu yleensä hävisi muutaman hoitokuukauden jälkeen. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi useammin Activelle-hoitoa saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Infektiot</b>		Sukupuolielinten kandidoosi tai vaginiitti, ks. myös ”Sukupuolielimet ja rinnat”		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys, ks. myös ”Iho ja ihonalainen kudokset”	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Nesteretentio, ks. myös ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Depressio tai depression vaikeutuminen	Hermostuneisuus	
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, migreeni tai migreenin		

		vaikeutuminen		
<b>Verisuonisto</b>			Pinnallinen tromboflebiitti	Syvä laskimo-tromboosi, keuhkoembolia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi	Vatsakipu, vatsan pingotus tai epämu-kava olo, ilma-vaivat, turvotuksen tunne vatsan alueella	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Alopesia, hirsutismi tai akne, kutina tai urtikaria	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu	Jalkakramppit	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu tai arkuus, emättimen verenvuoto	Rintojen turvotus tai suureneminen, kohdun fibroomat, niiden vaikeutumisen tai uudelleen-esiintyminen		
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Perifeerinen turvotus	Lääkkeen vai-kuttamattomuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painonnousu		

#### Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Activelle-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Nämä spontaanit haittavaikutusilmoitukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000, tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Kauppaantuonnin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esiitettyjä esiintymistiheyksiä tulee tulkita tässä valossa:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): Endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio tai shokki)
- Psykkiset häiriöt: Unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: Huimaus, aivohalvaus
- Silmät: Näköhäiriöt
- Sydän: Sydäninfarkti
- Verisuonisto: Vaikeutunut verenpaineen nousu
- Ruoansulatuselimistö: Dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: Sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutumisen tai uudelleen puhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudos: Seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: Endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen kutina
- Tutkimukset: Painon lasku, verenpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja ihonalaiset häiriöt: Alopesia, maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

#### Rintasyöpäriski



Rintasyöpäriskin on raportoitu kohoavan kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla:

### Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

#### Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

#### Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

## USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisääntynyt riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE, conjugated equine estrogen)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesterooniasetaatti)**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista.

\*\* Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

### Endometriumsyövän riski

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumsyövän lisääntynyt riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:ta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksottainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

### Laskimotromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantumisen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset on esitetty alla:

### WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaus-
-------------------	--	-----------------------	---------------------------------------

	ryhmässä / 5 vuotta		hoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Suun kautta otettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

### **WHI-tutkimukset yhdistettynä - iskeemisen aivohalvauksen\* lisääntynyt riski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seurauksena voi ilmetä pahoinvointia ja oksentelua. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03FA01.

### Vaikutusmekanismi

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa postmenopausaalisten naisten estrogeenituotannon menetystä

ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini, jolla on progesteronin (luonnollinen naissukupuolihormoni) kaltaiset vaikutukset. Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Activelle-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa noretisteroniasetaatin lisääminen vahvisti  $17\beta$ -estradiolin vasomotorisia oireita lieventävää vaikutusta.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Sitä käytetään, kun halutaan välttää kuukautisten kaltainen vuoto, joka liitetään sykliisiin tai jaksottaisiin hormonikorvausvalmisteisiin. 9-12 hoitokuukauden aikana amenorreaa (ei vuotoa eikä tiputtelua) oli 90 %:lla naisista. Vuotoa ja/tai tiputtelua todettiin 27 %:lla naisista ensimmäisen kolmen kuukauden hoidon aikana, ja 10 %:lla 10-12 hoitokuukauden aikana.

Menopaussin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito pelkällä estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Activelle-valmisteen vaikutusta luun mineraalitiheyteen on tutkittu kahdessa kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa. Näihin lumelääkkeellä kontrolloituihin, satunnaistettuihin kaksoissokkotutkimuksiin osallistui postmenopausaalisia naisia (ensimmäisessä tutkimuksessa  $n=327$ , 47 naista sai Activelle-tabletteja ja 48 naista sai Kliogest-tabletteja (2 mg estradiolia ja 1 mg noretisteroniasetaattia); ja toisessa tutkimuksessa  $n=135$ , 46 naista sai Activelle-tabletteja). Kaikki naiset saivat kalsiumlisän, joka vaihteli 500 mg:sta 1000 mg:aan päivässä. Verrattuna lumelääkeryhmään, jota hoidettiin ainoastaan kalsiumlisällä, Activelle esti merkittävästi luukatoa lannerangassa, lantiassa, distaaliosassa värttinäluussa ja koko luustossa. Varhaisessa postmenopausissa (viimeisistä kuukautisista on kulunut 1-5 vuotta) oleville naisille annettiin Activelle-tabletteja ja 2 vuoden hoidon jälkeen tutkittavien luun mineraalitiheyden perustaso oli muuttunut lannerangassa  $4,8 \pm 0,6$  %, reisiluun kaulassa  $1,6 \pm 0,7$  % ja reisiluun trokanterissa  $4,3 \pm 0,7$  % (keskiarvo  $\pm$  SEM). Isommalla yhdistelmäannoksella 2 mg  $E_2$  ja 1 mg NETA (Kliogest) vastaavat muutokset olivat  $5,4 \pm 0,7$  %,  $2,9 \pm 0,8$  % ja  $5,0 \pm 0,9$  %. Activelle-hoitoa saaneista naisista 87 %:lla ja Kliogest-hoitoa saaneista naisista 91 %:lla luun mineraalitiheys pysyi 2 vuoden hoidon jälkeen samalla tasolla tai lisääntyi. Tutkimus, johon osallistui keski-ikältään 58-vuotiaita postmenopausaalisia naisia osoitti, että 2 vuoden Activelle-hoito lisäsi luun mineraalitiheyttä lannerangassa  $5,9 \pm 0,9$  %, lantiassa  $4,2 \pm 1,0$  %, distaaliosassa värttinäluussa  $2,1 \pm 0,6$  % ja koko luustossa  $3,7 \pm 0,6$  %.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### $17\beta$ -estradiolin imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17 $\beta$ -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Estradioli saavuttaa plasmassa noin 35 pg/ml:n huippupitoisuuden (vaihtelualue 21-52 pg/ml) 5-8 tunnissa. 17 $\beta$ -estradiolin puoliintumisaika on noin 12-14 tuntia. Se kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana.

#### 17 $\beta$ -estradiolin biotransformaatio ja eliminaatio

17 $\beta$ -estradiolin metabolia tapahtuu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä johtaen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja eliminoituvat pääosin virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

#### Noretisteroniasetaatin imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettuna noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi. Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noretisteroni saavuttaa plasmassa noin 3,9 ng/ml:n huippupitoisuuden (vaihtelualue 1,4-6,8 ng/ml) 0,5-1,5 tunnissa. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 8-11 tuntia. Noretisteroni sitoutuu SHBG:hen (36 %) ja albumiiniin (61 %).

#### Noretisteroniasetaatin biotransformaatio ja eliminaatio

Tärkeimmät metaboliitit ovat 5 $\alpha$ -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Estrogeenien akuutti toksisuus on matala. Eri eläinlajien sekä eläinten ja ihmisten välisten erojen vuoksi prekliinisillä tuloksilla on rajallinen ennustettavuusarvo estrogeenien käytössä ihmisillä.

Koe-eläimillä estradioli tai estradiolivaleraatti aiheuttivat sikiökuolleisuutta jo suhteellisen pienillä annoksilla; urogenitaalialueen epämuodostumia ja urossikiöiden feminisaatiota on todettu.

Noretisteroni, kuten muutkin progestiinit, aiheutti naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Korkeita noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkiokuolleisuutta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun vaaraan ihmiselle kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettidin:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Kopovidoni  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Triasetiini  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Pidä päiväyrirasia ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 x 28 ja 3 x 28 tabletin päiväripakkaus.

28 tabletin päiväyrirasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä.
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä.
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

13621

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.9.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.06.2020

