

## 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

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 37,0 mg.

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 postmenopausaalille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin yksi vuosi.

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

Käytöstä yli 65-vuotiaalle naisille on vain vähän kokemuksia.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste (jatkuva kombinaatiohoito).

Activelle on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosioireiden hoidossa tulee sekä aloittettaessa 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 hormonikorvaushoittoa 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 maksasairausröntgen, mikäli maksan toimintakoe tulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaaineelle
- Porfyria.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vaihdevuosioireita 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 menopaussian hoidossa on vähän. Nuoremmilla naisilla esiintyvästä matalammasta absoluuttisesta riskitasosta johtuen riskien ja hyödyn tasapaino voi olla kuitenkin suotuisampi nuoremmilla naisilla kuin vanhemmillä.

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvitetävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Kliininen (mukaanlukien gynekologinen sisätkutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tihys ja laajuus määrätytyvätkin 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:

- 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 (systeeminen 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 päänsäryyn 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 liittyvä 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.

Lämpisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos lämpisy- 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

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

Satunnaistetussa, lumelääkekонтроллоду Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä 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-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoittoa käytettäessä yli viisi vuotta riski voi kestää 10 vuotta tai pidempää.

Hormonikorvaushoitto, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiiviyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuviista.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinainen kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näytö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja

progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käytävillä 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 diagnostituja trombofilisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboemboliariski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tästä 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, liikalihavuuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeeminen 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 puutosten yhdistelmä).

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

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

### Sepelvaltimotauti

Tutkitaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmäva lmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suoasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti.

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

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmäva lmisteesseen 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 nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyceridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenioidon tai hormonikorvaus-hoidon aikana, koska hypertriglyceridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenioidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Eksogeiset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismääärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotun jodin (PBI), T4:n (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määritys) tai T3:n (radioimmunologinen määritys) pitoisuksilla. T3-resiinin takaisinotto vähenyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muudu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtuen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismääärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muudu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniini-substraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

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

#### ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviiriin ja ritonaviiiriin yhdistelmää joko dasabuviiriin kanssa tai ilman dasabuviiria, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviiriin ja pibrentasviiriin yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviiriin ja ritonaviiiriin yhdistelmää joko dasabuviiriin kanssa tai ilman dasabuviiria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviiriin ja pibrentasviiriin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

Activelle-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyhmäriö, ei pidä käyttää tästä lääkettä.

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

Estrogeenien ja progestiinien metabolismia saattaa kiihdytä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metabolioivien entsyyymiä, erityisesti sytokromi P450-

entsyymien toimintaa. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaalı, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitä vastoin osoittavat metabolismaa kiihyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkkuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävä rohdosvalmiste saattavat kiihyttää estrogeenien ja progestiinien metabolismaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinien kiihtynyt metabolismia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

#### Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeenejä sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikaisen käytön on osoitettu pienentävän merkittävästi plasman lamotrigiinipitoisuutta, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation lisääntymisestä. Tämä voi heikentää epilepsiakohtauksia hillitsevää vaikutusta. Vaikka lamotrigiinin ja hormonikorvaushoidon välistä mahdollista yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, samanlainen yhteisvaikutus on odotettavissa, mikä voi johtaa epilepsiakohtauksia hillitsevän vaikutuksen heikentymiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita yhtä aikaa.

#### Farmakodynamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatitis C-virusinfektion hoitoon tarkoitettua ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuvirin kanssa tai ilman dasabuviria, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon yläraajaan (ULN) nähdien merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinylylestadiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinylylestadiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuvirin kanssa tai ilman dasabuviria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikainen siklosporiinin ja Activelle-tablettien anto voi nostaa siklosporiini-, kreatiini- ja transaminaasipitoisuksia veressä. Tämä johtuu siklosporiinin vähentyneestä maksametabolista.

## **4.6 Heimoiläisyys, raskaus ja imetyks**

#### Raskaus

Activelle-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

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

Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapausia 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 teratogenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

#### Imetyks

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 Hattavaikutukset**

##### Kliiniset tutkimukset

Activelle-tablettien kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haitatapahtumat 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 haitatapahtumat, joita esiintyi useammin Activelle-hoitoa saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100; < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000; < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000; < 1/1 000
<b>Infektiot</b>		Sukupuolielinten kandidoosi tai vaginiitti, ks. myös "Sukupuolielimet ja rinnat"		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyyys, ks. myös "Iho ja ihonalainen kudos"	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Nesterentio, ks. myös "Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat"		
<b>Psykkiset 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 epämuka-olo, ilma-vaivat, turvotuksen tunne vatsan alueella	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Alopecia, hirsutismi tai akne, kutina tai urtikaria	

<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu	Jalkakrampit	
<b>Sukkuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu tai arkuus, emättimen verenvuoto	Rintojen turvotus tai suureneminen, kohdun fibroomat, niiden vaikeutuminen tai uudelleen-esiintyminen		
<b>Yleisoireet ja antopaiassa toteutuvat haitat</b>		Perifeerinen turvotus	Lääkkeen vai-kuttamattomuus	
<b>Tutkimukset</b>		Painonousu		

### Kauppaantuonin 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)). Kauppaantuonin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esitettyjä esiintymistihyeitä tulee tulkita tässä valossa:

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

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja iholalaisen kudoksen häiriöt: Alopecia, 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-hormonikorvaushoittoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoittoa 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 estrogeeni-korvaushoito</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähöito</b>			
50	13,3	1,6	8,0

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

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistihety s 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-progestiiniyhdistelmähöito</b>			
50	26,6	1,8	20,8

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

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

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

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistihyes / 1 000 lumeläkeryhmän 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, medroksiprogesteroniasetaatti)**</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 hormonikorvaushoitaa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovouden 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 hormonikorvaushoitaa.

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 ylimääristä diagnosoitua tapausta 1 000:tta 50–65-vuotiasta naista kohti.

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

### Munasarjasyövän riski

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

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

### Laskimotromboembolian riski

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

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

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistäveys / 1 000 naisaikuisella lääke- ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaus- hoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
<b>Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Suun kautta otettu estrogeeni-progesteriiniyhdistelmähöito</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-progesteriiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progesteriiniyhdistelmähöitoon 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 kokonaishistoria hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

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

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistieys / 1 000 nais ta lumelääke- ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapaauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
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 lääkevalmisten hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia 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 pahoinvoingtia ja oksentelua. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeutinen 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 vaihdevuosioireita.

Estrogeenit estäävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasettaati: Synteettinen progestiini, jolla on progesteronin (luonnollinen naissukupuolihormoni) kaltaiset vaikutukset. Koska estrogeenit edistäävät 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 kliinissä tutkimuksissa noretisteroniasettaatin lisääminen vahvisti  $17\beta$ -estradiolin vasomotorisia oireita lieventävää vaikutusta.

Vaihdevuosioireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä jatkuva kombinaatiohoito. Sitä käytetään, kun halutaan välttää kuukautisten kaltainen vuoto, joka liitetään syklisiin 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 vaiketus luun mineraalititeehen 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 osteoporottisia 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-valmisten vaikutusta luun mineraalitihetyeen on tutkittu kahdessa kaksi vuotta kestääneessä kliinisessä tutkimuksessa. Näihin lumelääkkeellä kontrolloituuihin, satunnaistettuuihin 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 noretisteroniasettaattia); 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 merkitsevästi luukatoa lannerangassa, lantiossa, distaalissa värttinäluussa ja koko luustossa. Varhaisessa postmenopaussissa (viimeisistä kuukautisista on kulunut 1-5 vuotta) oleville naisille annettiin Activelle-tabletteja ja 2 vuoden hoidon jälkeen tutkittavien luun mineraalitihedyen 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<sub>2</sub> 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 mineraalitihrys pysyi 2 vuoden hoidon jälkeen samalla tasolla tai lisääntyi. Tutkimus, johon osallistui keski-iältään 58-vuotiaita postmenopausaalisia naisia osoitti, että 2 vuoden Activelle-hoito lisäsi luun mineraalitihyyttä lannerangassa  $5,9 \pm 0,9\%$ , lantiossa  $4,2 \pm 1,0\%$ , distaalissa värttinäluussa  $2,1 \pm 0,6\%$  ja koko luustossa  $3,7 \pm 0,6\%$ .

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17 $\beta$ -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolismin 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 metabolismi tapahtuu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä johtuen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittienvaihdosten muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenit erityvästi sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja eliminoituvat pääosin virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

### Noretisteroniasettaatin imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettuna noretisteroniasettaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi. Se käy läpi ensikierron metabolismin 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 %).

### Noretisteroniasettaatin biotransformaatio ja eliminaatio

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

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on matala. Eri eläinlajien sekä eläinten ja ihmisten välisen 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 valmisteyteenvedon muissa osoissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Kopovidoni  
Takkki  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Triasetiini  
Takkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakauskoko (pakauskoot)

1 x 28 ja 3 x 28 tabletin päivyripakkaus.

28 tabletin päivyrirasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkausrunko on väillistä läpinäkymätöntä polypropyleenia.
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvä polystyreeniä.
- Keskellä oleva pyörivä levy on väillistä 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: 18.6.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.7.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Activelle 1 mg/0,5 mg filmdragerade tablettter

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller estradiol 1 mg (som estradiolhemihydrat) och noretisteronacetat 0,5 mg.

#### Hjälpmé med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 37,0 mg.

För fullständig förteckning över hjälpménen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerade tablettter.

Vita filmdragerade, runda, bikonvexa tablettter, 6 mm i diameter. Tablettterna är märkta NOVO 288 på ena sidan och med en apistjur på andra sidan.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med mer än 1 år sedan senaste menstruation.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

#### **4.2 Dosing och administreringssätt**

Activelle är ett HRT-preparat för kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus.

En tablett intas oralt varje dag utan uppehåll, helst vid samma tid på dygnet.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska längsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Övergång till ett kombinationspreparat med högre dos bör övervägas om behandlingen efter 3 månader inte gett symptomlindring.

Kvinnor med amenorré som inte får HRT eller kvinnor som går över från annan kontinuerlig kombinerad HRT kan påbörja behandling med Activelle när helst det passar. För kvinnor som går över från sekvenspreparat bör behandlingen påbörjas direkt efter att bortfallsblödning upphört.

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tabletten tas så snart som möjligt inom 12 timmar. Om mer än 12 timmar gått ska tabletten kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänkblödning.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnositerad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4.)
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliseras
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpmitt
- Porfyri.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symptom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

#### Medicinsk undersökning/uppfoljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynäkologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av brösten, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i brösten hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se Bröstcancer nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

#### Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Activelle:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenessjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi

- Astma
- Otoskleros.

### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulrot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

### Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cyklistiskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och/eller stänkblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänkblödning fortsätter efter de första behandlingsmånaderna, uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriobiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

### Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

En randomiserad placebokontrollerad studie, Women's Health Initiative Study (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 (1-4) år (se även avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familje medlemmar eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t ex defekter för antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärlssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärlssjukdom, som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Den relativa risken för kranskärlssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärlssjukdom är starkt kopplad till ålder, är antalet extra fall av kranskärlssjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

### Ischemisk stroke

Behandling med kombinerat östrogen-gestagen och med enbart östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

### Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogen eller HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller försämra symtom på hereditärt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyreoideabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/relin, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

#### Förhöjning av ALAT-värden

I kliniska prövningar på patienter som behandlats för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlats med glecaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet dock iakttas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glecaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Activelle innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos- galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliseras läkemedel, speciellt cytochrome P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som stora hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

#### Effekt av HRT med östrogen med andra läkemedel

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukurinidering. Detta kan minska kontrollen av anfall. Även om den potentiella

interaktionen av behandling med hormonersättning och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion föreligga, vilket kan leda till en minskad kontroll av anfall hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

#### Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska prövningar med HCV-kombinationsbehandling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet dock iakttas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glecaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer som metabolisera läkemedel t ex ketokonazol kan öka plasmakoncentrationen av aktiva innehållsämnen i Activelle.

Samtidig behandling med cyklosporin och Activelle kan öka blodnivåerna av cyklosporin, kreatinin och transaminaser på grund av minskad metabolism av cyklosporin i levern.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Activelle är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Activelle, ska behandlingen avbrytas omgående. Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteron tyder på fosterskadande effekter. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och i HRT-preparat har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsett fetal exponering med kombinationer av östrogen + gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

##### Amning

Activelle är inte indicerat under amning.

##### Fertilitet

Inga data tillgängliga.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Activelle har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Kliniska prövningar

De vanligaste biverkningarna rapporterade i kliniska prövningar med Activelle var vaginalblödningar och smärta/ömhet i brösten, vilket rapporterades hos cirka 10–20 % av patienterna. Vaginalblödning uppträdde vanligtvis under de första behandlingsmånaderna. Smärta i brösten försvann vanligtvis efter några månader. Alla biverkningar som observerats i randomiserade kliniska prövningar i en högre

frekvens för Activelle än för placebo och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen upptas i nedan tabell.

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga ≥ 1/10</b>	<b>Vanliga ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Sällsynta ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>		Genital candidainfektion eller vaginit, se även ”Reproduktionsorgan och bröstkörtel”		
<b>Immun-systemet</b>			Överkänslighet, se även ”Hud och subkutan vävnad”	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Vätskeretention, se även ”Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället”		
<b>Psykiska störningar</b>		Depression eller förvärrad depression	Nervositet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk, migrän eller förvärrad migrän		
<b>Blodkärl</b>			Ytlig tromboflebit	Djup venös tromboembolism Lungemboli
<b>Magtarm-kanalen</b>		Illamående	Smärter, spändhet eller obehagkänslor i buken Gaser/uppkördhet	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Alopeci, hirsutism eller acne Kläda eller urtikaria	
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>		Ryggsmärter	Benkramper	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Bröstmärter/ ömhet Vaginalblödning	Bröstförstoring/ ödem Uterin fibroid Försämring/ återkommande uterin fibroid		
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>		Perifera ödem	Utebliven effekt	

<b>Undersökningarna</b>		Viktökning		
-------------------------	--	------------	--	--

### Spontanrapporterade biverkningar

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med Activelle. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (< 1/10 000, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Välkända och lindriga biverkningar är föremål för underrapportering, vilket bör beaktas vid tolkning av uppgifterna:

- Neoplasier; benigna och maligna (samt cystor och polyper): Endometriecancer
- Immunsystemet: Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion/chock)
- Psykiska störningar: Sömlöshet, ångest, sänkt eller ökad libido
- Centrala och perifera nervsystemet: Yrsel, stroke
- Ögon: Synstörningar
- Hjärtat: Hjärtinfarkt
- Blodkärl: Försämrad hypertoni
- Magtarmkanalen: Dyspepsi, kräkningar
- Lever och gallvägar: Gallblåsesjukdom, gallsten, förvärrad/återkommande gallstenssjukdom
- Hud och subkutan vävnad: Seborré, utslag, angioneurotiskt ödem
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Endometriehyperplasi, vulvovaginal klåda
- Undersökningar: Viktminskning, blodtrycksförhöjning

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen-gestagen behandling:

- Hud och subkutan vävnad: Alopeci, kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens vid ålder över 65 år (se avsnitt 4.4).

### Risk för bröstcancer

En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.

För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuellt ökad risk lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

### **Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier**

#### **Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 5 års period bland kvinnor som aldrig använt HRT (50-54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
<b>Enbart östrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinerat östrogen-gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

### **Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 10 årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (50-59 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 10 år
<b>Enbart östrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinerat östrogen-gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Observera att bakgrundsincidenten varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

### **Women's Health Initiative-studier (WHI), USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning**

Ålder (år)	Inciden sen per 1 000 kvinnor i placebo- gruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
<b>Enbart konjugera de östrogener</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Konjugera de östrogener+medroxiprogesteronacetat)**</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

\* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

\*\* När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

### Risk för endometriecancer

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT, eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd med enbart östrogen och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandling i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien Million Women Study (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (Relativ risk på 1,0 (0,8–1,2)).

### Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

### Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan.

### WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
<b>Enbart östrogen (oralt)*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie på kvinnor utan livmoder

### Risk för kranskärlssjukdom

Risken för kranskärlssjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

### Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

### WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke\* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdosering

Överdosering kan yttra sig i form av illamående och kräkningar. Behandling bör vara symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener, ATC-kod: G03FA01

## Verkningsmekanism

Estradiol: Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Syntetiskt gestagen med verkningsätt liknande det naturliga kvinnliga könshormonet progesteron. Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

## Farmakodynamisk effect

I kliniska prövningar med Activelle förstärkte noretisteronacetat den lindrande effekten av 17-beta-estradiol på vasomotoriska symtom.

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Activelle är ett preparat för kombinerad kontinuerlig HRT som ges i avsikt att undvika regelbundna bortfallsblödningar, som förekommer vid cyklik eller sekventiell HRT. Amenorré (ingen blödning eller stänkblödning) rapporterades hos 90 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 9–12. Genombrottsblödning och/eller stänkblödning förekom hos 27 % av kvinnorna under de första 3 månaderna och av 10 % under behandlingsmånaderna 10–12.

Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefärlig samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostisering av osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Effekten av Activelle på benmineralinnehållet undersöktes i två 2-års randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade kliniska studier på postmenopausala kvinnor (n=327 i den ena varav 47 på Activelle och 48 på Kliogest (2 mg estradiol and 1 mg noretisteronacetat) resp. n=135 i den andra varav 46 på Activelle). Alla kvinnor erhöll kalciumtillägg (500–1 000 mg/dag). Activelle förhindrade signifikant förlust av benmassa i ländryggen, höft (total), distala radius och i kroppen totalt jämfört med kvinnor som erhållit kalciumtillägg och placebo. Hos kvinnor i tidig postmenopaus (1–5 år efter menopaus) var den procentuella förändringen från basnivån för benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare, lårbenhals och lårbenstrochanter hos patienter som fullföljde 2 års behandling med Activelle  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  resp.  $4,3 \pm 0,7\%$  (medelvärde  $\pm$  SEM), medan den var  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  resp.  $5,0 \pm 0,9\%$  med den högre dosrekommendation innehållande 2 mg estradiol och 1 mg noretisteronacetat (Kliogest). Andelen kvinnor med bibehållen eller ökat benmineralinnehåll efter behandling med Activelle eller Kliogest var 87 % resp. 91 % efter 2 års behandling. I en studie på postmenopausala kvinnor (medelålder 58 år) ökade behandlingen med Activelle i 2 år benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare med  $5,9 \pm 0,9\%$ , i höft (total)  $4,2 \pm 1,0\%$ , vid distala radius  $2,1 \pm 0,6\%$  och i kroppen totalt med  $3,7 \pm 0,6\%$ .

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution av 17-beta-estradiol

Efter oral administrering av 17-beta-estradiol i mikroniserad form sker ett snabbt upptag från magtarmkanalen. 17-beta-estradiol genomgår en omfattande första-passage-metabolism i levern och i andra enterala organ. En maximal plasmakoncentration av 17-beta-estradiol på cirka 35 pg/ml (intervall: 21–52 pg/ml) uppnås inom 5–8 timmar. Halveringstiden för 17-beta-estradiol är cirka 12–14 timmar. Den cirkulerar bunden till SHBG (37 %) och till albumin (61 %), medan endast cirka 1–2 % är obundet.

#### Metabolism och eliminering av 17-beta-estradiol

17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarmar men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogener och flera östrogensulfater och östrogenglukuronider. Östrogener utsöndras med gallan, där de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation) och elimineras i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

#### Absorption och distribution av noretisteronacetat

Efter oral administrering absorberas noretisteronacetat snabbt och omvandlas till noretisteron (NET). Det genomgår första-passage-metabolism i levern och andra enterala organ. En maximal plasmakoncentration av NET på cirka 3,9 ng/ml (intervall: 1,4–6,8 ng/ml) uppnås inom 0,5–1,5 timmar. Den terminala halveringstiden för NET är cirka 8–11 timmar. NET binder till SHBG (36 %) och till albumin (61 %).

#### Metabolism och eliminering av noretisteronacetat

De viktigaste metaboliterna är isomerer av 5-alfa-dihydronoretisteron och tetrahydronoretisteron, vilka utsöndras i huvudsak med urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den akuta toxiciteten av östrogener är låg. På grund av den stora skillnaden mellan djurarter och mellan djur och människa är prekliniska resultat av begränsat värde för att förutsäga effekten på människa.

Djurstudier har visat embryoletala effekter av estradiol eller estradiolvälerat redan vid relativt låga doser; urogenitala missbildningar och feminisering av manliga foster observerades.

I likhet med andra gestagener orsakar noretisteron virilisering av kvinnliga foster i råttor och apor. Vid höga doser noretisteron observerades embryoletala effekter.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver vad som redan beaktats under andra avsnitt i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpmänne**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Copovidon  
Talc  
Magnesiumstearat

#### Filmrägering:

Hypromellos  
Triacetin  
Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och inne håll**

1 x 28 tablett(er), 3 x 28 tablett(er) i vridbar kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tablett(er) består av följande tre delar:

- Bas tillverkad av färgad ogenomskinlig polypropylen
- Ringformat lock tillverkat av genomskinlig polystyren
- Vridbar innerskiva tillverkad av färgad ogenomskinlig polystyren

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13621

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.9.1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 18.6.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.7.2024