

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Activelle 1 mg/0,5 mg tablett, filmdrasjert.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder østradiol 1 mg (som østradiolhemihydrat) og noretisteronacetat 0,5 mg.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder laktosemonohydrat 37,0 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Hvite filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 6 mm. Tablettene er innpreget med «NOVO 288» på den ene siden og Apis tyren på den andre siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter siste menstruasjon.

Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for fremtidige frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert.

Erfaring med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Activelle er et kontinuerlig HRT-kombinasjonspreparat til bruk hos kvinner som har intakt uterus. En tablett tas peroralt daglig uten opphold, fortrinnsvis på samme tid hver dag.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose og den korteste varighet brukes (se også pkt. 4.4).

Overgang til et preparat med høyere dosekombinasjon kan være indisert hvis responsen etter 3 måneder ikke har gitt symptomlindring.

Hos kvinner med amenoré og som ikke får HRT eller kvinner som går over fra et annet kontinuerlig HRT-kombinasjonspreparat, kan behandlingen med Activelle starte på hvilken som helst passende dag. Kvinner som går over fra en sekvensiell HRT bør starte behandlingen rett etter at bortfallsblødningen er opphørt.

Hvis pasienten har glemt å ta en tablett bør tabletten tas så snart som mulig innen de neste 12 timene. Hvis det har gått mer enn 12 timer bør tabletten kastes. Forglemmelse av en dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og sporblødning.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne svulster (f.eks. endometriekreft).
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombin-mangel (se pkt. 4.4))
- Aktiv eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang årlig og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Bevis vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan likevel balansen av nytte og risiko for disse kvinnene være mer fordelaktig enn for eldre kvinner.

#### Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen. Hvor ofte og hvordan avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis og tilpasses den enkeltes medisinske behov.

#### Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Activelle. Dette gjelder spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. førstegrads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f. eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

#### Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant økt blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

### Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogen er gitt alene over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene, varierer fra 2 til 12 ganger større sammenlignet med den for ikke-brukere, avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli økt i mer enn 10 år.

Tillegg av et progestogen syklisk i minst 12 dager pr. måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-progestogenbehandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, forebygger mot den økte risikoen som er forbundet med HRT med østrogen alene.

Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning fortsetter etter de første månedene med behandling, begynner etter en tid med behandling eller hvis blødningen vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken avklares. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

### Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen eller østrogen gitt alene ved HRT og at denne er avhengig av varigheten av HRT.

Det randomiserte placebokontrollerte forsøket «The Women's Health Initiative study» (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier er overensstemmende med hensyn på å finne en økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-progestogen HRT. Den økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibildene, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft.

### Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

### Venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT enn senere (se pkt 4.8).

Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Generelle anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, overvekt (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Som for alle postoperative pasienter, må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å avslutte HRT midlertidig i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men har en nær, direkte slektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

HRT er kontraindisert hvis det foreligger en familiær trombofil tilstand som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis det oppstår VTE etter start av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasienten bør rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

#### Koronar arteriell sykdom (CAD)

Det er ingen bevis fra randomiserte kontrollerte forsøk på beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD som fikk kombinerte østrogen-progestogen HRT eller HRT med østrogen alene.

Den relative risikoen for CAD ved bruk av kombinert østrogen-progestogen HRT er svakt økt. Siden absolutt risiko for CAD ved baseline er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av østrogen-progestogenbruk svært lav hos friske kvinner nær menopausen, men vil øke med økende alder.

#### Iskemisk slag

Kombinert østrogen-progestogen og behandling med østrogen alene er forbundet med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen forandres ikke med alder eller tid siden menopausen. Siden risikoen for slag ved baseline likevel er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.8).

#### Andre tilstander

Østrogen kan forårsake væskeretensjon og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med preeksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det er rapportert sjeldne tilfeller der østrogenbehandling ga stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt ved denne tilstanden.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Østrogen øker tyreoidabindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total tyreoidahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T<sub>4</sub> nivåer (ved kolonne eller radio-immunoassay) eller T<sub>3</sub> nivåer (ved radio-immunoassay). T<sub>3</sub> resinopptak er nedsatt, noe som reflekterer den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T<sub>4</sub> og fritt T<sub>3</sub> er uforandret. Andre bindende proteiner kan økes i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnsormonbindende globulin (SHBG) noe som fører til økt sirkulerende henholdsvis kortikosteroider og kjønnsormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan økes (angiotensinogen/renin substrat, alfa-I-antitrypsin og ceruloplasmin).

Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som har påbegynt behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65 års alder.

#### Forhøyet ALAT-nivå

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C (HCV)-virusinfeksjoner med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). I tillegg ble det også hos pasienter som var behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observert forhøyet ALAT-nivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol slik som CHC. Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogenene enn etinyløstradiol slik som østradiol, var forekomsten av forhøyet ALAT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Active tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Metabolismen av østrogen og progestogen kan økes ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450 slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Selv om ritonavir, telaprevir og nelfinavir er sterke hemmere har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Urtepreparater som inneholder Johannesurt (Prikkerikum, Hypericum perforatum) kan indusere metabolismen av østrogen og progestogen.

Klinisk kan en økt metabolisme av østrogen og progestogen medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil.

#### Effekt av HRT med østrogen på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen er vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginlukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den mulige interaksjonen mellom HRT og lamotrigin ikke er undersøkt, er det forventet at en tilsvarende interaksjon forekommer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

#### Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med HCV-kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogener enn etinyløstradiol slik som østradiol var forekomsten av forhøyet ALAT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Legemidler som hemmer aktiviteten til mikrosomale leverenzymmer som metaboliserer legemidler f.eks. ketokonazol, kan øke de sirkulerende nivåene av de aktive substansene i Activelle.

Samtidig administrasjon av ciklosporin og Activelle kan forårsake økt blodnivå av ciklosporin, kreatinin og transaminaser på grunn av redusert metabolisme av ciklosporin i leveren.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Activelle er ikke indisert ved graviditet.

Blir kvinnen gravid under behandlingen med Activelle, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Klinisk indikerer data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner at noretisteronacetat gir skadelige effekter på fosteret. Ved doser som er høyere enn de som brukes ved prevensjon og HRT er det sett maskulinisering av jentefostre.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksposering for kombinasjon av østrogen og progestogen, tyder ikke på teratogene eller fostertoksiske effekter.

##### Amming

Activelle er ikke indisert ved amming.

##### Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Activelle har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Klinisk erfaring

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Activelle var vaginal blødning og brystsmerte/ømhet, rapportert hos ca. 10 % - 20 % av pasientene. Vaginal blødning forekom vanligvis i de første månedene av behandlingen. Brystsmerte forsvant vanligvis etter noen få måneders behandling. Alle bivirkninger som er observert i de randomiserte kliniske forsøkene med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med Activelle sammenlignet med placebo og som etter en total vurdering bedømmes å ha en mulig sammenheng med behandlingen er presentert nedenunder:

| System<br>organklasse | Svært vanlige<br>≥ 1/10 | Vanlige<br>≥ 1/100 til < 1/10 | Mindre vanlige<br>≥ 1/1 000 til<br>< 1/100 | Sjeldne<br>≥ 1/10 000 til<br>< 1/1 000 |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|

| <b>System<br/>organklasse</b>                                                      | <b>Svært vanlige<br/>≥ 1/10</b>                                  | <b>Vanlige<br/>≥ 1/100 til &lt; 1/10</b>                                                                                                        | <b>Mindre vanlige<br/>≥ 1/1 000 til<br/>&lt; 1/100</b>                             | <b>Sjeldne<br/>≥ 1/10 000 til<br/>&lt; 1/1 000</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og<br/>parasittære<br/>sykdommer</b>                                 |                                                                  | Genital candidiasis<br>eller vaginitt, se også<br>«Lidelser i<br>kjønnsorganer og<br>brystsykdommer»                                            |                                                                                    |                                                    |
| <b>Forstyrrelser i<br/>immunsystemet</b>                                           |                                                                  |                                                                                                                                                 | Hypersensitivitet,<br>se også «Hud- og<br>underhuds-<br>sykdommer»                 |                                                    |
| <b>Stoffskifte- og<br/>ernæringsbe-<br/>tingede<br/>sykdommer</b>                  |                                                                  | Væskeretensjon, se<br>også «Generelle<br>lidelser og reaksjoner<br>på administrasjons-<br>stedet»                                               |                                                                                    |                                                    |
| <b>Psykiatriske<br/>lidelser</b>                                                   |                                                                  | Depresjon eller<br>forverret depresjon                                                                                                          | Nervøsitet                                                                         |                                                    |
| <b>Nevrologiske<br/>sykdommer</b>                                                  |                                                                  | Hodepine, migrene<br>eller forverret<br>migrene                                                                                                 |                                                                                    |                                                    |
| <b>Karsykdommer</b>                                                                |                                                                  |                                                                                                                                                 | Tromboflebitt<br>overfladisk                                                       | Dyp venøs<br>tromboembolisme<br>Lungeemboli        |
| <b>Gastro-<br/>intestinale<br/>sykdommer</b>                                       |                                                                  | Kvalme                                                                                                                                          | Magesmerter,<br>utspilt mage eller<br>magebesvær<br>Flatulens eller<br>oppblåsthet |                                                    |
| <b>Hud- og<br/>underhuds-<br/>sykdommer</b>                                        |                                                                  |                                                                                                                                                 | Alopeci, hirsutisme<br>eller akne<br>Pruritus eller<br>urtikaria                   |                                                    |
| <b>Sykdommer i<br/>muskler,<br/>bindevev og<br/>skjelett</b>                       |                                                                  | Ryggsmerter                                                                                                                                     | Leggkramper                                                                        |                                                    |
| <b>Lidelser i<br/>kjønnsorganer<br/>og bryst-<br/>sykdommer</b>                    | Brystsmerter<br>eller bryst-<br>ømhet<br><br>Vaginal<br>blødning | Brystødem eller<br>brystforstørrelse<br>Forverrede uterine<br>fibroider eller<br>tilbakefall av uterine<br>fibroider eller uterine<br>fibrioder |                                                                                    |                                                    |
| <b>Generelle<br/>lidelser og<br/>reaksjoner på<br/>administrasjons-<br/>stedet</b> |                                                                  | Perifert ødem                                                                                                                                   | Uvirksomt<br>legemiddel                                                            |                                                    |
| <b>Undersøkelser</b>                                                               |                                                                  | Vektøkning                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                    |

#### Erfaring etter markedsføring

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert spontant og er etter en totalvurdering bedømt til å ha en mulig sammenheng med Activelle-behandlingen. Disse spontane

rapporterte bivirkningene er svært sjeldne (< 1/10 000, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)). Erfaring etter markedsføring viser en underrapportering av bivirkninger, spesielt for ubetydelige og velkjente bivirkninger. Frekvensene bør derfor tolkes i lys av dette:

- Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper): Endometriekreft
- Forstyrrelser i immunsystemet: Generaliserte hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Psykiatriske lidelser: Insomnia, angst, nedsatt libido, økt libido
- Nevrologiske sykdommer: Svimmelhet, slag
- Øyesykdommer: Synsforstyrrelser
- Hjertesykdommer: Hjerterinfarkt
- Karsykdommer: Forverret hypertensjon
- Gastrointestinale sykdommer: Dyspepsi, oppkast
- Sykdommer i lever og galleveier: Galleblæresykdom, gallestein, forverret gallestein, tilbakefall av gallestein
- Hud- og underhudssykdommer: Seboré, utslett, anginevrotisk ødem
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus
- Undersøkelser: Vektreduksjon, blodtrykksøkning

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med østrogen/progestogenbehandling:

- Hud- og underhudssykdommer: Alopesi, kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura.
- Mulig demens over 65-års alder (se pkt. 4.4).

#### Risiko for brystkreft

Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnostisert brystkreft, hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogenbehandling i mer enn 5 år.

Den økte risikoen hos brukere av behandling med østrogen alene er lavere enn den som er sett for brukere av østrogen-progestogenkombinasjoner.

Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (se pkt. 4.4).

Absolutte risikoestimer basert på resultater fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier er presentert under:

#### **Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier**

##### **Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Alder ved start av HRT (år)                                                                                                                                                                                                                 | Insidens over en periode på 5 år per 1 000 kvinner som aldri har brukt HRT (50-54 år)* | Relativ risiko | Ekstra tilfeller per 1 000 brukere av HRT etter 5 år |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|
| <b>HRT med østrogen alene</b>                                                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                |                                                      |
| 50                                                                                                                                                                                                                                          | 13,3                                                                                   | 1,2            | 2,7                                                  |
| <b>Kombinert østrogen-progestogen</b>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                        |                |                                                      |
| 50                                                                                                                                                                                                                                          | 13,3                                                                                   | 1,6            | 8,0                                                  |
| * Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m <sup>2</sup> )<br>Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt. |                                                                                        |                |                                                      |

##### **Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Alder ved start av HRT (år)                                                                                                                                                                                                                 | Insidens over en periode på 10 år per 1 000 brukere som aldri har brukt HRT (50-59 år)* | Relativ risiko | Ekstra tilfeller per 1 000 brukere av HRT etter 10 år |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|
| <b>HRT med østrogen alene</b>                                                                                                                                                                                                               |                                                                                         |                |                                                       |
| 50                                                                                                                                                                                                                                          | 26,6                                                                                    | 1,3            | 7,1                                                   |
| <b>Kombinert østrogen-progestogen</b>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                         |                |                                                       |
| 50                                                                                                                                                                                                                                          | 26,6                                                                                    | 1,8            | 20,8                                                  |
| * Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m <sup>2</sup> )<br>Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt. |                                                                                         |                |                                                       |

#### USA «WHI»-studier – Ekstra risiko for brystkreft etter 5 års bruk

| Aldersgruppe (år)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner i placebogrupperen | Relativ risiko og 95 % KI | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CEE østrogen alene</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |                           |                                                                                     |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 21                                                                     | 0,8 (0,7-1,0)             | -4 (-6-0)*                                                                          |
| <b>CEE+MPA østrogen-progestogen**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |                           |                                                                                     |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17                                                                     | 1,2 (1,0-1,5)             | 4 (0-9)                                                                             |
| * WHI-studie, med kvinner uten livmor, som ikke viste en økt risiko for brystkreft.<br>** Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det tilsynelatende ingen økt risiko i de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere. |                                                                        |                           |                                                                                     |

#### Risiko for endometriekreft

Risikoen for endometriekreft er ca. 5 for hver 1 000 kvinner med livmor, som ikke bruker HRT.

Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene på grunn av at dette øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten av bruk av østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier fra mellom 5 og 55 ekstra tilfeller diagnostisert hos hver 1 000 kvinner i alderen mellom 50 og 65.

Tillegg av progestogen til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I "Million Women"-studien økte ikke 5 års bruk av kombinert (sekvensiell eller kontinuerlig) HRT risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

#### Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-progestogen hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med en lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2 000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2 000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5 års periode.

#### Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT-bruk (se pkt 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert under.

#### WHI-studier – Ekstra risiko for VTE etter 5 års bruk

| Aldersgruppe (år)                             | Tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko og 95 % KI | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Peroral østrogen alene*</b>                |                                                                      |                           |                                                                                     |
| 50-59                                         | 7                                                                    | 1,2 (0,6-2,4)             | 1 (-3-10)                                                                           |
| <b>Peroral kombinert østrogen-progestogen</b> |                                                                      |                           |                                                                                     |
| 50-59                                         | 4                                                                    | 2,3 (1,2-4,3)             | 5 (1-13)                                                                            |

\* Studie med kvinner uten livmor.

#### Risiko for koronar arteriell sykdom

Risikoen for koronar arteriell sykdom er svakt økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen HRT over 60 års alder (se pkt.4.4).

#### Risiko for iskemisk slag

Bruk av østrogen alene og østrogen-progestogenbehandling er forbundet med en inntil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT. Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men risikoen ved baseline er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil øke med alder (se pkt. 4.4).

#### WHI-studier Kombinert – Ekstra risiko for iskemisk slag\* etter 5 års bruk

| Alders gruppe (år) | Tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko og 95 % KI | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1 000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 50-59              | 8                                                                    | 1,3 (1,1-1,6)             | 3 (1-5)                                                                             |

\* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemorragisk slag

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Overdosering kan forårsake kvalme og oppkast. Behandlingen bør være symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, kombinasjoner, ATC kode: G03FA01.

### Virkningsmekanisme

Østradiol: Den aktive substansen, syntetisk 17- $\beta$ -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med det endogene humane østradiol. Det erstatter tapet av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. Østrogen forebygger bentap etter menopausen eller ovariektomi.

Noretisteronacetat: Syntetisk progestogen med effekt tilsvarende progesteron, et naturlig kvinnelig kjønnshormon. Da østrogen fremmer vekst av endometriet vil østrogen gitt alene øke risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilskudd av et progestogen reduserer risikoen for østrogenindusert endometriehyperplasi hos kvinner med intakt uterus.

### Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier med Activelle fremmer tillegget av noretisteronacetatkomponenten den vasomotoriske symptomlindrende effekten av 17- $\beta$ -østradiol.

Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første få ukers behandling.

Activelle er et kontinuerlig kombinasjonspreparat til hormonell substitusjonsbehandling (HRT) som velges for å unngå den regelmessige bortfallsblødningen som opptrer ved syklisk eller sekvensiell HRT. Amenoré (ingen blødning eller sporblødning) var sett hos 90 % av kvinnene i løpet av de 9-12 første månedene av behandlingen. Blødning og/eller sporblødning ble sett hos 27 % av kvinnene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og hos 10 % i løpet av de første 10 – 12 månedene av behandlingen.

Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med en økende benomsetning og en nedgang i benmasse. Effekten av østrogener på benmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen fortsettes. Etter at HRT er opphørt, tapes benmasse med omtrent samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.

Data fra WHI studien og metaanalyser viser at aktuell bruk av HRT, østrogen alene eller i kombinasjon med progestogen, hos fortrinnsvis friske kvinner reduserer risikoen for hoftefrakturer, vertebrale frakturer og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge frakturer hos kvinner med lav bentetthet og/eller manifest osteoporose, men det er begrenset evidens for dette.

Effektene av Activelle på benmineraltettheten ble undersøkt i 2 to-års randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier på postmenopausale kvinner (n=327 i en studie, inkludert 47 på Activelle og 48 på Kliogest (2 mg østradiol og 1 mg noretisteronacetat); n=135 i en annen studie inkludert 46 på Activelle). Alle kvinnene fikk kalsiumtilskudd fra 500 til 1 000 mg daglig. Activelle forebygget signifikant tap av benmasse i ryggrad (lumbalvirvlene), hofte (total), distal radius og i hele kroppen sammenlignet med placebogruppen av kvinner som bare fikk kalsiumtilskudd. Hos kvinner i tidlig postmenopause (1 til 5 år siden siste menstruasjon) som fullførte 2 års behandling med Activelle, var den prosentvise endringen fra baseline i benmineraltetthet i ryggraden (lumbalvirvlene), lårhals og trokanter henholdsvis 4,8 $\pm$ 0,6 %, 1,6 $\pm$ 0,7 % og 4,3 $\pm$ 0,7 % (gjennomsnitt $\pm$ SEM), mens med den høyere dosekombinasjonen som inneholdt 2 mg E<sub>2</sub> og 1 mg NETA (Kliogest) ble det henholdsvis 5,4 $\pm$ 0,7 %, 2,9 $\pm$ 0,8 % og 5,0 $\pm$ 0,9 %. Etter 2 års behandling hadde henholdsvis 87 % og 91 % av kvinnene på Activelle og Kliogest opprettholdt eller økt benmineraltettheten.

I en studie foretatt på postmenopausale kvinner med en gjennomsnittsalder på 58 år, gav behandling med Activelle i 2 år økt benmineraltetthet på ryggraden (lumbalvirvlene) med 5,9 $\pm$ 0,9 %, på hofte (total) 4,2 $\pm$ 1,0 %, på distal radius på 2,1 $\pm$ 0,6 % og på total kropp med 3,7 $\pm$ 0,6 %.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon av 17- $\beta$ -østradiol

Etter peroralt inntak av 17- $\beta$ -østradiol i mikronisert form får man rask absorpsjon fra mage-tarm-kanalen. Den gjennomgår omfattende firstpass metabolisme i leveren og andre tarmorganer og oppnår en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 35 pg/ml (range 21-52 pg/ml) innen 5-8 timer. Halveringstiden til 17- $\beta$ -østradiol er ca. 12-14 timer. Det sirkulerer bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens bare ca. 1-2 % er ubundet.

#### Biotransformasjon og eliminasjon av 17- $\beta$ -østradiol

Metabolismen av 17- $\beta$ -østradiol foregår hovedsakelig i leveren og tarmen, men også i målorganene og involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter inkludert østron, katekoløstrogen og flere østrogensulfater og -glukuronider. Østrogen blir utskilt via gallen, hydrolysert og reabsorbert (enterohepatisk kretsløp), og hovedsakelig eliminert i urin i biologisk inaktiv form.

#### Absorpsjon og distribusjon av noretisteronacetat

Etter peroralt inntak blir noretisteronacetat raskt absorbert og omdannet til noretisteron (NET). Den gjennomgår firstpass metabolisme i lever og andre tarmorganer og når en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 3,9 ng/ml (range 1,4-6,8 ng/ml) innen 0,5-1,5 timer. Den terminale halveringstiden til NET er ca. 8-11 timer. NET bindes til SHBG (36 %) og til albumin (61 %).

#### Biotransformasjon og eliminasjon av noretisteronacetat

De viktigste metabolittene er isomerer av 5- $\alpha$ -dihydro-NET og av tetrahydro-NET, som blir utskilt hovedsakelig i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugater.

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre er ikke undersøkt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den akutte toksisiteten av østrogen er lav. På grunn av markerte forskjeller mellom dyrearter og mellom dyr og mennesker er prekliniske resultater av begrenset verdi til å forutsi virkningen av østrogen på mennesker.

På forsøksdyr viste østradiol eller østradiolvalerat en embryoletal effekt allerede ved relativt lave doser; det ble sett misdannelser av urogenitaltraktus og femininisering hos guttefostre.

Noretisteron, som andre progestogener, forårsaket virilisering av jentefostre hos rotter og aper. Etter høye doser av noretisteron ble det sett embryoletale effekter.

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover det som er diskutert i andre punkter i preparatomtalen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Kopovidon

Talkum

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering:

Hypromellose  
Glyseroltriacetat  
Talkum

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.  
Oppbevar beholderen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

1 x 28 tabletter eller 3 x 28 tabletter i kalenderpakning.

Kalenderpakningen på 28 tabletter består av følgende tre deler:

- Basen er laget av farget ikke-transparent polypropylen.
- Det ringformede lokket er laget av transparent polystyren.
- Midtskiven er laget av farget ikke-transparent polystyren.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

05-3235

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. september 2005  
Dato for siste fornyelse: 6. mars 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

13.11.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no](http://www.dmp.no).