

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,  
INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER  
I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Østrig	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Belgien		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgien	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Bulgarien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Еviana филмирани таблетки	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Tjekkiet		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana potahované tablety	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Danmark		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Estland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Finland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Frankrig	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Tyskland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Ungarn		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana filmtabletta	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Island		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmhúðaðar töflur	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Irland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle Tablets	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Italien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Letland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Litauen		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
		DK-2880 Bagsværd Danmark				
Luxembourg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgien	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Holland		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Holland	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Norge		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danmark	Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Rumænien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana comprimata filmate	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Slovakiet		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Slovenien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
		Danmark				
Spanien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Sverige	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark		Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse
Storbritannien		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Storbritannien	Noviana film-coated tablets	Estradiol (som hemihydrat) 0.5 mg + Norethisteronacetat 0.1 mg	Filmovertrukne tabletter	Til oral anvendelse

## **BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ACTIVELLE OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg er et kombineret produkt til kontinuert hormonsubstitutionsbehandling (HRT), der indeholder 0,5 mg estradiol (E2) og 0,1 mg norethisteronacetat (NETA). Det er beregnet til administration én gang dagligt til postmenopausale kvinder med en intakt uterus. Det har en lavere styrke med et mindre forhold mellem østrogen og progestagen end det aktuelt godkendte Activelle, som indeholder 1 mg E2 og 0,5 mg NETA.

Henvisningen under artikel 29, stk. 4, i Kommissionens forordning (EF) nr. 83/2001 blev oplyst til CHMP den 3. marts 2008, da Tyskland og Frankrig ikke anså ansøgningen for at være acceptabel. Begge mente, at endometrie-sikkerheden ved Activelle 0,5 mg/0,1 mg ikke var tilstrækkeligt påvist i henhold til CHMP's retningslinjer for HRT-produkter (EMEA/CHMP/021/97 ver. 1). Der blev den 19. marts 2008 udarbejdet en liste over spørgsmål vedrørende de emner, der skulle drøftes under denne procedure. De to drøftede emner var følgende:

#### Endometrie-sikkerhed

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at påvise endometrie-sikkerheden ved Activelle 0,5 mg/0,1 mg af følgende årsager:

- Dataene vedrørende endometrie-sikkerheden er ikke i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer for klinisk undersøgelse af lægemidler til hormonsubstitutionsbehandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder (EMEA/CHMP/021/97 ver. 1).
- Dataene vedrørende endometrie-sikkerheden blev ekstrapoleret fra en anden kombination, der indeholdt 1,0 mg estradiol og 0,1 mg norethisteronacetat (NETA). I dette forsøg var den øvre grænse på det tosidige 95 %-konfidensinterval for incidensen af endometriehyperplasi højere end den øvre grænse på 2 % og anses derfor ikke for at være acceptabel.
- Endometrie-sikkerheden ved kombinationen af østrogen og progestagen i et nyt forhold på 0,5 mg/0,1 mg kan ikke ekstrapoleres fra den allerede godkendte dosis af Activelle, som indeholder 1 mg E2 og 0,5 mg NETA. Forholdet mellem NETA og E2 er 1:2 i den allerede godkendte dosis af Activelle, mens dette forhold er 1:5 i den nye styrke af Activelle.

#### Resumé af CHMP's udtalelse

Activelle 0,5 mg/0,1 mg er et kombineret produkt til kontinuert hormonsubstitutionsbehandling (HRT), som indeholder halvdelen af den dosis af estradiol (E2) og femtedelen af den dosis af norethisteronacetat (NETA), der er i den kendte faste kombination i Activelle (1 mg E2/0,5 mg NETA). Dette betyder, at doserne af E2 og NETA er reduceret med henholdsvis 50 % og 80 %. Derfor indeholder dette nye produkt et kendt progestagen i en dosis, der er lavere end den kendte markedsførte dosis, og der er et nyt forhold mellem østrogen/progestagen (1:5 i stedet for 1:2).

I henhold til retningslinjerne for klinisk undersøgelse af lægemidler til hormonsubstitutionsbehandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder (EMEA/CHMP/021/97 ver. 1), skal endometrie-sikkerheden påvises entydigt før godkendelse. Heri anføres det, at "der kræves endometrie-data om en ny kombination af østrogen/progestagen (f.eks. ny administrationsplan eller ny styrke) eller et nyt progestagen i en fast kombination, med undtagelse af hvis der er tale om et kendt progestagen med den samme administrationsvej og med den samme progestagendosis som i en kendt fast kombination med østrogen, hvor data om endometrie-sikkerhed kan ekstrapoleres fra den faste kombination, hvis eksponeringen for østrogenet er af tilsvarende størrelsesorden eller lavere".

Ansøgeren skaffede i overensstemmelse med denne anbefaling data fra et forsøg (KLIM/PD/7/USA), hvor endometrie-sikkerheden ved kombinationen af 1 mg E2 og 0,1 mg NETA blev undersøgt. Nogle medlemmer af CHMP bemærkede imidlertid, at det i dette forsøg ikke lykkedes at påvise endometrie-

sikkerheden ved kombinationen af 1 mg E2 og 0,1 mg NETA, da den øvre grænse af det tosidige 95 %-konfidensinterval for den observerede frekvens af endometriehyperplasi var 2,90 % og dermed overskred den acceptable grænse på 2 %.

- Sammenlagte data fra flere for nylig godkendte sekventielle eller kontinuerte hormonsubstitutionsbehandlinger med østrogen/progestin-kombinationer i Europa viser, at incidensen af hyperplasi eller mere alvorlige uønskede endometriske udfald var ca. 0,26 % i det første år med behandling, hvilket er et pænt stykke under den observerede incidens af hyperplasi på 0,8 % i KLIM/PD/7/USA-forsøget. En ny kombination burde ikke inducere en højere frekvens af hyperplasi, når der sammenlignes med de for nylig godkendte kombinationer.
- Procentdelen af proliferativt endometrium (71 %) var højere, hvorimod procentdelen af atrofisk endometrium var lavere (19 %) end forventet i forbindelse med en kontinuert kombination. Derudover blev en prøve af endometriet fra en kvinde, der fik kombinationen 1 mg E2/0,1 mg NETA, vurderet til at være i et "forstyrret proliferativt" stadium. I henhold til de europæiske retningslinjer skal endometriebiopsierne inddeles efter standardiserede kriterier i generelle klasser med atrofisk, proliferativ, sekretorisk, hyperplastisk uden atypia, hyperplastisk med atypia, cancer og andre. Klassen "forstyrret proliferativ", der bruges i forsøget KLIM/PD/7/USA, er ikke ordentligt defineret og normalt ikke anerkendt. Den svarer til abnormt endometrium, og sondringen fra hyperplastisk er ikke entydig.
- Hvad angår beregningen af incidensraten af endometriehyperplasi og det tosidige 95 %-konfidensinterval, skal biopsien gentages eller patienten ikke medtages i beregningen, i de tilfælde hvor der ikke er udtaget nok væv ved biopsien og endometriets tykkelse  $\geq 5$  mm. I det aktuelle forsøg var der i 7 prøver ikke væv nok og en endometrietykkelse  $> 4$  mm (skæringspunktet for endometriets tykkelse var 4 mm). Som følge heraf skulle disse 7 prøver ikke være blevet medtaget i den endelige beregning.

I betragtning af ovennævnte punkter var nogle medlemmer af CHMP af den mening, at endometriehyperplasi ved Activelle 0,5 mg/0,1 mg ikke kunne understøttes af KLIM/PD/7/USA-forsøget.

Flertallet af CHMP-medlemmerne støttede dog den fremgangsmåde, ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde benyttet for at få godkendt et lavdosis-alternativ til kombineret kontinuert HRT. Eftersom der i flere forsøg er påvist negative effekter af kombineret HRT mht. risikoen for brystcancer og kardiovaskulære komplikationer, er den generelle anbefaling, at HRT kun skal anvendes til behandling af kvinder med svære symptomer, der påvirker deres livskvalitet negativt.

De fleste medlemmer af CHMP mente, at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen havde givet en tilstrækkelig begrundelse for, hvorfor der ikke blev udført en undersøgelse af endometriebiopsier med den eksakte dosis, som det var tilfældet med Activelle 0,5 mg/0,1 mg. På grundlag af flere andre forsøg med forskellige doser af 1) østrogener alene, 2) sekventielle kombinationer med østrogen-progestagen og 3) kontinuerte kombinationer med østrogen-progestagen anså CHMP det for at være rimeligt og videnskabeligt acceptabelt at ekstrapolere sig frem til, at denne kontinuerte kombination med lave doser af østrogen og progestagen vil medføre en væsentlig lavere rate af endometriehyperplasi end en kombination med den dobbelte østrogendosis.

I en systematisk gennemgang af 30 randomiserede kontrollerede forsøg blev det observeret, at behandling med moderate eller høje doser østrogen alene sammenlignet med placebo var forbundet med en signifikant stigning i raterne af endometriehyperplasi med stigende rater ved længere varighed af behandlingen (Lethaby et al., Cochrane-database med systematiske gennemgange 2004;3). I denne gennemgang viste det sig, at tilføjelsen af progestagen som kontinuert behandling var mere effektiv end sekventiel behandling, idet det nedsatte risikoen for endometriehyperplasi ved længerevarende behandling. Der var tegn på en højere incidens af hyperplasi, når progestagenet blev givet hver tredje måned, sammenlignet med hvis progestagenet blev givet sekventielt hver måned. Der var ingen signifikant forskel i raten af endometriehyperplasi ved administration af kontinuerte østrogen-progestagen-kombinationer i forhold til ved administration af placebo efter 12 og 24 måneder. Denne



systematiske gennemgang understøtter derfor, at et kontinuert kombineret lavdosisregimen, som i Activelle 0,5 mg/0,1 mg, vil beskytte endometriet tilstrækkeligt.

#### Yderligere data om effekten af kontinuerede kombinerede østrogen-progestagen-produkter i forbindelse med endometriehyperplasi

Ansøgeren blev bedt om at fremskaffe eventuelle yderligere data fra kliniske forsøg og observationsforsøg, som var relevante for effekten af kontinuerede kombinerede østrogen-progestagen-produkter i forbindelse med endometriehyperplasi eller endometrie-cancer.

#### Resumé af CHMP's udtalelse

CHMP bemærkede, at ansøgeren var kommet med følgende argumenter til understøttelse af endometrie-sikkerheden ved Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. Den proliferative effekt på endometriet af østrogener alene er dosisafhængig.
- b. Denne proliferative effekt af østrogener alene er tidsafhængig, især ved høje østrogendoser.
- c. Kontinuert kombineret behandling over en lang periode er mere beskyttende end sekventiel behandling i forebyggelsen af endometriehyperplasi eller -karcinom.

#### ***a. Dosisafhængighed af den proliferative effekt af østrogener alene***

Dosisafhængigheden af den proliferative effekt af østrogener alene på endometriet blev bekræftet af data fra KLIM/PD/11/USA-forsøget, hvad angik E2 (0,5 mg og 1 mg), og af data fra Pickar et al., hvad angik konjugerede ekvine østrogener (CEE, 0,3 til 0,625 mg).

- KLIM/PD/11/USA-forsøget:

I dette forsøg blev der fokuseret på forebyggelsen af osteoporose, men endometrie-sikkerheden ved 0,5 mg eller 1 mg E2 alene blev også vurderet gennem 2 år. Det skal bemærkes, at stikprøvestørrelsen var meget lille (22 til 29 kvinder), og at der ikke er opstillet nogen 95 %-konfidensintervaller for incidensen af hyperplasi. Det ses også, at monitoreringen af endometriets tykkelse ved hjælp af ultralydsscanning af bækkenet viste en signifikant stigning, selv med 0,5 mg E2, hvilket der ikke blev rapporteret om i placebogruppen. Dermed kan dataene ikke anses for at være tilstrækkelige til at drage klare konklusioner om endometrie-sikkerheden ved 0,5 mg E2 til trods for den dosisrelaterede stigning af incidensen af hyperplasi.

- Pickar J.H. et al.:

Formålet med dette forsøg var at bestemme endometrie-sikkerheden ved 2 års behandling med lave doser af konjugerede ekvine østrogener (0,3 mg, 0,45 mg og 0,625 mg). Dataene tyder på en sammenhæng mellem dosis og respons i forbindelse med risikoen for at få hyperplasi ved administration af konjugerede ekvine østrogener alene. Stikprøvestørrelsen kan som i KLIM/PD/11/USA-forsøget anses for at være for lille til at drage en klar konklusion med hensyn til endometrie-sikkerheden.

CHMP konkluderede, at den proliferative effekt på endometriet af østrogener alene er afhængig af dosis af østrogener. Nogle medlemmer af CHMP mente dog, at selv hvis den observerede incidens af hyperplasi med den nye dosis på 0,5 mg E2/0,1 mg NETA skulle være lavere end den observerede incidens med kombinationen på 1 mg E2/0,1 mg NETA, er det ikke påvist entydigt, at den vil ligge i et acceptabelt interval i henhold til de europæiske retningslinjer.

#### ***b. Varighedsafhængighed af den proliferative effekt af østrogener alene***

Det er velkendt, at brugen af østrogener alene til kvinder med en intakt uterus er forbundet med en gradvist stigende incidens af hyperplasi med varigheden af behandlingen. Nogle medlemmer af CHMP mente imidlertid, at de foreliggende data ikke var tilstrækkelige til at understøtte, at dette ikke

er tilfældet med 0,5 mg E2. Stikprøvestørrelsen i KLIM/PD/11/USA-forsøget kan anses for at være for lille til at drage en klar konklusion med hensyn til endometrie-sikkerheden ved 0,5 mg E2, selv ved behandling i 2 år. I Pickar J.H. et al. blev der også observeret en sammenhæng mellem behandlingsvarigheden og incidensen af hyperplasi ved administration af den lave dosis på 0,3 mg konjugerede ekvine østrogener.

***c. Kontinuert kombineret behandling i forhold til sekventiel behandling til forebyggelse af endometriehyperplasi eller -karcinom***

Cochrane-gennemgangen (Lethaby et al. 2004) og en analyse af tilgængelige observationsdata (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) tyder på, at tilføjelsen af progestagen i mindst 12 dage pr. cyklus nedsætter, men eliminerer ikke helt, den øgede incidens af endometriecancer forårsaget af østrogener alene, og at kombineret kontinuert HRT ikke øger risikoen for endometriecancer. CHMP bemærkede dog, at de undersøgte styrker ikke omfattede 0,5 mg E2/0,1 mg NETA. Det eneste forsøg, hvor dosen på 0,1 mg NETA blev undersøgt, var Novo Nordisks forsøg KLIM/PD/7/USA, som nogle medlemmer af CHMP ikke mente var entydigt. Derfor kan data fra højere doser af NETA eller andre progestagener ikke ekstrapoleres til dosen på 0,1 mg NETA.

Ved gennemgang af ovennævnte argumenter fandt de fleste medlemmer af CHMP, at de præsenterede data påviser vigtigheden af typer af østrogen-progestagen-regimener med hensyn til sammenhængen med risikoen for endometriecancer. Disse data understøtter sammen med data om effekten i forbindelse med endometriehyperplasi overbevisende antagelsen, at et kontinuert kombineret regimen beskytter endometriet mod både hyperplasi og neoplasi, hvilket er en beskyttende effekt, der synes at være både relativ og absolut (dvs. udgør en lavere risiko end risikoen hos ubehandlede kvinder), og som synes at øges med varigheden af behandlingen. Denne observation er også i overensstemmelse med de kendte farmakodynamiske effekter på endometriet af tilføjede progestagener, f.eks. nedregulering af østrogenreceptorniveauer (ER-niveauer) og endometrieatrofi. På baggrund af alle disse data var de fleste medlemmer af CHMP af den opfattelse, at Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg norethisteronacetat er sikker med hensyn til risikoen for endometriehyperplasi og neoplasi, og at det er en nødvendig alternativ lavdosis-hormonsstitutionsbehandling med flere fordele end risici.

**BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Ud fra følgende betragtninger

- Endometrie-sikkerheden ved produktet Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg norethisteronacetat er tilstrækkeligt underbygget af de fremsendte data.
- Med det aktuelle niveau af endometriehyperplasi tyder forsøget med 1 mg estradiol/0,1 mg norethisteronacetat-produktet på, at der er en tilstrækkelig beskyttende effekt, selvom den øvre konfidensgrænse på estimatet af hyperplasiraten overskrider anbefalingen i retningslinjerne.
- Risikoen for hyperplasi ved administration af Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg norethisteronacetat er lavere end ved administration af 1 mg estradiol/0,1 mg norethisteronacetat-produktet, og det indeholder den halve dosis af det HRT-produkt, der er i handelen i dag.
- Tilføjelsen af et progestagen i 12 dage eller endda i længere perioder af en månedlig behandlingscyklus anses for at være tilstrækkeligt til at beskytte endometriet mod en forhøjet risiko for hyperplasi (og ultimativt endometriecancer), og en kontinuert kombination vil bidrage med en større beskyttende effekt.

anbefaler CHMP godkendelse af de markedsføringstilladelser, i forbindelse med hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel for Activelle og tilknyttede navne (se bilag I) fremgår af bilag III.

**BILAG III**  
**PRODUKTRESUME,**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Activelle og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg/0,1 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder:

Estradiol 0,5 mg (som estradiolhemihydrat) og norethisteronacetat 0,1 mg.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder lactosemonohydrat 37,5 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 6 mm. Tabletterne er præget med ”NOVO 291” på den ene side og en ”APIS-tyr” på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder mere end 1 år efter menopausen.

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Activelle er et kombineret HRT-produkt til kontinuerlig behandling af kvinder med intakt uterus. Der indtages en tablet dagligt uden afbrydelse helst på samme tidspunkt af dagen.

Både ved initial og kontinuerlig behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste, effektive dosis og det korteste tidsrum vælges (se også pkt. 4.4).

Skift til kombinationsprodukt med højere dosis som f.eks Activelle 1 mg/0,5 mg tabletter kan foretages, såfremt der efter 3 måneders behandling ikke er opnået tilfredsstillende symptomlindring.

Kvinder med amenoré, som ikke tager HRT, og kvinder, som skifter fra et andet kontinuerligt, kombineret HRT-produkt, kan starte behandlingen med Activelle når som helst. Kvinder, der skifter fra sekventiel HRT, bør starte lige efter ophør af den cykliske blødning.

Hvis patienten glemmer at tage en tablet, skal den glemte tablet tages snarest muligt inden for de næste 12 timer. Det at glemme en dosis øger sandsynligheden for gennembrudsblødning eller pletblødning.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller hjælpestofferne
- Kendt, tidligere eller mistanke om brystcancer
- Kendt eller mistanke om østrogenafhængige tumorer (f.eks. endometrie-cancer)
- Udiagnosticeret genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Aktuel eller tidligere idiopatisk venøs tromboembolisme (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Aktuel eller nylig arteriel trombolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
- Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertal endnu ikke er normaliserede
- Porfyri.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Til behandling af postmenopausale symptomer bør HRT kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og HRT bør kun fortsættes, så længe fordelene opvejer risikoen.

#### Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før behandling med HRT startes eller genoptages, bør der optages en komplet anamnese og indhentes oplysninger om familiær disposition. Undersøgelse (inkl. bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Rutinemæssig kontrol anbefales under behandlingen; hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder bør lære, hvilke slags forandringer i brysterne, som skal rapporteres til lægen eller sygeplejersken (Se afsnittet om ”Brystcancer” nedenfor). Undersøgelser inklusive mammografi bør foretages i henhold til gældende screening-praksis, men tilpasset den enkeltes behov.

#### Forhold som kræver overvågning

Hvis nogen af følgende tilstande er til stede, er forekommet for nylig og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten overvåges nøje. Der skal tages specielt hensyn til, at især følgende tilstande kan vende tilbage eller forværres under behandling med Activelle:

- Leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose
- Anamnese på eller risikofaktorer for tromboembolisk sygdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. forekomst af brystcancer i nær familie
- Hypertension
- Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- Diabetes med eller uden vaskulære komplikationer
- Galdestenslidelser
- Migræne eller (stærk) hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus
- Anamnestic endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma

- Otoklerose.

### Årsager til øjeblikkelig ophør af behandlingen

Behandlingen bør ophøre, såfremt en kontraindikation (se pkt. 4.3) opdages og i følgende tilfælde:

- Icterus eller påvirket leverfunktion
- Signifikant blodtryksforhøjelse
- Nye anfald af migrænelignende hovedpine

### Endometriehyperplasi

Langvarig behandling med østrogen alene øger risikoen for endometriehyperplasi og karcinom (se pkt. 4.8). Kombination med gestagen i mindst 12 cyklusdage reducerer i høj grad denne risiko hos ikke-hysterektomerede kvinder.

Gennembrudsblødning og pletblødning kan forekomme i løbet af de første måneder af behandlingen. Hvis gennembrudsblødning eller pletblødning optræder efter nogen behandlingstid eller vedvarer efter ophør af behandlingen, bør årsagen hertil undersøges. Dette kan inkludere endometriebiopsi for at udelukke malign endometriose.

### Brystcancer

Et randomiseret, placebokontrolleret forsøg, WHI-studiet (the Women's Health Initiative study) og epidemiologiske studier inklusive MWS-studiet (the Million Women Study) har vist, at kvinder, der tager østrogen, østrogen-gestagen kombinationer eller tibolon som HRT i flere år, har en øget risiko for brystcancer (se pkt. 4.8). For alle HRT-produkter bliver en øget risiko tydelig efter få års behandling og stiger med behandlingsvarigheden, men den vender tilbage til udgangspunktet få år (højest 5) efter ophørt behandling.

I MWS-studiet var den relative risiko for brystcancer med konjugeret equin østrogen (CEE) eller estradiol (E2) større, når behandlingen var kombineret med gestagen, hvad enten dette var sekventielt eller kontinuerligt og uanset typen af gestagen. Der var ingen forskelle i risici mellem forskellige administrationsveje.

I WHI-studiet var behandling med kontinuerlig, kombineret og konjugeret equin østrogen og medoxyprogesteronacetat (CEE+MPA) forbundet med brystcancer, som var lidt større og lidt oftere havde lokale lymfeknudemetastaser sammenlignet med placebo.

HRT, specielt kombineret østrogen-gestagen-behandling, kan øge densiteten af brystvævet på mammografibilleder, hvilket vanskeliggør den radiologiske diagnostik af brystcancer.

### Venøs tromboembolisme

HRT forbindes med en relativ øget risiko for at udvikle venøs tromboembolisme (VTE) dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. I et randomiseret, kontrolleret forsøg og epidemiologiske studier er der fundet en to-tre gange større risiko for brugere sammenlignet med ikke-brugere. For ikke-brugere estimeres det, at der over en 5-årig periode vil forekomme ca. 3 tilfælde af VTE pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 år og 8 tilfælde pr. 1000 kvinder i alderen 60-69 år. For raske kvinder, der anvender HRT i 5 år, estimeres det, at der vil være yderligere 2-6 (bedste skøn=4) tilfælde af VTE over en 5-årig periode pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 og 5-15 (bedste skøn=9) pr. 1000 i alderen 60-69 år. Forekomsten af sådanne tilfælde er mere sandsynlig i det første år af HRT-behandlingen end senere.

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter tidligere episoder hos patienten selv eller familiær disposition, svær overvægt (Body Mass Index >30 kg/m<sup>2</sup>) og systemisk lupus erythematosus (SLE). Der er ingen konsensus omkring sammenhængen mellem åreknuder og VTE.

Patienter, som tidligere har haft VTE eller med kendt trombofili, har en øget risiko for VTE. HRT kan øge denne risiko yderligere. Anamnestisk, familiær disposition til tromboembolisme eller gentagne spontane aborter bør undersøges for at udelukke prædisponering for trombofili. Indtil en grundig undersøgelse af trombofile faktorer er foretaget eller en antikoagulationsbehandling er startet, bør brug af HRT til sådanne patienter betragtes som kontraindiceret. For kvinder, som allerede er i antikoagulationsbehandling, skal fordelene ved en HRT-behandling nøje afvejes mod risikoen.

Risiko for VTE kan forøges midlertidigt ved forlænget immobilisering, større traumer eller større operationer. Som for alle postoperative patienter bør omhyggelige profylaktiske forholdsregler tages for at forhindre VTE efter operation. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, især ved abdominalkirurgi eller ortopædkirurgi i benene, bør man vurdere om det er muligt at stoppe HRT-behandlingen midlertidigt 4-6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er helt mobil.

Hvis der opstår VTE efter start af behandlingen, bør lægemidlet seponeres. Patienter skal opfordres til straks at søge læge ved mulige symptomer på tromboembolisme (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselige brystmerter, dyspnø).

#### Lidelser i koronararterierne (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke vist kardiovaskulære fordele ved kontinuerlig behandling med kombineret, konjugeret østrogen og medroxyprogesteronacetat (MPA). To store kliniske studier (WHI og HERS, som er Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) har vist en mulig øget risiko for kardiovaskulær morbiditet i det første behandlingsår og ingen generel fordel. For andre HRT-produkter er der kun begrænsede data fra randomiserede, kontrollerede forsøg, der undersøger effekten ved kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Det er derfor usikkert, om resultaterne også gælder for andre HRT-produkter.

#### Slagtilfælde

Et stort randomiseret klinisk forsøg (WHI-studiet) viste som sekundært resultat en øget risiko for iskæmisk slagtilfælde hos raske kvinder i kontinuerlig behandling med kombineret, konjugeret østrogen og MPA. For kvinder, der ikke anvender HRT, er det estimerede antal slagtilfælde over en 5-årig periode ca. 3 pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 år og 11 pr. 1000 kvinder i alderen 60-69 år. For kvinder, der anvender konjugeret østrogen med MPA i 5 år, er der mellem 0 og 3 ekstra (bedste skøn=1) slagtilfælde pr. 1000 kvinder i alderen 50-59 og mellem 1 og 9 (bedste skøn=4) pr. 1000 kvinder i alderen 60-69 år. Det er uvist, om den øgede risiko også omfatter andre HRT-produkter.

#### Ovariecancer

Langtidsbehandling (mindst 5-10 år) af hysterektomerede kvinder med østrogen alene har i nogle epidemiologiske studier været forbundet med en øget risiko for ovariecancer. Det er uvist om langtidsbehandling med kombinerede HRT-produkter udgør en anden risiko end for rene østrogenprodukter.

#### Andre forhold

Østrogen kan forårsage væskeophobning, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje. Patienter med terminal nyresygdom bør nøje overvåges, idet det må forventes, at plasmakoncentrationen af de aktive stoffer i Activelse vil øges.



Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi bør følges nøje under østrogen- eller hormonsubstitutionsbehandling, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, som har medført pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Østrogener øger thyroxinbindende globulin (TBG), hvilket medfører en øget totalmængde thyroideahormon målt ved protein-bundet jodid (PBI), T4 niveauer (ved kolonne- eller radio-immunanalyse) eller T3 niveauer (radio-immunanalyse). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket ses i det forhøjede TBG. Frie T4 og T3 koncentrationer er uforandrede. Andre bundne proteiner kan være forhøjet i serum, fx kortikoidbindende globulin (CBG), sexshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører en forøgelse af henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og af sexshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonzoncentrationer er uforandrede. Andre plasma proteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/renin substrat, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Der findes ikke afgørende beviser for forbedring af den kognitive funktion. WHI-studiet viste nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegyndte behandling med kontinuerlig, kombineret CEE og MPA efter 65 års alderen. Det er uvist, om resultatet kan overføres til yngre postmenopausale kvinder eller andre HRT-produkter.

Activelle indeholder laktosemonohydrat. Medicinen bør ikke tages af patienter med følgende arvelige og sjældne sygdomme: galactoseintolerans, lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Østrogen- og gestagenmetabolismen kan blive forøget ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at påvirke lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt cytochrom P450 enzymer såsom antiepileptika (fx barbiturater, phenytoin, carbamazepin), eller bredspektret antibiotika (rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir kan, selvom de er kendt som stærke inhibitorer, tværtimod udøve forstærkende egenskaber, når de anvendes sideløbende med steroidhormoner. Naturmedicin, der indeholder perikum (*Hypericum Perforatum*), kan øge østrogen- og gestagenmetabolismen.

Forøget østrogen- og gestagenmetabolisme kan klinisk medføre en nedsat virkning og ændringer i blødningsprofilen.

Aktive indholdsstoffer, som inhiberer aktiviteten af hepatiske, microsomale lægemiddelmetaboliserende enzymer fx ketoconazol, kan øge plasmakonzentrationen af de aktive indholdsstoffer i Activelle.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Activelle er kontraindiceret ved graviditet.

Hvis graviditet konstateres under behandling med Activelle, skal hormonbehandlingen straks seponeres.

Data på et begrænset antal graviditeter, hvor kvinden har været udsat for hormonbehandling, indikerer bivirkninger af norethisteron på fostret. Ved doseringer, der er højere end normalt for orale contraceptiva og HRT-produkter, er der observeret en maskulinisering af hunkønnsfostre.

Til dato har de fleste epidemiologiske studier ikke indikeret en teratogen eller foetotoksisk effekt ved uforvaren påvirkning af fostre med østrogen-gestagen kombinationer.

#### **Amning**

Activelle er kontraindiceret ved amning.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke blevet gennemført nogen studier for at undersøge virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Den hyppigst rapporterede bivirkning i det kliniske forsøg med Activelle er vaginalblødning. Ved afslutningen af forsøget på 6 måneder blev der rapporteret gennembrudsblødning eller pletblødning hos 11% af kvinderne i den 1. måned, hos 15% af kvinderne i den 4. måned og hos 11% af kvinderne ved afslutningen af forsøget. Alle de bivirkninger, der er observeret i randomiserede, kliniske studier, med en højere frekvens hos patienter behandlet med Activelle end ved behandling med placebo, og som ved overordnet vurdering menes at være relateret til behandlingen, er vist i tabellen herunder:

Organklasser	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til, <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til, <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til, <1/1.000
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Vaginal mykotisk infektion, se også ”Det reproduktive system og mammae”		
<b>Immunsystemet</b>			Hypersensitivitet Se også ”Hud og subkutane væv”	
<b>Metabolisme og ernæring</b>			Væskeophobning Se også ”Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet”	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			Depression eller forværret depression  Nervøsitet	
<b>Nervesystemet</b>		Hovedpine	Migræne  Svimmelhed	
<b>Mave-tarmkanalen</b>		Mavesmerter  Kvalme	Udspilet mave  Fordøjelsesbesvær	
<b>Hud og</b>			Pruritus eller	

<b>subkutane væv</b>			urticaria Alopesia Acne	
<b>Knogler, led, muskler og Bindevæv</b>		Rygmerter Nakkesmerter Smerter i ekstremiteterne	Kramper i benene	
<b>Det reproduktive system og Mammae</b>	Vaginal hæmorrhagi	Fortykkelse af endometrie-slimhinden Vaginal mykotisk infektion	Smerter i brysterne Ubehag i brysterne	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			Perifere ødemer	

#### Brystcancer:

I et større antal epidemiologiske studier og et randomiseret placebokontrolleret studie, WHI (the Women's Health Initiative) er det evidenti, at den samlede risiko for brystcancer øges med stigende behandlingsvarighed hos kvinder, som er eller lige har været i HRT- behandling.

En revurdering af de oprindelige data fra 51 epidemiologiske studier (hvor >80% af HRT-behandlingen var østrogen alene) og fra det epidemiologiske MWS (Million Women Study) viser samme relative risiko (RR), henholdsvis 1,35 (95% konfidensinterval: 1,21 – 1,49) og 1,30 (95% konfidensinterval: 1,21 – 1,40).

For kombineret østrogen-gestagen behandling har adskillige epidemiologiske studier vist en generelt større risiko for brystcancer end ved østrogenbehandling alene.

MWS-studiet rapporterede, at sammenlignet med kvinder, som aldrig har anvendt HRT, er behandling med forskellige østrogen-gestagen kombinerede HRT-produkter forbundet med en større risiko for brystcancer (RR=2,00; 95% konfidensinterval: 1,88 – 2,12) end behandling med østrogen alene (RR=1,30; 95% konfidensinterval: 1,21 – 1,40) eller behandling med tibolon (RR=1,45; 95% konfidensinterval: 1,25 – 1,68).

WHI-studiet rapporterede en estimeret risiko på 1,24 (95% konfidensinterval: 1,01 – 1,54) efter 5,6 års behandling med kombineret østrogen-gestagen (CEE + MPA) sammenlignet med placebo.

De endelige beregnede risici fra MWS- og WHI-studierne er beskrevet herunder:

MWS-studiet estimerede ud fra den kendte forekomst af brystcancer i industrialiserede lande, at:

- For kvinder, der ikke anvender HRT, kan ca. 32 ud af 1000 forvente en brystcancer-diagnose i alderen 50-64 år.

- For hver 1000 kvinder, der bruger eller lige har brugt HRT, vil antallet af ekstra tilfælde i den tilsvarende periode være:
  - For kvinder, der kun bruger østrogen HRT:
    - mellem 0 og 3 (bedste skøn = 1,5) ved brug i 5 år
    - mellem 3 og 7 (bedste skøn = 5) ved brug i 10 år
  - For kvinder, der bruger kombineret østrogen-gestagen HRT:
    - mellem 5 og 7 (bedste skøn = 6) ved brug i 5 år
    - mellem 18 og 20 (bedste skøn = 19) ved brug i 10 år.

WHI-studiet estimerede ved opfølgning efter 5,6 år af kvinder i alderen 50-79 år, at yderligere 8 tilfælde af invasiv brystcancer pr. 10.000 kvindeår kunne skyldes kombineret østrogen-gestagen HRT (CEE + MPA).

Beregninger fra disse forsøgsdata giver anledning til følgende estimater:

- Ud af 1000 kvinder i placebogruppen ville ca. 16 tilfælde af invasiv brystcancer kunne diagnosticeres inden for 5 år
- Ud af 1000 kvinder, som brugte kombineret østrogen-gestagen HRT (CEE + MPA), ville antallet af ekstra tilfælde over en periode på 5 år være mellem 0 og 9 (bedste skøn = 4).

Det ekstra antal tilfælde af brystcancer hos kvinder, som bruger HRT, er stort set det samme uanset alder ved start af HRT-behandlingen (mellem 45 og 65 år) (se pkt. 4.4).

### Endometrie-cancer

Hos kvinder med intakt uterus stiger risikoen for endometriehyperplasi og endometrie-cancer med behandlingsvarigheden af østrogen alene. Ifølge resultater fra epidemiologiske studier er det bedste estimat, at 5 kvinder ud af 1000, som ikke bruger HRT, risikerer at få diagnosticeret en endometrie-cancer mellem deres 50. og 65. år. Afhængig af behandlingsvarigheden og østrogendosis varierer den rapporterede stigning i risikoen for endometrie-cancer mellem 2 og 12 gange for kvinder, som bruger østrogen alene sammenlignet med kvinder, som ikke bruger HRT. Tilføjelsen af progesteron reducerer i høj grad den øgede risiko.

### Post-marketing-erfaringer

Udover ovennævnte uønskede bivirkninger er de bivirkninger, som er opstillet nedenfor, blevet rapporteret spontant, og efter en overordnet vurdering betragtes de som muligvis relateret til behandlingen med Activelle 1 mg/0,5 mg. Rapporteringshyppigheden af disse uønskede bivirkninger er meget sjælden (<1/10.000 patienter pr. år). Post-marketing-erfaringer er påvirket af underrapportering specielt med hensyn til almindelige og velkendte uønskede bivirkninger. Den viste hyppighed skal tolkes i lyset af dette:

- Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper): Endometrie-cancer
- Psykiske forstyrrelser: Søvnløshed, nervøsitet, nedsat libido, øget libido
- Nervesystemet: Svimmelhed

- Øjne: Synsforstyrrelser
- Vaskulære sygdomme: Forværret hypertension
- Mave-tarmkanalen: Dyspepsi, opkastning
- Lever og galdeveje: Galdeblærelidelser, galdestenssygdomme, forværret galdestenssygdom, tilbagevendende galdestenssygdom
- Hud og subkutane væv: Seboré, udslæt, angioneurotiske ødemer
- Det reproduktive system og mammae: Fortykkelse af endometrieslimhinden, vaginal pruritus
- Undersøgelser: Vægttab, forhøjet blodtryk

Der er blevet rapporteret følgende bivirkninger i litteraturen i forbindelse med østrogen-progesteronbehandling:

- Østrogenafhængige neoplasmer, godartede og maligne, fx endometriecancer
- Vene tromboembolisme, dvs. dyb venetrombose i underekstremitet eller bækken og lungeemboli, forekommer hyppigere blandt brugere af HRT end hos ikke-brugere, (se pkt. 4.3 og 4.4 for yderligere oplysninger)
- Myokardieinfarkt og slagtilfælde
- Galdeblæresygdom
- Hud og subkutane væv: Cloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger)

#### **4.9 Overdosering**

Ved overdosering kan der forekomme kvalme og opkastning. Behandlingen bør være symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Gestagen og østrogen i faste kombinationer, ATC kode: G03FA01

Østrogen og gestagen til kontinuerlig kombineret hormonsubstitutionsterapi (HRT).

Østradiol: Det aktive indholdsstof, syntetisk 17 $\beta$ -østradiol, er kemisk og biologisk identisk med det endogene humane østradiol. Det substituerer den manglende østrogenproduktion hos menopausale kvinder og lindrer de menopausale symptomer.

Norethisteronacetat: Eftersom østrogener fremmer væksten af endometriet, vil ukonjugeret østrogen øge risikoen for endometriehyperplasi og cancer. Tilsætningen af gestagen reducerer i høj grad men eliminerer ikke fuldstændigt den østrogeninducerede risiko for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerede kvinder.

Lindring af menopausale symptomer opnås i løbet af de første få ugers behandling. Ved 3. uge sås et fald i det gennemsnitlige antal moderate til svære hestetigninger i behandlingsgruppen med 0,5 mg

østradiol, som var statistisk signifikant ( $p \leq 0,001$ ) sammenlignet med placebo gruppen. Denne reduktion var vedvarende indtil forsøgets afslutning ved 24. uge.

Activelle er et kombineret HRT-produkt til kontinuerlig behandling, som indeholder  $17\beta$ -østradiol og norethisteronacetat til at undgå de regelmæssige blødninger, der forekommer ved cyklisk eller sekventiel HRT. Amenorrhoea (ingen blødning eller pletblødning) er observeret hos 89% kvinder i den 6. behandlingsmåned. Blødning og/eller pletblødning forekom hos 11-15% af kvinderne i de første 6 behandlings måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af Activelle absorberes  $17\beta$ -østradiol hurtigt fra mavetarmkanalen. Det gennemgår omfattende first-pass metabolisme i lever og tarme og når maksimal plasmakoncentration inden for 5-8 timer. Den maksimale gennemsnitlige plasmakoncentration var på 24 pg/ml (CV 38 %) efter administration af to Activelle tabletter. Halveringstiden for  $17\beta$ -østradiol er ca. 15 timer. Det cirkulerer bundet til SHBG (Sex-hormone-binding-globulin) (37%) og til albumin (61%). Kun ca. 1-2 % er ubundet. Omdannelsen af  $17\beta$ -østradiol sker hovedsageligt i lever og tarmsystem, men også i effektorger og inkluderer dannelse af mindre aktive eller inaktive metabolitter herunder estron, katekoløstrogener og adskillige østrogensulfater og glukuronider. Konjugeret østrogen udskilles med galden, hvor det hydrolyseres og reabsorberes (enterohepatisk cirkulation) og hovedsageligt med urinen i en biologisk inaktiv form.

Efter oral administration af en Activelle tablet bliver norethisteronacetat hurtigt optaget og omdannet til norethisteron (NET). Det gennemgår first-pass metabolisme i lever og tarm. Den maksimale plasmakoncentration på ca. 2,4 ng/ml CV 41% (efter administration af to Activelle tabletter) opnås indenfor 0,5 - 1,5 time. NET's terminale halveringstid er 9 - 11 timer. NET bindes til SHBG (36%) og til albumin (61%). De vigtigste metabolitter er isomere af  $5\alpha$ -dihydro-NET og af tetrahydro-NET, som hovedsageligt udskilles med urinen som sulfat eller glukuronidkonjugater.

Farmakokinetikken for østradiol påvirkes ikke af norethisteronacetat.

Farmakokinetikken hos ældre er ikke undersøgt.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den akutte østrogen-toksicitet er lav. Grundet den store forskel mellem dyrearter og mellem dyr og mennesker, er forudsigeligheden af effekten på mennesker på baggrund af prækliniske resultater kun af begrænset værdi.

Dyreforsøg har vist, at østradiol eller østradiolvalerat har en dødelig effekt på embryoer, selv ved meget lave doser; der er blevet observeret misdannelser af urogenitalkanalen og feminisering af hankønsfostre.

Som ved andre progestogener er norethisteron årsag til virilisering af hankønsfostre hos rotter og aber. Ved høje doser af norethisteron er der observeret en letal effekt på embryoer.

Ikke-kliniske data baseret på konventionelle studier farmakologisk sikkerhed, genotoksicitet og karcinogen potentiale udviser ingen specielle humane risici udover hvad, der allerede er diskuteret i andre dele af produktresuméet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Tablet kernen:

Laktosemonohydrat  
Majsstivelse  
Hydroxypropylcellulose  
Talkum  
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose  
Triacetin  
Talkum

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25° C. Må ikke opbevares koldt. Opbevares i ydre karton for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Kalenderpakningen, der indeholder 28 tabletter, består af følgende tre dele:

- Bunden er fremstillet af farvet ikke-transparent polypropylen
- Det ringformede låg er fremstillet af transparent polystyren
- Midterskiven er fremstillet af ikke-transparent polystyren

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}  
<{tlf}>

<{fax}>  
<{email}>

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængeligt på hjemmesiden:



## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Activelle og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg/0,1 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

estradiol/norethisteronacetat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder:  
estradiol 0,5 mg (som estradiolhemihydrat),  
norethisteronacetat 0,1 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Activelle indeholder lactose. Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

1 x 28 filmovertrukne tabletter

3 x 28 filmovertrukne tabletter

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Til oral anvendelse

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C  
Må ikke opbevares i køleskab  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}  
<{tlf}>  
<{fax}>  
<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL KALENDERSKIVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Activelle og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg/0,1 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

estradiol/norethisteronacetat  
Oral anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

28 filmovertrukne tabletter

**6. ANDET**

**7. PRODUCENT**

Novo Nordisk A/S

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Activelle low 0,5 mg/0,1 mg filmovertrukne tabletter

Estradiol hemihydrat/norethisteronacetat

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Activelle til Dem personligt. Lad derfor være med at give Activelle til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Activelle
3. Sådan skal De tage Activelle
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Activelle
6. Yderligere oplysninger

## 1. ACTIVELLES VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Activelle tilhører en gruppe lægemidler til hormonsubstitutionsbehandling (HRT), som kaldes kombineret HRT til kontinuerlig behandling og som tages hver dag uden afbrydelse.

Activelle ordineres for at behandle symptomer som hedeture, nattesved og tørre slimhinder i skeden, når østrogenniveauet falder og menstruationerne ophører (overgangsalderen).

Activelle ordineres til kvinder, som ikke har fået fjernet deres livmoder, og som ikke har haft menstruation i over et år.

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

## 2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ACTIVELLE

### Tag ikke Activelle

**Tal med Deres læge** hvis De har eller har haft nogle af følgende tilstande. Start ikke med Activelle:

- Hvis De er **overfølsom** (allergisk) over for estradiol, norethisteronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Activelle tabletter (se pkt. 6 "Yderligere oplysninger").
- Hvis De har eller har haft **brystkræft** eller hvis De har mistanke om, at De har brystkræft
- Hvis De har **kræft i livmoderslimhinden** (endometriet) eller anden østrogenafhængig kræftform
- Hvis De har **underlivsblødninger**, som ikke er blevet diagnosticeret af Deres læge
- De har **endometriehyperplasi** (øget vækst af livmoderslimhinden) og ikke bliver behandlet for det
- Hvis De har en **blodprop** (såsom i benenes blodkar (dyb venetrombose) eller i lungerne (lungeemboli)) eller tidligere har haft en blodprop uden åbenlys årsag, f.eks. i forbindelse med operation eller graviditet
- Hvis De for nylig har haft et **hjertetilfælde**, **slagtilfælde** eller har **hjertekramper**
- Hvis De har eller har haft en **leversygdom** og stadigvæk ikke har normale levertal

- Hvis De har **porfyri** (stofskiftelidelse, hvor produktionen af farvestoffet i blodet ikke er normalt)

### Vær ekstra forsigtig med at tage Activelle

**Fortæl Deres læge**, hvis De har eller har haft nogle af følgende sygdomme eller tilstande, da lægen i så fald kan ønske at følge Dem nærmere. Disse tilstande kan i sjældne tilfælde komme tilbage eller forværres under behandling med Activelle:

- Hvis De har en **sygdom i livmoderslimhinden**, såsom godartet livmodertumor (leiomyom), eller livmoderslimhinde uden for livmoderen (endometriose), eller har haft øget vækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- Hvis De **tidligere har haft blodpropper** (tromboser) eller risiko for blodpropper. (Disse risikofaktorer samt symptomer på blodpropper er anført under pkt. 4, "Bivirkninger")
- Hvis De har **nogle nære slægtninge, som har haft brystkræft** eller anden østrogenafhængig kræftform (kræft i livmoderslimhinden)
- Hvis De har **for højt blodtryk**
- Hvis De har en **leversygdom**, f. eks godartet svulst i leveren (leveradenom)
- Hvis De har **nyre- eller hjertesygdom**
- Hvis De har **sukkersyge** eller **galdestenssygdom**
- Hvis De har **epilepsi** eller **astma**
- Hvis De har **migræne** eller **kræftig hovedpine**
- Hvis De har **systemisk lupus erythematos** (SLE, en autoimmun bindevævssygdom der påvirker huden på hele kroppen, og som også kan påvirke flere organsystemer)
- Hvis De har **forhøjet fedtindhold i blodet** (hypertriglyceridæmi)  
Hvis De har **otosklerose** (tab af hørelsen).

### Læge kontrol

Før De begynder at tage Activelle, vil Deres læge oplyse Dem om fordele og ulemper ved behandlingen (se også punkt 4, "Bivirkninger"). Før De starter på behandlingen og med jævne mellemrum under denne, vil Deres læge vurdere, om Activelle er en velegnet behandling til Dem. Deres læge vil oplyse Dem om, hvor ofte De bør komme til kontrol, på baggrund af Deres generelle helbredstilstand.

Hvis De har nært familiemedlem (mor, søster, mormor eller farmor), som har lidt af alvorlig sygdom, som for eksempel blodprop eller brystkræft, har De muligvis også en øget risiko. De skal derfor altid fortælle det til lægen, hvis en i Deres nære familie lider af en alvorlig sygdom. De skal også altid fortælle det til lægen, hvis De bemærker nogen ændringer i Deres bryster.

Udover regelmæssig kontrol hos Deres læge, er det vigtigt at De:

- Regelmæssigt **undersøger Deres bryster** for ændringer såsom forhøjninger eller fordybninger i huden, ændringer i brystvorterne eller knuder, som kan ses eller føles
- Regelmæssigt får foretaget **brystscreening** (mammografi) og får taget en **celleskrabning fra livmoderhalsen** (smear-test)

Hvis De skal have **taget en blodprøve**, så fortæl lægen, at De tager Activelle, da østrogen kan påvirke visse prøveresultater.

**Hvis De skal have foretaget en operation**, så tal med lægen, da det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen 4 til 6 uger inden operationen, for at nedsætte risikoen for blodpropper. Deres læge vil fortælle Dem, hvornår De kan starte på behandlingen igen.

### Stop med at tage Activelle

Hvis der opstår nogle af følgende tilstande, skal De stoppe med at tage Activelle *low* og straks kontakte Deres læge:

- Hvis De får **migrænelignende hovedpine** for første gang
- Hvis De **bliver gul i øjnene eller huden** (gulsot) eller får andre leverproblemer

- Hvis Deres **blodtryk øges** under behandling med Activelle
- Hvis De bliver **gravid**
- Hvis De får **nogle af tilstandene**, som er anført i afsnit 2, ”*Det skal De vide, før De begynder at tage Activelle*”

### **Brug af anden medicin**

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Activelle:

- Medicin mod **epilepsi** (fx barbiturater, phenytoin og carbamazepin)
- Medicin mod **tuberkulose** (fx rifampicin, rifabutin)
- Medicin mod **HIV-infektion** (fx nevirapin, efavirenz, ritonavir og nelfinavir)
- Naturmedicin, som indeholder **perikum** (*Hypericum perforatum*).

Andre lægemidler, som kan øge effekten af Activelle:

- Medicin der indeholder et **ketokonazol** (et svampemiddel).

**Fortæl det altid til lægen eller apoteket**, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, naturlægemidler samt stærke vitaminer og mineraler.

### **Brug af Activelle sammen med mad og drikke**

Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad og drikke.

### **Graviditet og amning**

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Tag ikke Activelle, hvis De er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Activelle påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Activelle**

Activelle indeholder lactose. Kontakt lægen, før De tager Activelle, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. SÅDAN SKAL DE TAGE ACTIVELLE**

Tag altid Activelle nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

### **Tag 1 tablet dagligt fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag.**

Tag tabletten med et glas vand.

**Tag 1 tablet hver dag uden pause.** Når alle 28 tabletter i en kalenderpakning er taget, fortsættes behandlingen næste dag med en ny kalenderpakning.

Se ”BRUGERVEJLEDNING” til sidst i denne indlægsseddel for instruktion i brug af kalenderpakningen.

De kan **begynde behandlingen med Activelle** når som helst, men hvis De skifter fra et hormonprodukt, hvor De får menstruation, bør behandlingen starte umiddelbart efter menstruationen.

Deres læge vil ordinere så lav en dosis som muligt i den kortest mulige periode, som giver Dem symptomlindring. Tal med Deres læge, hvis Deres gener ikke er blevet mindre efter tre måneders behandling.



### **Hvis De har taget for mange Activelse tabletter**

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket for rådgivning, hvis De har taget flere Activelse tabletter, end der står i denne indlægsseddel, eller mere end lægen har foreskrevet, eller et barn ved et tilfælde har taget en Activelse tablet. Symptomer på overdosering kan være kvalme og opkastning.

### **Hvis De har glemt at tage Activelse**

Hvis De har glemt at tage en tablet på det sædvanlige tidspunkt, kan De tage den inden for de næste 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal De springe den glemte tablet over og fortsætte behandlingen som sædvanlig. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Hvis De glemmer at tage en tablet, kan det øge risikoen for gennembrudsblødning eller pletblødning, medmindre De har fået fjernet livmoderen.

### **Hvis De holder op med at tage Activelse**

Tal med lægen først, hvis De ønsker at stoppe behandling med Activelse. Lægen vil forklare virkningen af at stoppe hormonbehandlingen og diskutere andre behandlingsmuligheder med Dem.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

## **4. BIVIRKNINGER**

Activelse kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Blødning med Activelse**

Activelse giver ikke regelmæssige månedlige blødninger, men mange kvinder oplever en smule vaginal blødning eller pletblødning, når de starter tabletbehandlingen.

Hvis De oplever gennembrudsblødning eller pletblødning, er dette ikke usædvanligt specielt i løbet af de første få måneder af behandlingen med HRT.

Kontakt Deres læge snarest muligt:

- Hvis blødningen fortsætter udover de første få måneder
- Hvis blødningen starter, efter De har taget HRT et stykke tid
- Hvis blødningen fortsætter, efter De er stoppet med HRT behandlingen.

I forbindelse med den regelmæssige kontrol vil Deres læge eventuelt spørge Dem, om De har haft vaginalblødninger på grund af Activelse. Det kan derfor være en hjælp for Dem at notere i en kalender, hvis De har haft en blødning.

Hyppigheden af bivirkningerne som er angivet herunder, er defineret ud fra følgende betegnelser:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede)

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede)

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede)

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)

Ukendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelig data).

### **Meget almindelige bivirkninger**

- Vaginalblødning.

### **Almindelige bivirkninger**

- Svampeinfektion i skeden eller betændelse i vagina
- Øget vækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)

- Kvalme
- Mavesmerter
- Ryg- eller nakkesmerter
- Smerter i arme eller ben
- Hovedpine.

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

- Overfølsomhed (allergiske reaktioner)
- Depression eller forværring af depression
- Nervøsitet
- Svimmelhed
- Migræne (se ”*Stop med at tage Activelle*” i afsnit 2)
- Smerter eller ubehag i bryster
- Oppustet mave eller maveubehag
- Vægtstigning på grund af væskeophobning
- Hævelse i arme og ben (perifere ødemer)
- Krampe i benene
- Halsbrand (dyspepsi)
- Akne
- Hårtab
- Kløe eller nældefeber.

#### **Andre bivirkninger ved kombineret HRT**

Der er rapporteret følgende bivirkninger efter brug af lægemidler der indeholder østrogen/gestagen.

#### **Øget vækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)**

Hos kvinder med livmoder er der en øget risiko for vækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi). Behandling kun med østrogen i en længere behandlingsperiode øger også risikoen for kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer). Østrogenbehandling i kombination med gestagen, som f.eks. med Activelle, reducerer denne risiko markant.

#### **Brystkræft**

Alle kvinder har en risiko for at udvikle brystkræft, uanset om de tager HRT eller ej. Der er en mindre øget risiko for kvinder, som har taget HRT i mere end 5 år sammenlignet med kvinder i samme alder, som aldrig har taget HRT. Risikoen øges med behandlingsvarigheden, men vender tilbage til udgangspunktet inden for få (højst 5) års ophør. Risikoen synes at være større hos kvinder, der bruger østrogen i kombination med gestagen sammenlignet med produkter med østrogen alene.

For at man kan opdage eventuelle knuder i brystet så tidligt som muligt, er det vigtigt, at De undersøger Deres bryster regelmæssigt for ændringer, og at De diskuterer eventuelle ændringer med lægen. De bør også få foretaget regelmæssige helbredsundersøgelser herunder mammografi. Hvis De er bekymret over risikoen for at få brystkræft, bør De diskutere fordele og ulemper ved HRT med Deres læge.

#### **Blodpropper i dybtliggende vener**

Alle kvinder har en risiko for at få blodpropper, uanset om de tager HRT eller ej. HRT kan øge risikoen for blodpropper 2-3 gange i venerne. Sådanne blodpropper forekommer oftere i løbet af det første år man tager HRT og er ikke altid alvorlige, men kan kræve behandling.

Risikoen for at få en blodprop øges også:

- Hvis De er meget overvægtig
- Hvis De tidligere har haft en blodprop eller har haft problemer med blodproppdannelse, som skulle behandles medicinsk med f.eks. Warfarin
- Hvis De har en nær slægting, som har haft blodpropper
- Hvis De har haft en spontan abort

- Hvis De er sengeliggende i en længere periode på grund af operation, skade eller sygdom
- Hvis De har Systemisk Lupus Erythematosus (SLE, **en autoimmun bindevævssygdom der påvirker huden på hele kroppen, og som også kan påvirke flere organsystemer**).

**De er risiko for, at De har fået en blodprop**, hvis De får:

- Smertefuld hævelse i benet
- Pludselige brystmerter
- Åndedrætsbesvær.

**Kontakt Deres læge snarest muligt.** Stop behandlingen med HRT, indtil lægen siger, De kan starte igen.

### **Hjertesygdomme**

Hvis De tidligere har haft hjertekramper eller hjerteanfald, bør De tale med Deres læge om fordele og ulemper ved HRT.

Der er ingen bevis for, at HRT i menopausen har en gunstig indflydelse på risikoen for hjertesygdomme.

Resultater fra to store kliniske studier har vist, at kvinder, som anvendte en anden type østrogen/gestagen-kombination end Activelle, havde en let øget risiko for hjertesygdomme i det første behandlingsår.

Der findes kun begrænsede data for andre HRT-produkter fra studier, der har undersøgt effekten af risikoen for hjertesygdomme.

### **Slagtilfælde**

Risikoen for slagtilfælde forøges muligvis ved hormonbehandling.

Andre faktorer der også kan øge risikoen for slagtilfælde er:

- At blive ældre
- Forhøjet blodtryk
- Rygning
- Indtagelse af store mængder alkohol
- Uregelmæssige hjerteslag.

Hvis De får:

- Migræne-lignende hovedpine uden nogen kendt årsag med eller uden synsforstyrrelser.

**Kontakt Deres læge snarest muligt.** Stop behandlingen med HRT, indtil lægen siger, De kan starte igen.

### **Kræft i æggestokkene**

Resultater fra kliniske studier tyder på, at kvinder, der kun behandles med østrogen alene i mere end 5 år, og som har fået fjernet livmoderen, kan have en lidt større risiko for at udvikle kræft i æggestokkene. Det er usikkert, hvorvidt andre typer HRT-præparater ligeledes øger denne risiko.

### **Demens**

Der er ingen bevis for, at hormonbehandling forbedrer evnen til at huske, tænke, lære og vurdere (kognitiv funktion). Resultater fra et klinisk forsøg tyder på, at der er en øget risiko for tab af intellektuelle evner (demens) hos kvinder over 65 år, der har været i behandling med andre typer østrogen/gestagen-kombinationer end Activelle. Det vides ikke, hvorvidt disse resultater også gælder kvinder, som er under 65 år, når de starter behandlingen, eller kvinder der tager andre HRT-præparater.

### **Galdeblæresygdomme**

Der er rapporteret sygdomme i galdeblæren efter behandling med østrogen/gestagen.

### **Påvirkning af huden**

Brune pigmentpletter i ansigtet, rødme på huden herunder inflammation på hænder og ben (erythema multiforme), knuderosen – ømme, røde knuder, oftest på ben og arme (erythema nodosum) eller udslet som blå mærker.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. SÅDAN OPBEVARER DE ACTIVELLE**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Activelse efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar kalenderpakken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Activelle indeholder:**

- Aktive stoffer: Estradiol (som estradiol hemihydrat) og norethisteronacetat.  
Hver tablet indeholder: Estradiol 0,5 mg (som estradiol hemihydrat) og norethisteronacetat 0,1 mg.–
- Øvrige indholdsstoffer: Lactose monohydrat, majsstivelse, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, triacetin og talcum.

### **Activelles udseende og pakningstørrelse**

De filmovertrukne tabletter er hvide, runde med en diameter på 6 mm. Tabletterne er præget med NOVO 291 på den ene side og Novo Nordisk logoet (APIS-tyren) på den anden.

Pakningsstørrelser:

28 filmovertrukne tabletter

3 x 28 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

### **Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

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

Belgien - Activelse minor comprimés pelliculés

Bulgarien - Noviana™ филмирани таблетки  
Tjekkiet - Noviana potahované tablety  
Danmark - Activelse *low* filmovertrukne tabletter  
Estland - Activelse *low* 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett  
Finland - Activelse 0,5 mg/0,1 mg tabl.  
Frankrig - Activelse 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé  
Tyskland - Noviana  
Ungarn - Noviana filmtabletta  
Island - Activelse® *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets” filmuhúðaðar töflur  
Irland - Activelse *low* 0.5 mg/0.1 mg film-coated tablets  
Italien - Activelse® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite  
Letland - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes  
Litauen - Activelse 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės  
Luxemborg - Activelse minor comprimés pelliculés  
Holland - Activelse filmomhulde tabletten  
Norge - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert  
Portugal - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película"  
Rumænien - Noviana comprimata filmate  
Slovenien - Noviana™ filmsko obložene tablete  
Slovakiet - Noviana filmom obalené tablety  
Spanien - Activelse 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película  
Sverige - Activelse 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
Storbritannien - Noviana film-coated tablets

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

**Denne indlægsseddel blev senest revideret**

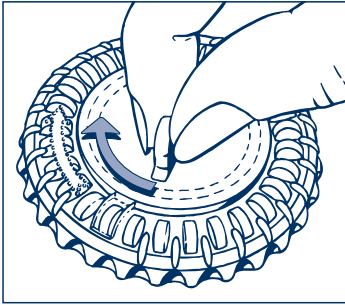
Yderligere information om Activelse er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

## BRUGERVEJLEDNING

### Instruktion i brugen af kalenderpakken

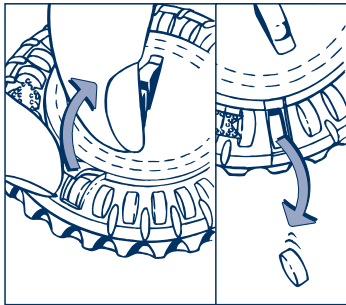
#### 1. Sådan sætter De ugedagsskiven

Drej midterskiven, således at ugedagen står ud for den lille plastikspids.



#### 2. Sådan tager De den første tablet ud

Knæk plastikspidsen af og vip den første tablet ud.



#### 3. Drej ugedagsskiven hver dag

Drej den gennemsigtige skive med uret i pilens retning frem til næste ugedag.

Vip næste tablet ud. Husk at De kun skal tage en tablet en gang om dagen.

*De kan først dreje den gennemsigtige skive, når De har fjernet tabletten i åbningen.*

