

ANHANG I

**LISTE DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG, ANTRAGSTELLER / INHABER DER
ZULASSUNG IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Zulassung</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Österreich	Noviana 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Belgien		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgien	Activele minor comprimés pelliculés	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Bulgarien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Еviana филмирани таблетки	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Tschechische Republik		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana potahované tablety	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Dänemark		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activele <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Estland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activele	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Finnland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activele 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Zulassung</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
		Dänemark				
Frankreich		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Frankreich	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Deutschland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Ungarn		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana filmtabletta	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Island		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmhúðaðar töflur	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Irland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activelle Tablets	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Italien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprime film- rivestite	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Lettland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol 0,5 mg als Estradiol- Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Zulassung</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activelle	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Luxemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgien	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Niederlande		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Niederlande	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Norwegen		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmbrasjert	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Dänemark	Activelle	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Rumänien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana comprimate filmate	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Slovakei		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Zulassung</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slovenien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Spanien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Schweden	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark		Activelle	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Vereinigtes Königreich	Noviana film-coated tablets	Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und 0,1 mg Norethisteronacetat	Filmtabletten	zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ACTIVELLE UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg ist ein Arzneimittel zur kontinuierlichen kombinierten Hormonersatztherapie (HRT), das 0,5 mg Estradiol (E2) und 0,1 mg Norethisteronacetat (NETA) enthält. Es ist für die einmal tägliche Verabreichung an postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus bestimmt. Es hat eine geringere Stärke mit einem niedrigeren Östrogen-Gestagen-Verhältnis als das derzeit zugelassene Activelle, welches 1 mg E2 und 0,5 mg NETA enthält.

Das Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG wurde am 3. März 2008 beim CHMP beantragt, weil Deutschland und Frankreich den Antrag als nicht akzeptabel betrachteten. Beide hielten die endometriale Sicherheit von Activelle 0,5 mg/0,1 mg gemäß dem CHMP-Leitfaden für HRT-Präparate (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1) nicht für hinlänglich nachgewiesen. Am 19. März 2008 wurde eine Fragenliste zu den strittigen Punkten dieses Verfahrens verabschiedet. Die beiden folgenden Fragen wurden diskutiert:

Endometriale Sicherheit

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die endometriale Sicherheit von Activelle 0,5 mg/0,1 mg aus folgenden Gründen nachzuweisen:

- Die endometrialen Sicherheitsdaten entsprechen nicht dem europäischen Leitfaden zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Hormonersatztherapie von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1).
- Die endometrialen Sicherheitsdaten wurden von einer anderen Kombination mit 1,0 mg Estradiol und 0,1 mg Norethisteronacetat (NETA) extrapoliert. In dieser Studie war die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls der Inzidenz der Endometriumhyperplasie höher als 2 % und wird deshalb als nicht akzeptabel betrachtet.
- Die endometriale Sicherheit der Kombination von Östrogen und Gestagen in dem neuen Verhältnis von 0,5 mg/0,1 mg kann nicht von der bereits zugelassenen Stärke von Activelle mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg NETA extrapoliert werden. In der bereits zugelassenen Stärke von Activelle beträgt das Verhältnis zwischen NETA und E2 1:2, während es bei der neuen Stärke von Activelle 1:5 beträgt.

Zusammenfassung des CHMP-Gutachtens

Activelle 0,5 mg/0,1 mg ist ein Präparat zur kontinuierlichen kombinierten HRT, das die Hälfte der Dosis von Estradiol (E2) und ein Fünftel der Dosis von Norethisteronacetat (NETA) der bekannten Fixkombination Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg) enthält. Dies bedeutet, dass die Dosen von E2 und NETA um 50 % bzw. 80 % niedriger sind. Daher enthält dieses neue Arzneimittel ein bekanntes Gestagen in einer niedrigeren Dosis als die bekannte, in Verkehr befindliche Dosis, und ein neues Östrogen-Gestagen-Verhältnis (1:5 anstelle von 1:2).

Gemäß dem Leitfaden zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Hormonersatztherapie von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1) muss die endometriale Sicherheit vor der Zulassung eindeutig nachgewiesen werden. Gemäß dem Leitfaden sind „für eine neue Kombination von Östrogen/Gestagen (z. B. neues Verabreichungsschema oder neue Stärke) oder ein neues Gestagen in einer Fixkombination endometriale Daten erforderlich, es sei denn, es handelt sich um ein bekanntes Gestagen mit derselben Art der Verabreichung und derselben Gestagendosis wie in einer bekannten Fixkombination mit Östrogen, bei dem die Daten zur endometrialen Sicherheit von der Fixkombination extrapoliert werden können, falls die Exposition gegenüber dem Östrogen ähnlich oder niedriger ist.“

Gemäß dieser Empfehlung reichte der Antragsteller Daten einer Studie (KLIM/PD/7/USA) ein, in der die endometriale Sicherheit der Kombination von 1 mg E2 und 0,1 mg NETA untersucht wurde. Einige Mitglieder des CHMP wiesen jedoch darauf hin, dass diese Studie die endometriale Sicherheit

der Kombination von 1 mg E2 und 0,1 mg NETA nicht belegt, weil die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls der beobachteten Häufigkeit einer Endometriumhyperplasie 2,90 % betrug und somit die akzeptable Grenze von 2 % überschritt.

- Gepoolte Daten von mehreren vor kurzem zugelassenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen für die sequenzielle und kontinuierliche HRT in Europa zeigen, dass die Inzidenz der Hyperplasie oder ernsterer endometrialer Endpunkte während des ersten Behandlungsjahres etwa 0,26 % betrug und damit deutlich unter der in der Studie KLIM/PD/7/USA beobachteten Hyperplasie-Inzidenz von 0,8 % liegt. Eine neue Kombination sollte keine höhere Häufigkeit der Hyperplasie als die vor kurzem zugelassenen Kombinationen verursachen.
- Der Anteil des proliferativen Endometriums (71 %) war höher, wohingegen der Anteil an atrophischem Endometrium niedriger (19 %) war, als für eine kontinuierliche Kombination zu erwarten ist. Darüber hinaus wurde eine Endometriumprobe einer Frau, welche die Kombination mit E2 1 mg/NETA 0,1 mg erhielt, als „ungeordnet proliferativ“ beurteilt. Gemäß den europäischen Leitlinien sollten die Endometriumbiopsien nach standardisierten Kriterien in die allgemeinen Kategorien atrophisch, proliferativ, sekretorisch, Hyperplasie ohne Atypie, Hyperplasie mit Atypie, Krebs und sonstige eingeteilt werden. Die in der Studie KLIM/PD/7/USA verwendete Kategorie „ungeordnet proliferativ“ ist nicht klar definiert und nicht allgemein anerkannt. Sie entspricht einem anormalen Endometrium, dessen Unterscheidung von der Hyperplasie nicht ganz klar ist.
- Zur Berechnung der Inzidenzrate der Endometriumhyperplasie und des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls sollte, falls durch die Biopsie zu wenig Gewebe gewonnen wurde und die Endometriumdicke ≥ 5 mm beträgt, die Biopsie wiederholt oder die betreffende Patientin aus der Berechnung ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie war bei 7 Proben das Gewebe unzureichend und die Endometriumdicke betrug >4 mm (der Grenzwert für die Endometriumdicke betrug 4 mm). Daher hätten diese 7 Proben aus der endgültigen Berechnung ausgeschlossen werden müssen.

Unter Berücksichtigung der oben dargelegten Punkte waren einige Mitglieder des CHMP der Ansicht, dass die endometriale Sicherheit von Activelle 0,5 mg/0,1 mg durch die Studie KLIM/PD/7/USA nicht belegt werden könne.

Die Mehrheit der CHMP-Mitglieder billigte jedoch den Ansatz des Antragstellers/Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, eine sehr niedrig dosierte Alternative für die kombinierte kontinuierliche HRT bereitzustellen. Aufgrund von Studien, die negative Auswirkungen der kombinierten HRT auf das Risiko für Brustkrebs und kardiovaskuläre Komplikationen belegen, gilt die allgemeine Empfehlung für die HRT, dass nur Frauen mit schweren Symptomen, die ihre Lebensqualität beeinträchtigen, behandelt werden sollten.

Der CHMP war mehrheitlich der Ansicht, dass der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausreichend begründet hatte, warum keine Endometriumbiopsie-Studie mit der genauen Dosis von Activelle 0,5 mg/0,1 mg durchgeführt wurde. Auf der Grundlage einiger weiterer Studien mit verschiedenen Dosen von 1) unopponierten, reinen Östrogenen, 2) sequenziellen Östrogen-Gestagen-Kombinationen und 3) kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombinationen hielt der CHMP es für vertretbar und wissenschaftlich akzeptabel, zu extrapolieren, dass diese niedrig dosierte kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Kombination zu einer erheblich niedrigeren Rate der Endometriumhyperplasie als bei einer Kombination mit der doppelten Östrogendosis führen würde.

In einer systematischen Übersicht von 30 randomisierten kontrollierten Studien war eine reine mittelhoch oder hoch dosierte Östrogen-therapie im Vergleich zu einem Placebo mit einer signifikanten Zunahme der Raten von Endometriumhyperplasien verbunden, wobei die Raten bei längerer Behandlungsdauer anstiegen (Lethaby et al., Cochrane database of systematic reviews 2004;3). In dieser Übersichtsarbeit verringerte die Zugabe von Gestagen als kontinuierliche Therapie bei längerer Behandlungsdauer das Risiko für eine Endometriumhyperplasie wirksamer als eine sequenzielle Therapie. Verglichen mit der sequenziellen, einmal monatlichen Gabe eines Gestagens zeigte sich eine

höhere Inzidenz von Hyperplasien, wenn das Gestagen alle drei Monate verabreicht wurde. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Rate der Endometriumhyperplasie bei kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Vergleich zu Placebo nach 12 und 24 Monaten. Diese systematische Übersicht untermauert daher, dass eine kontinuierliche kombinierte niedrig dosierte Therapie wie mit Activelle 0,5 mg/0,1 mg einen ausreichenden Endometriumschutz bietet.

Zusätzliche Daten zu den Wirkungen von kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten auf die Endometriumhyperplasie.

Der Antragsteller wurde aufgefordert, zusätzliche Daten aus klinischen Studien und Beobachtungsstudien vorzulegen, die für die Wirkungen von kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten auf die Endometriumhyperplasie oder Endometriumkrebs von Belang sind.

Zusammenfassung des CHMP-Gutachtens

Der CHMP stellte fest, dass der Antragsteller die folgenden Argumente für die endometriale Sicherheit von Activelle 0,5 mg/0,1 mg vorgebracht hatte:

- a. die proliferative Wirkung von reinen, unopponierten Östrogenen auf das Endometrium ist dosisabhängig;
- b. diese proliferative Wirkung von reinen, unopponierten Östrogenen ist zeitabhängig, insbesondere bei hohen Östrogendosen;
- c. eine kontinuierliche kombinierte Therapie über einen langen Zeitraum ist protektiver als die sequenzielle Therapie in Bezug auf die Prävention von Endometriumhyperplasien oder Karzinomen.

a. Dosisabhängigkeit der proliferativen Wirkung von reinen, unopponierten Östrogenen

Die Dosisabhängigkeit der proliferativen Wirkung von reinen Östrogenen auf das Endometrium wurde durch Daten der Studie KLIM/PD/11/USA für E2 (0,5 mg und 1 mg) und von Pickar et al. für konjugierte equine Östrogene (CEE, 0,3 bis 0,625 mg) bestätigt.

- Studie KLIM/PD/11/USA:

Diese Studie konzentrierte sich auf die Prävention der Osteoporose, doch die endometriale Sicherheit von reinem E2 0,5 mg oder 1 mg für 2 Jahre wurde ebenfalls beurteilt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Stichprobengröße sehr klein war (22 bis 29 Frauen), und es werden keine 95 %-Konfidenzintervalle für die Inzidenz der Hyperplasie angegeben. Außerdem ist zu beachten, dass die Kontrolle der Endometriumdicke durch Beckenultraschall sogar bei 0,5 mg E2 eine signifikante Zunahme zeigte, was in der Placebogruppe nicht zu beobachten war. Daher könnten die Daten trotz der dosisabhängigen Zunahme der Inzidenz der Hyperplasie als nicht ausreichend angesehen werden, um endgültige Schlussfolgerungen bezüglich der endometrialen Sicherheit von E2 0,5 mg zu ziehen.

- Pickar J.H. et al.:

Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der endometrialen Sicherheit der 2-jährigen Behandlung mit niedrigen CEE-Dosen (0,3, 0,45 und 0,625 mg). Die Daten deuten auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen reinem CEE und dem Hyperplasierisiko hin. Wie bei der Studie KLIM/PD/11/USA könnte die Stichprobengröße als zu klein angesehen werden, um eine endgültige Schlussfolgerung über die endometriale Sicherheit zu ziehen.

Abschließend war sich der CHMP einig, dass die proliferative Wirkung von reinen Östrogenen auf das Endometrium von der Dosis der Östrogene abhängt. Einige CHMP-Mitglieder waren jedoch der Ansicht, dass auch dann, wenn die beobachtete Hyperplasie-Inzidenz mit der neuen Dosis E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg niedriger als unter der Kombination E2 1 mg/NETA 0,1 mg sein sollte, nicht eindeutig nachgewiesen ist, dass die Inzidenz unter der neuen Dosis in einem gemäß dem europäischen Leitfadens akzeptablen Bereich liegt.

b. Zeitabhängigkeit der proliferativen Wirkung von reinen, unopponierten Östrogenen

Es ist gut belegt, dass die Anwendung reiner Östrogene bei Frauen mit intaktem Uterus mit einer mit zunehmender Dauer der Behandlung allmählich steigenden Inzidenz der Hyperplasie verbunden ist. Einige Mitglieder des CHMP waren jedoch der Ansicht, dass die vorgelegten Daten nicht ausreichen, um zu belegen, dass dies bei 0,5 mg E2 nicht der Fall ist. Die Stichprobengröße der Studie KLIM/PD/11/USA könnte als zu klein betrachtet werden, um selbst für die 2-jährige Behandlung endgültige Schlussfolgerungen über die endometriale Sicherheit von E2 0,5 mg zu ziehen. In der Studie von Pickar J.H. et al. war der Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und der Inzidenz der Hyperplasie auch bei der niedrigen Dosis von 0,3 mg CEE zu beobachten.

c. Kontinuierliche kombinierte Therapie versus sequenzielle Therapie bei der Prävention der Endometriumhyperplasie oder von Karzinomen

Die Cochrane-Übersicht (Lethaby et al., 2004) und die Analyse der verfügbaren Beobachtungsdaten (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) legen nahe, dass die Zugabe von Gestagen für mindestens 12 Tage während jedes Zyklus die durch reine Östrogene verursachte erhöhte Inzidenz von Endometriumkrebs zwar nicht vollständig verhindert, jedoch verringert, und dass die kombinierte kontinuierliche HRT das Risiko für Endometriumkrebs nicht erhöht. Der CHMP wies jedoch darauf hin, dass die Stärke E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg nicht zu den untersuchten Stärken zählte. Die einzige Studie, in der die Dosis von 0,1 mg NETA untersucht wurde, war die Novo-Nordisk-Studie KLIM/PD/7/USA, die nach Ansicht einiger CHMP-Mitglieder nicht überzeugend war. Deshalb könnten die Daten der höheren Dosis von NETA oder anderer Gestagene nicht auf die NETA-Dosis von 0,1 mg extrapoliert werden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Argumente war die Mehrheit der CHMP-Mitglieder der Ansicht, dass die vorgelegten Daten die Bedeutung verschiedener Arten von Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien für den Zusammenhang mit dem Endometriumkrebsrisiko belegen. Diese Daten stützen zusammen mit Daten über die Wirkungen auf die Endometriumhyperplasie überzeugend die Annahme, dass eine kontinuierliche kombinierte Therapie das Endometrium sowohl vor Hyperplasie als auch vor Neoplasie schützt, wobei diese schützende Wirkung sowohl relativ als auch absolut zu sein scheint (d. h. zu einem niedrigeren Risiko als bei unbehandelten Frauen führt) und mit zunehmender Dauer der Einnahme stärker zu werden scheint. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den bekannten pharmakodynamischen Wirkungen der zusätzlichen Gabe von Gestagenen auf das Endometrium, z. B. der Herunterregulation von Östrogenrezeptoren (ER) sowie der Endometriumatrophie. Aufgrund all dieser Daten war die Mehrheit des CHMP der Ansicht, dass Activelle 0,5 mg Estradiol/0,1 mg NETA in Bezug auf die Endometriumhyperplasie und das Neoplasierisiko sicher ist und eine notwendige niedrig dosierte Alternative für die Hormonersatztherapie mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis darstellt.

BEGRÜNDUNG

In Erwägung folgender Gründe:

- die endometriale Sicherheit des Arzneimittels Activelle 0,5 mg Estradiol/0,1 mg NETA wird durch die eingereichten Daten hinreichend belegt;
- was die Häufigkeit der Endometriumhyperplasie betrifft, so deutet die Studie mit dem Präparat mit 1 mg Estradiol/0,1 mg NETA auf eine ausreichende schützende Wirkung hin, obwohl die obere Grenze des Konfidenzintervalls für die Hyperplasierate über der in der Leitlinie empfohlenen Grenze liegt;
- das Risiko für eine Hyperplasie ist mit Activelle 0,5 mg Estradiol/0,1 mg NETA niedriger als für das Präparat mit 1 mg Estradiol/0,1 mg NETA, da es die Hälfte der Dosis des handelsüblichen HRT-Präparates enthält;

- die Zugabe eines Gestagens für 12 Tage eines monatlichen Behandlungszyklus wird als ausreichend betrachtet, um das Endometrium vor einem erhöhten Risiko für eine Hyperplasie (und damit letztendlich Endometriumkrebs) zu schützen, und eine kontinuierliche Kombination bewirkt über längere Zeiträume einen zunehmenden Schutz;

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Activelle und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III dargelegt ist, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Activelle und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und Norethisteronacetat 0,1 mg.
Sonstiger Bestandteil: Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat 37,5 mg.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm. Die Tabletten tragen auf der einen Seite die Gravur „NOVO 291“ und auf der anderen den „APIS-Stier“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren Menopause länger als 1 Jahr zurückliegt.

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Activelle ist ein kontinuierlich kombiniertes Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) für nicht hysterektomierte Frauen. Es sollte täglich eine Activelle Filmtablette, möglichst immer zur gleichen Tageszeit, ohne Unterbrechung eingenommen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Wechsel zu einem höher dosierten Kombinationspräparat, z. B. Activelle 1 mg/0,5 mg Filmtabletten, kann angezeigt sein, wenn nach dreimonatiger Behandlung keine ausreichende Besserung der Symptome erzielt werden kann.

Die Behandlung von Frauen mit Amenorrhoe ohne bisherige Hormonsubstitution oder von Frauen, die von einem anderen kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionspräparat zu Activelle wechseln, kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden. Bei Frauen, die zuvor mit einem sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat behandelt wurden, sollte die Behandlung sofort nach Beendigung der Abbruchblutung begonnen werden.

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, muss diese so bald wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchs- oder Schmierblutungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankung, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung der postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens einmal jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an dieser Anamnese sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem Pflegepersonal mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Activelle auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße

- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3) sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen

Endometriumhyperplasie

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger Estrogenmonotherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Bei nicht hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative (WHI)-Studie (im Folgenden WHI-Kombi-Studie) und in epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), wurde bei Frauen, die im Rahmen einer HRT über mehrere Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon eingenommen hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Für alle HRT-Varianten zeigt sich ein erhöhtes Risiko innerhalb weniger Anwendungsjahre, das mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt, aber innerhalb weniger (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückkehrt.

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder Estradiol (E2) größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des HRT-Regimes (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

In der WHI-Kombi-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus konjugierten equinen Estrogenen (CEE), kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat (MPA), zu Brusttumoren, die etwas größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten als unter Placebo.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, kann zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie führen, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebs-Diagnostik auswirken kann.

Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) sowie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden.

Bis eine gründliche Einschätzung der Risikofaktoren für eine Thromboseentstehung erfolgt ist bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patientinnen, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominellen oder orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Diese Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhaftes Schwellen eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat (MPA). Zwei große klinische Studien (WHI-Kombi-Studie und HERS [= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur wenige Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, in denen die Wirkung auf die kardiovaskuläre

Morbidität oder Mortalität untersucht wurde. Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch für andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

Schlaganfall

In einer großen, randomisierten, klinischen Studie (WHI-Kombi-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat (MPA) gefunden. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Frauen, die keine Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Bei 1.000 Frauen, die konjugierte Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50 - 59 Jahren 0 bis 3 (bester Schätzer = 1) und im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzer = 4). Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist.

Ovarialkarzinom

Eine Langzeitanwendung (mindestens 5 - 10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob die Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie demgegenüber ein anderes Risiko mit sich bringt.

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von ActiVelle ansteigen werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder einer Estrogen/Gestagen-kombinierten Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des protein-gebundenen Jod (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das Kortikoid-bindende Globulin (CBG) und das Geschlechtshormon-bindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Kombi-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten HRT bestehend aus CEE und MPA nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte gelten.

Activelle Filmtabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Activelle nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450 Enzyme, induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Estrogen- und Gestagenmetabolismus induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Wirkstoffe, die die Aktivität von hepatischen mikrosomalen metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von Activelle erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Activelle ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls eine Schwangerschaft während der Einnahme von Activelle eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fötus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Föten berichtet.

Die meisten epidemiologischen Studien, die zur Zeit hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Activelle ist während der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten erwähnten Nebenwirkungen in der klinischen Studie mit Activelle waren Vaginalblutungen. 11 % der Frauen in Monat 1, 15 % der Frauen in Monat 4 und 11 % der Frauen am Ende der 6-monatigen Studie haben über Blutungen oder Schmierblutungen berichtet. Alle Nebenwirkungen, die bei mit Activelle behandelten Patienten mit einer höheren Häufigkeit als bei mit Placebo behandelten Patienten auftraten und die möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben:

Organsystem	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100; <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000; <1/100	Selten ≥1/10.000; <1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale Mykosen, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression oder Verschlechterung von Depression Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Migräne Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Übelkeit	Abdominelles Spannungsgefühl Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus oder Urtikaria Alopezie Akne	

Organsystem	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100; <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000; <1/100	Selten ≥1/10.000; <1/1.000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen Nackenschmerzen Gliederschmerzen	Krämpfe in den Beinen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Hämorrhagie	Verdickung des Endometriums Vulvovaginale Mykosen	Brustschmerzen Brustspannen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Periphere Ödeme	

Brustkrebs:

Laut zahlreicher epidemiologischer Studien und einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, der WHI-Kombi-Studie, steigt bei Frauen, die eine HRT anwenden oder vor kurzem angewendet haben, das Brustkrebsrisiko insgesamt mit zunehmender Dauer der HRT an.

Für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten sind die Schätzungen für das relative Risiko (RR) aus einer Re-Analyse von Originaldaten aus 51 epidemiologischen Studien (bei denen in > 80 % die HRT mit Estrogen-Monopräparaten durchgeführt wurde) und aus der epidemiologischen Million Women Study (MWS) mit 1,35 (95 % KI: 1,21 – 1,49) bzw. 1,30 (95 % KI: 1,21 – 1,40) ähnlich.

Für eine kombinierte HRT aus Estrogen plus Gestagen wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein höheres Gesamtrisiko für Brustkrebs als mit Estrogen allein ermittelt.

In der MWS wurde berichtet, dass, verglichen mit Frauen, die nie eine HRT erhalten hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur HRT mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden war (RR = 2,00, 95 % KI: 1,88 – 2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30, 95 % KI: 1,21 – 1,40) oder die Verwendung von Tibolon (RR = 1,45, 95 % KI: 1,25 - 1,68).

In der WHI-Kombi-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95 % KI: 1,01 – 1,54) nach 5,6-jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben.

Die absoluten Risiken, berechnet auf der Grundlage der MWS- und WHI-Kombi-Studie, sind *nachfolgend* dargestellt:

In der MWS wurde, basierend auf der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industrieländern, geschätzt, dass:

- bei ca. 32 von 1.000 Frauen, die keine HRT erhalten, zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs diagnostiziert wird.
- unter 1.000 Frauen, die aktuell oder in jüngster Vergangenheit eine HRT erhalten haben, sich folgende Anzahl zusätzlicher Fälle im entsprechenden Zeitraum ergibt:
 - Für Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie:
 - zwischen 0 und 3 (bester Schätzer = 1,5) bei 5-jähriger Anwendung
 - zwischen 3 und 7 (bester Schätzer = 5) bei 10-jähriger Anwendung.
 - Für Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT:
 - zwischen 5 und 7 (bester Schätzer = 6) bei 5-jähriger Anwendung
 - zwischen 18 und 20 (bester Schätzer = 19) bei 10-jähriger Anwendung.

Nach Schätzung der WHI-Studie treten aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) nach 5,6-jähriger Beobachtungszeit von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre auf.

Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass:

- unter 1.000 Frauen in der Placebogruppe
 - ca. 16 Fälle von invasivem Brustkrebs in 5 Jahren diagnostiziert werden.
- unter 1.000 Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) erhalten hatten, die Zahl der zusätzlichen Fälle
 - zwischen 0 und 9 (bester Schätzer = 4) bei 5-jähriger Anwendung liegt.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle bei Frauen, die eine HRT erhalten, ist im Wesentlichen ähnlich wie bei allen Frauen, die eine HRT beginnen, unabhängig vom Alter bei Beginn der HRT (zwischen 45 und 65 Jahren) (siehe Abschnitt 4.4).

Endometriumkarzinom:

Bei Frauen mit intaktem Uterus steigt das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms mit zunehmender Dauer einer Estrogen-Monotherapie an. Nach den Daten aus epidemiologischen Studien besagt die beste Risikoschätzung, dass bei 5 von 1.000 Frauen, die keine HRT erhalten, zwischen 50. und 65. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und Estrogendosis erhöht sich dieser Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nichtanwenderinnen. Durch die Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie reduziert sich dieses Risiko deutlich.

Erfahrung nach Markteinführung:

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von ActiVelle 1 mg/0,5 mg. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig: (< 1/10.000 Patientinnenjahre). Die Erfahrung nach Markteinführung zeigt, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden, insbesondere bei trivialen und gut bekannten Nebenwirkungen. Bei den angegebenen Häufigkeiten ist dies zu berücksichtigen.

- Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, reduzierte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Gefäßerkrankungen: Verschlimmerung einer Hypertonie

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhoe, Hautausschlag, Quincke-Ödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- allgemeine Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in der Literatur im Zusammenhang mit der Estrogen/Gestagen-Behandlung genannt:

- Estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom
- Venöse Thromboembolie, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen (Weiterführende Informationen im Abschnitt 4.3 und 4.4.)
- Myokardinfarkt und Schlaganfall
- Gallenblasenerkrankung
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz (weiterführende Informationen siehe Abschnitt 4.4)

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.
ATC-Code: G03FA01

Estrogen und Gestagen zur kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie (HRT).

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Norethisteronacetat: Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich, eliminiert es jedoch nicht völlig.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird in den ersten Wochen der Behandlung erreicht. Bei Erreichen der Woche 3 war die Abnahme der durchschnittlichen Anzahl der moderaten bis schweren Hitzewallungen in der Behandlungsgruppe mit 0,5 mg Estradiol im Vergleich zu der Placebo-Gruppe statistisch signifikant ($p \leq 0,001$). Diese Reduktion hielt bis zum Abschluss der Studie in Woche 24 an.

Activelle ist ein kontinuierlich kombiniertes Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT), welches 17β -Estradiol und Norethisteronacetat enthält, mit der Intention, die regelmäßigen Abbruchblutungen, die mit zyklischer oder sequenzieller Hormonsubstitutionstherapie verbunden sind, zu vermeiden. Bei 89 % der Frauen im 6. Behandlungsmonat wurde eine Amenorrhoe (keine Blutungen oder Schmierblutungen) beobachtet. Blutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 11 bis 15 % der Frauen während der ersten 6 Behandlungsmonate auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das 17β -Estradiol wird nach oraler Verabreichung von Activelle aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, unterliegt in der Leber und anderen Intestinalorganen einem First-pass-Metabolismus und erreicht innerhalb von 5 – 8 Stunden eine maximale Plasmakonzentration. Nach Verabreichung von 2 Tabletten Activelle betrug die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration 24 pg/ml (CV 38 %). Die Plasmahalbwertszeit von 17β -Estradiol beträgt etwa 15 Stunden. Im Blutkreislauf ist es an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, während nur ca. 1-2 % frei zirkuliert. Die Metabolisierung von 17β -Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden wenig aktive oder inaktive Metaboliten einschließlich Estron, Katecholestrogene und verschiedene Estrogensulfate und Glukuronide gebildet. Konjugierte Estrogene werden über die Galle ausgeschieden, hydrolysiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Nach oraler Verabreichung einer Activelle Filmtablette wird Norethisteronacetat (NETA) schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt. Es unterliegt einem First-pass-Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen und erreicht (nach Verabreichung von 2 Tabletten Activelle) innerhalb von 0,5 – 1,5 Stunden eine maximale Plasmakonzentration von ca. 2,4 ng/ml (CV 41 %). Die terminale Plasmahalbwertszeit von NET beträgt etwa 9-11 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und an Albumin (61 %) gebunden. Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5α -Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfat- oder Glukuronidkonjugate ausgeschieden werden.

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird nicht durch Norethisteronacetat beeinflusst.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist niedrig. Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Tierarten sowie zwischen Tieren und Menschen sind präklinische Daten für die Einschätzung der Wirkung auf Menschen nur von begrenztem Wert. In Tierstudien zeigten sich embryothale Wirkungen von Estradiol bzw. Estradiolvalerat schon bei relativ niedrigen Dosen; es wurden Mißbildungen des Urogenitaltraktes sowie die Verweiblichung männlicher Feten beobachtet. Wie andere Gestagene verursacht Norethisteron bei Ratten und Affen eine Vermännlichung weiblicher Feten. Bei hohen Dosen von Norethisteron wurden embryothale Wirkungen beobachtet. Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential basieren, lassen kein besonderes Risiko beim Menschen erkennen, das über das in den anderen Abschnitten der Fachinformation diskutierte hinausgeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose
Talkum
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Triacetin
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 28 Filmtabletten oder 3 x 28 Filmtabletten in Kalenderpackungen.

Die Kalenderpackung mit 28 Filmtabletten besteht aus den folgenden 3 Teilen:

- Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen
- ringförmiger Tablettenhalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem nicht-transparentem Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[*ist national auszufüllen*]>

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<[*ist national auszufüllen*]>

10. STAND DER INFORMATION

<[*ist national auszufüllen*]>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Activelle und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Estradiol/Norethisteronacetat

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält:
Estradiol 0,5 mg als Estradiol-Hemihydrat und
0,1 mg Norethisteronacetat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Activelle enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
3 x 28 Filmtabletten

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DISPENSER ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Activele und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Estradiol/Norethisteronacetat
zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

28 Filmtabletten

6. WEITERE ANGABEN

7. HERSTELLER

Novo Nordisk A/S

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Activelle und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten [siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Estradiol/Norethisteronacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Activelle und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Activelle beachten?
3. Wie ist Activelle einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Activelle aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ACTIVELLE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Activelle gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie (HRT), der sogenannten kontinuierlich kombinierten HRT und wird ohne Einnahmepause jeden Tag eingenommen.

Activelle wird verschrieben zur Linderung unangenehmer Beschwerden wie Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche und Scheidentrockenheit, welche auftreten, wenn die Estrogenspiegel sinken und die Periode ausbleibt (Menopause).

Activelle wird bei Frauen angewendet, die noch ihre Gebärmutter haben und deren Menopause (letzte Periodenblutung) länger als 1 Jahr zurückliegt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ACTIVELLE BEACHTEN?

Activelle darf nicht eingenommen werden,

wenn eine der folgenden Situationen auf Sie zutrifft. **Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.** Beginnen Sie keine Therapie mit Activelle:

- wenn Sie **allergisch** (überempfindlich) auf Estradiol, Norethisteronacetat oder einen der sonstigen Bestandteile von Activelle reagieren (siehe Liste in Abschnitt 6, "*Weitere Informationen*")
- wenn Sie **Brustkrebs** haben, in der Vergangenheit hatten oder ein solcher Verdacht besteht

- wenn Sie **Krebs der Gebärmutter Schleimhaut** (Endometriumkarzinom) haben oder ein Verdacht auf einen solchen estrogenabhängigen Krebs besteht
- bei **Blutungen aus der Scheide**, deren Ursache vom Arzt nicht geklärt ist
- bei unbehandelter übermäßiger **Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut** (Endometriumhyperplasie)
- wenn Sie eine **thromboembolische Erkrankungen** haben (z. B. Blutgerinnselbildung in den tiefen Venen oder Lungenembolie) oder bereits eine thromboembolische Erkrankung hatten, deren Ursache nicht eindeutig geklärt ist, z. B. in Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff oder einer Schwangerschaft
- bei erst kurze Zeit zurückliegendem **Herzinfarkt, Schlaganfall** oder **Angina pectoris**
- bei akuter **Lebererkrankung** oder zurückliegenden Lebererkrankungen, solange sich wichtige Leberwerte nicht normalisiert haben
- bei **Porphyrie** (Stoffwechselerkrankung der Leber)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Activelle ist erforderlich,

wenn Sie an eine folgenden Erkrankungen haben oder hatten. **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.** Dieser wird Ihre Behandlung dann besonders engmaschig überwachen. In seltenen Fällen können diese Erkrankungen während der Behandlung mit Activelle wieder auftreten oder sich verschlimmern:

- wenn Sie eine **Erkrankung der Gebärmutter Schleimhaut** haben, wie z. B. ein Myom (gutartiger Tumor in der Muskelschicht der Gebärmutter), eine Endometriose (Ansiedlung von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter) oder eine Endometriumhyperplasie (übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut) bei Ihnen aufgetreten ist
- bei in der **Vergangenheit aufgetretenen Blutgerinnseln** (Thrombose) oder bei Ihnen Risikofaktoren für die Bildung von Blutgerinnseln vorhanden sind (eine Liste dieser Risikofaktoren und Symptome finden Sie in Abschnitt 4, *„Weitere Nebenwirkungen einer kombinierten HRT“*)
- wenn **einer Ihrer Blutsverwandten Brustkrebs** oder andere estrogenabhängige Krebserkrankungen gehabt hat (Endometriumkarzinom)
- bei **Bluthochdruck**
- wenn Sie an einer **Lebererkrankung** wie z. B. einem Leberadenom (gutartiger Tumor) leiden
- bei **Erkrankungen der Nieren** oder **des Herzens**
- bei **Diabetes** oder **Gallenstein-Leiden**
- bei **Epilepsie** oder **Asthma**
- bei **Migräne** oder **schweren Kopfschmerzen**
- bei **Schmetterlingsflechte (auch systemischer Lupus erythematodes oder SLE genannt, eine Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die viele Organsysteme betreffen kann)**
- bei **erhöhten Blutfettwerten** (Hypertriglyceridämie)
- bei **Otosklerose** (Schwerhörigkeit, tritt manchmal in Verbindung mit einer Schwangerschaft auf).

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn der Einnahme von Activelle wird Sie Ihr Arzt über die Nutzen und Risiken der Behandlung informieren (siehe auch Abschnitt 4, *„Weitere Nebenwirkungen der kombinierten HRT“*). Ihr Arzt wird sowohl vor Beginn als auch während der Behandlung regelmäßig beurteilen, ob Activelle für Ihre Behandlung geeignet ist.

Ihr Arzt wird Ihnen erläutern, wie oft regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei Ihnen durchgeführt werden sollten. Er wird dabei Ihren allgemeinen Gesundheitszustand berücksichtigen.

Wenn Sie nahe Blutsverwandte haben (Mutter, Schwester, Großmutter mütterlicher- oder väterlicherseits), die an schweren Erkrankungen wie z. B. thrombotischen Erkrankungen oder Brustkrebs gelitten haben, könnte auch Ihr eigenes Risiko erhöht sein. Daher müssen Sie Ihren Arzt immer informieren, sobald einer Ihrer nahen Blutsverwandten an schweren Erkrankungen leidet. Dies gilt auch, wenn Sie Veränderungen an Ihren Brüsten feststellen.

Genauso wichtig wie die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen durch Ihren Arzt ist es, dass Sie

- **Ihre Brüste regelmäßig auf jegliche Veränderungen hin untersuchen**, wie z. B. Vertiefungen in der Haut, Veränderungen der Brustwarzen sowie Knoten, die Sie sehen oder ertasten können
- regelmäßig **Brustuntersuchungen** (Mammographie) sowie **Abstriche** vom Gebärmutterhals durchführen lassen.

Wenn bei Ihnen eine **Blutuntersuchung** durchgeführt werden soll, sagen Sie Ihrem Arzt, dass Sie Activelle einnehmen, da Estrogen die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinträchtigen kann.

Wenn bei Ihnen ein chirurgischer Eingriff geplant ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Es kann erforderlich sein, dass Sie die Einnahme dieser Tabletten 4 bis 6 Wochen vor der Operation unterbrechen, um das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln zu reduzieren. Ihr Arzt wird Sie informieren, wann Sie die Behandlung fortsetzen können.

Beenden Sie die Einnahme von Activelle

Wenn eine der folgenden Situationen bei Ihnen eintritt, unterbrechen Sie die Einnahme von Activelle und kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- wenn Sie zum ersten Mal **migräneartige Kopfschmerzen** bekommen
- wenn sich **Ihre Haut oder Ihre Augen gelblich verfärben** (*Ikterus*) oder andere Lebererkrankungen auftreten
- wenn Ihr **Blutdruck** während der Einnahme von Activelle **ansteigt**
- wenn Sie **schwanger werden**
- wenn eine der in **Abschnitt 2, "Activelle darf nicht eingenommen werden"**, erwähnten **Situationen** eintritt

Bei Einnahme von Activelle mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel können die Wirkung von Activelle abschwächen:

- Arzneimittel zur Behandlung der **Epilepsie** (z. B. Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Tuberkulose** (z. B. Rifampicin und Rifabutin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektionen** (z. B. Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir und Nelfinavir)
- pflanzliche Zubereitungen, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Andere Arzneimittel können die Wirkung von Activelle verstärken:

- Arzneimittel, die Ketoconazol (ein Antipilzmittel) enthalten.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel oder Naturprodukte handelt.

Bei Einnahme von Activelle zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Activelle Filmtabletten können zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken, aber auch unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Activelle darf weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit eingenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Activelle hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Activelle:

Activelle enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Activelle daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST ACTIVELLE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Activelle immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie einmal täglich eine Tablette ein, jeweils etwa zur gleichen Tageszeit.

Nehmen Sie die Tablette mit einem Glas Wasser ein.

Nehmen Sie ohne Unterbrechung jeden Tag eine Tablette ein. Nachdem Sie alle 28 Filmtabletten einer Kalenderpackung eingenommen haben, wird die Behandlung mit der nächsten Kalenderpackung fortgesetzt.

Für Anweisungen zur Handhabung der Kalenderpackung siehe Abschnitt "HINWEISE ZUR HANDHABUNG" am Ende der Packungsbeilage.

Sie können an jedem beliebigen Tag die **Behandlung mit Activelle beginnen**. Wenn Sie jedoch von einer Hormonersatztherapie, bei der Sie monatliche Blutungen haben, wechseln, sollten Sie die Behandlung sofort nach Beendigung der Blutung beginnen.

Ihr Arzt wird Ihnen die niedrigste wirksame Dosis verordnen und die Behandlung so kurz wie möglich halten. Wenn sich Ihre Symptome durch die Behandlung nach dreimonatiger Tabletteneinnahme nicht gebessert haben, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Wenn Sie eine größere Menge von Activelle eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Activelle eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn z. B. ein Kind versehentlich Activelle eingenommen hat, wenden Sie sich zur Abschätzung des Risikos und zur Beratung an Ihren Arzt oder ein Krankenhaus. Eine Überdosis von Activelle kann zu Unwohlsein und Erbrechen führen.

Wenn Sie die Einnahme von Activelle vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Tablette zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie sie innerhalb der nächsten 12 Stunden ein. Wenn bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, setzen Sie die Behandlung wie gewohnt am nächsten Tag fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Das Vergessen der Einnahme einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen, es sei denn, Ihre Gebärmutter wurde entfernt.

Wenn Sie die Einnahme von Activelle abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Activelle abbrechen möchten, besprechen Sie diese Entscheidung mit Ihrem Arzt, damit dieser Ihnen die Auswirkungen des Abbruchs der Therapie erklärt und mit Ihnen andere Behandlungsmöglichkeiten bespricht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Activelle Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Blutungen während der Behandlung mit Activelle

Die Behandlung mit Activelle hat keine regelmäßigen Monatsblutungen zur Folge. Während des Beginns der Behandlung treten jedoch bei vielen Frauen leichte vaginale Blutungen oder Schmierblutungen auf.

Falls bei Ihnen Durchbruchs- oder Schmierblutungen auftreten, ist dies, besonders in den ersten paar Monaten der HRT, kein Grund zur Besorgnis.

Wenden Sie sich jedoch so bald wie möglich an Ihren Arzt,

- wenn die Blutungen über die ersten paar Behandlungsmonate hinaus andauern
- wenn nach einer Weile im Verlauf der Behandlung Blutungen auftreten
- wenn die Blutungen nach Beendigung der HRT andauern.

Ihr Arzt wird Sie bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen über Blutungen aus der Scheide während der Behandlung mit Activelle befragen. Es könnte daher hilfreich sein, jede Art von Blutungen in einem Tagebuch zu notieren.

Die Häufigkeitsangaben zu den unten angegebenen möglichen Nebenwirkungen basieren auf der folgenden Einteilung:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Anwenderinnen)

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwenderinnen)

Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Anwenderinnen)

Selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Anwenderinnen)

Sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Anwenderinnen)

Unbekannt (Häufigkeit kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden).

Sehr häufig auftretende Nebenwirkungen

- vaginale Blutungen.

Häufig auftretende Nebenwirkungen

- Pilzinfektion oder Entzündung in der Scheide
- übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Rücken- oder Nackenschmerzen
- Schmerzen in Armen oder Beinen
- Kopfschmerzen.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Depression oder Verschlimmerung einer bestehenden Depression
- Nervosität
- Schwindel
- Migräne (siehe „Beenden Sie die Einnahme von Activelle“ in Abschnitt 2)
- Brustschmerzen oder Brustspannen
- Bauchschmerzen, Völlegefühl oder Unwohlsein
- Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsansammlungen
- Anschwellen der Arme und Beine (periphere Ödeme)
- Krämpfe in den Beinen
- Sodbrennen (Dyspepsie)
- Akne

- Haarausfall
- Juckreiz oder Nesselsucht (Urtikaria).

Weitere Nebenwirkungen der kombinierten HRT

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen/Gestagen-Behandlung beobachtet:

Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebs der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)

Bei Frauen mit intakter Gebärmutter wurde festgestellt, dass das Risiko einer Endometriumhyperplasie (übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut) erhöht ist. Eine Estrogen-Monotherapie über einen längeren Zeitraum hinweg erhöht zudem das Risiko eines Krebses der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom). Die zusätzliche Gabe eines Gestagens, wie es in Activelle enthalten ist, reduziert dieses erhöhte Risiko deutlich.

Brustkrebs

Jede Frau ist dem Risiko ausgesetzt, an Brustkrebs zu erkranken, unabhängig davon, ob sie Arzneimittel zur Hormonersatztherapie (HRT) einnimmt oder nicht. Bei Frauen, die seit mehr als 5 Jahren eine Hormonersatztherapie durchführen, ist dieses Risiko, verglichen mit Frauen des gleichen Alters, die nie HRT-Präparate eingenommen haben, leicht erhöht. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Das Risiko einer Brustkrebserkrankung scheint im Vergleich zu einer Estrogen-Monotherapie höher zu sein, wenn Frauen ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem Estrogen und einem Gestagen, zur Hormonersatztherapie anwenden.

Um einen Tumor in der Brust so früh wie möglich erkennen zu können, ist es wichtig, dass Sie Ihre Brüste regelmäßig auf jegliche Veränderungen hin untersuchen und diese Veränderungen mit Ihrem Arzt besprechen. Lassen Sie außerdem regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchführen, einschließlich Mammographie. Wenn Sie bzgl. des Risikos einer Brustkrebserkrankung besorgt sind, müssen Sie mit Ihrem Arzt über Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie sprechen.

Blutgerinnsel in den tiefen Venen

Jede Frau ist dem Risiko der Bildung von Blutgerinnseln ausgesetzt, unabhängig davon, ob sie Arzneimittel zur Hormonersatztherapie (HRT) einnimmt oder nicht.

Eine HRT kann das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln in den tiefen Venen um den Faktor 2-3 erhöhen, besonders im ersten Behandlungsjahr.

Diese sind nicht immer schwerwiegender Natur, eine Behandlung kann jedoch erforderlich sein.

Das Risiko, dass sich bei Ihnen Blutgerinnsel bilden, ist erhöht,

- wenn Sie sehr übergewichtig sind
- wenn bei Ihnen bereits Blutgerinnsel aufgetreten sind oder Sie eine Störung der Blutgerinnung hatten, die den Einsatz von Arzneimitteln wie z. B. Warfarin erfordert hat
- wenn bei einem Ihrer Blutsverwandten Blutgerinnsel aufgetreten sind
- wenn Sie eine Fehlgeburt hatten
- bei längerer Bettlägerigkeit aufgrund von chirurgischen Eingriffen, Verletzung oder Krankheit
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE, eine **Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die viele Organsysteme betreffen kann**)

Es könnte bei Ihnen die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln bestehen, wenn bei Ihnen

Folgendes auftritt:

- schmerzhafte Schwellungen der Beine
- plötzlich auftretende Schmerzen im Brustkorb
- Atemnot.

Suchen Sie so bald wie möglich einen Arzt auf. Unterbrechen Sie die Hormonersatztherapie so lange, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie diese fortsetzen dürfen.

Herzerkrankungen

Wenn Sie jemals an Angina pectoris erkrankt waren oder einen Herzanfall erlitten haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt über Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie sprechen.

Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen in Bezug auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße durch die Anwendung von Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie in der Menopause.

Die Auswertung zweier klinischer Studien zeigte bei Frauen, die eine andere Estrogen/Gestagen-Kombination als die in ActiVelle anwendeten, im ersten Behandlungsjahr ein leicht erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße.

Daten aus Studien zu Auswirkungen anderer Arzneimittel zur Hormonersatztherapie auf das Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße liegen nur begrenzt vor.

Schlaganfall

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, kann leicht erhöht sein, wenn Sie Arzneimittel zur Hormonersatztherapie einnehmen.

Durch folgende Faktoren kann dieses Risiko ebenfalls ansteigen:

- fortgeschrittenes Alter
- Bluthochdruck
- Rauchen
- Konsum von zu viel Alkohol
- ein unregelmäßiger Herzschlag.

Wenn bei Ihnen nicht erklärbare migräneartige Kopfschmerzen, mit oder ohne Sehstörungen, auftreten, **suchen Sie so bald wie möglich einen Arzt auf**. Unterbrechen Sie die Hormonersatztherapie so lange, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie diese fortsetzen dürfen.

Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom)

Aus klinischen Studien liegen einige Hinweise darüber vor, dass die Anwendung von Estrogen-Monopräparaten über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren das Risiko von Eierstockkrebs bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde, erhöht. Ob andere Arzneimittel zur Hormonersatztherapie dieses Risiko gleichermaßen erhöhen, ist noch nicht bekannt.

Demenz

Es liegen keine Hinweise darüber vor, dass eine Hormonersatztherapie das Erinnerungsvermögen, die Lernfähigkeit sowie die kognitiven Fähigkeiten (zur Beurteilung von Sachverhalten) verbessert.

Aus einer klinischen Studie liegen einige Hinweise zu einem erhöhten Demenz-Risiko bei Frauen über 65 Jahren vor, die mit der Behandlung mit einer anderen Estrogen/Gestagen-Kombination als der in ActiVelle begonnen haben. Ob diese Ergebnisse auf Frauen übertragbar sind, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit HRT-Präparaten jünger als 65 Jahre waren oder auf Frauen, die andere HRT-Präparate einnehmen, ist nicht bekannt.

Erkrankung der Gallenblase

Es wurde über Erkrankungen der Gallenblase nach der Behandlung mit Estrogen/Gestagen berichtet.

Auswirkungen auf die Haut

Braune Pigmentflecken im Gesicht, Rötung der Haut einschließlich Entzündungen an den Händen oder Beinen (Erythema multiforme), Hautkrankheiten mit Blasen- und

Knötchenbildung oder Einblutungen in die Haut

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ACTIVELLE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C aufbewahren.

Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsmüll entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie dieses Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Activelle enthält

- Die Wirkstoffe sind Estradiol und Norethisteronacetat. Jede Tablette enthält 0,5 mg Estradiol (als Hemihydrat) und 0,1 mg Norethisteronacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Hypromellose, Triacetin und Talkum.

Wie Activelle aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind weiß und rund und haben einen Durchmesser von 6 mm. Sie tragen auf der einen Seite die Gravur NOVO 291 und auf der anderen das Novo Nordisk Logo (den APIS-Stier).

Packungsgrößen:

28 Filmtabletten

3 x 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I – *ist national auszufüllen*]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich - Noviana 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten

Belgien - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgarien - Noviana™ филмирани таблетки

Tschechische Republik - Noviana potahované tablety

Dänemark – Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Deutschland - Noviana®

Ungarn – Noviana filmtablett

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

Irland - Activelle® *low* 0.5 mg/0.1 mg film-coated tablets

Italien - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
Lettland - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
Litauen - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg - Activelle minor, comprimés pelliculés
Niederlande – Activelle filmomhulde tabletten
Norwegen: - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Portugal: - 0,5 mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
Rumänien – Noviana comprimate filmate
Slovenien - Noviana™ filmsko obložene tablete
Slovakei - Noviana filmom obalené tablety
Spanien – Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Schweden: - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Vereinigtes Königreich - Noviana film-coated tablets

[siehe Anhang I – *ist national auszufüllen*]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

HINWEISE ZUR HANDHABUNG

Hinweise zur Handhabung der Kalenderpackung

1. Einstellung des Kalendariums

Drehen Sie die innere Scheibe der Kalenderpackung, um den Wochentag gegenüber der Plastikversiegelung einzustellen.



2. Wie die erste Filmtablette entnommen werden sollte

Brechen Sie die Plastikversiegelung ab und entnehmen Sie die erste Filmtablette.



3. An den weiteren Tagen

Drehen Sie am nächsten Tag einfach die durchsichtige Scheibe im Uhrzeigersinn um eine Einheit weiter, wie dies durch den Pfeil angezeigt wird. Entnehmen Sie die nächste Filmtablette. Denken Sie daran, nur einmal am Tag eine Filmtablette einzunehmen.

Die durchsichtige Scheibe kann nur gedreht werden, nachdem die Filmtablette aus der Öffnung (Entnahmefenster) entfernt worden ist.

