

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Österrike		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Wien Österrike	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Belgien		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Bryssel Belgien	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Bulgarien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Еviana филмирани таблетки	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tjeckien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana potahované tablety	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Danmark		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Estland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Finland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
		Danmark				
Frankrike		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Frankrike	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Ungern		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana filmtabletta	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Island		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Irland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Activelle Tablets	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Lettland		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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Litauen		Novo Nordisk A/S	Activelle	Estradiol (som hemihydrat)	Filmdragerade	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
		Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark		0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	tabletter	
Luxemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Bryssel Belgien	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danmark	Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Rumänien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana comprimata filmate	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Slovakien		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark	Noviana	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Film-coated tablets	Oral användning
Slovenien		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat	Film-coated tablets	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
		DK-2880 Bagsværd Danmark		0,1 mg		
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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Sverige	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danmark		Activelle	Estradiol (som hemihydrat) 0,5 mg + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
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 + Noretisteronacetat 0,1 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

## **BILAGA II**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL PRESENTERADE AV EMEA**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ACTIVELLE MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg är ett läkemedel för kontinuerlig kombinerad substitutionsbehandling (HRT) som innehåller 0,5 mg östradiol (E2) och 0,1 mg noretisteronacetat (NETA). Det är avsett för administrering en gång dagligen till kvinnor med intakt uterus som passerat klimakteriet. Läkemedlet har lägre styrka och en lägre kvot östrogen/progestogen än den för närvarande godkända Activelle-formuleringen, som innehåller 1 mg E2 och 0,5 mg NETA.

Hänskjutningen enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG meddelades CHMP den 3 mars 2008 och hade sin grund i att Tyskland och Frankrike inte ansåg att ansökan kunde godkännas. Båda ansåg att den endometriella säkerheten hos Activelle 0,5 mg/0,1 mg inte hade visats på ett sätt som följer CHMP:s riktlinje för HRT-läkemedel (EMEA/CHMP/021/97 rev. 1). En lista med frågor som rörde de aspekter som skulle diskuteras under förfarandet slutfördes den 19 mars 2008. Frågorna gällde följande två aspekter:

#### Endometriell säkerhet

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning ombads visa den endometriella säkerheten hos Activelle 0,5 mg/0,1 mg av följande skäl:

- Data för endometriell säkerhet följer inte den europeiska riktlinjen för klinisk prövning av läkemedel för substitutionsbehandling av östrogenbristsymptom hos kvinnor efter klimakteriet (EMEA/CHMP/021/97 rev. 1).
- Data för endometriell säkerhet hade extrapolerats från resultat från en studie av en annan kombination som innehåller 1,0 mg östradiol och 0,1 mg noretisteronacetat (NETA). I den studien var den övre gränsen för det tvåsidiga 95-procentiga konfidensintervallet för incidensen av endometriehyperplasi högre än den övre gränsen på 2 procent, vilket inte anses godtagbart.
- Den endometriella säkerheten hos kombinationen östrogen och progestogen för den nya kvoten 0,5 mg/0,1 mg kan inte extrapoleras från den redan godkända dosen Activelle, som innehåller 1 mg östradiol och 0,5 mg NETA. I den redan godkända dosen Activelle är kvoten mellan NETA och E2 1:2 medan den i den nya styrkan av Activelle är 1:5.

#### Sammanfattning av CHMP:s yttrande

Activelle 0,5 mg/0,1 mg är en kontinuerlig kombinerad substitutionsbehandling (HRT) som innehåller hälften av dosen östradiol (E2) och en femtedel av dosen noretisteronacetat (NETA) jämfört med den kända fasta kombinationen Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Detta innebär att doserna av E2 och NETA har minskats med 50 procent respektive 80 procent. Det nya läkemedlet innehåller därmed en känd progestogen i en lägre dos än det kända marknadsförda läkemedlet och en annan kvot östrogen/progesteron (1:5 i stället för 1:2).

Enligt riktlinjen för klinisk prövning av läkemedel för substitutionsbehandling av östrogenbristsymptom hos kvinnor efter klimakteriet (EMEA/CHMP/021/97 rev. 1) måste endometriell säkerhet visas otvetydigt innan ett läkemedel kan godkännas. Riktlinjen anger att det ”för en ny kombination av östrogen/progestogen (t.ex. ett nytt administreringsschema eller en ny styrka) eller en ny progestogen i en fast kombination krävs endometriella data, förutom för en känd progestogen med samma administreringsätt och samma progestogendos som i en känd fast kombination med östrogen, då data för endometriell säkerhet får extrapoleras från den fasta kombinationen om exponeringen för östrogen är densamma eller lägre”.

Enligt denna rekommendation tillhandahöll den sökande data från en klinisk prövning (KLIM/PD/7/USA) av den endometriella säkerheten hos kombinationen av E2 1 mg och NETA 0,1 mg. Några av ledamöterna i CHMP noterade dock att denna prövning inte visade endometriell säkerhet för kombinationen E2 1 mg och NETA 0,1 mg, eftersom den övre gränsen för det tvåsidiga

95-procentiga konfidensintervallet för den observerade frekvensen av endometriehyperplasi var 2,90 procent och därmed översteg den godtagbara gränsen på 2 procent.

- Poolade data för flera sekventiella och kontinuerliga kombinationer av östrogen/progestin för substitutionsbehandling som nyligen har godkänts i Europa visar att incidensen av hyperplasi eller allvarligare endometriella utfall var ungefär 0,26 procent under det första behandlingsåret, vilket är betydligt lägre än den observerade hyperplasiincidensen på 0,8 procent i prövningen KLIM/PD/7/USA. En ny kombination ska inte leda till en högre frekvens av hyperplasi än de kombinationer som nyligen har godkänts.
- Andelen proliferativt endometrium (71 procent) var högre, medan andelen atrofiskt endometrium däremot var lägre (19 procent) än vad som kan förväntas med en kontinuerlig kombination. Vidare bedömdes ett endometrieprova från en kvinna som fick kombinationen E2 1 mg/NETA 0,1 mg vara i ett "oorganiserat proliferativt" tillstånd. Enligt den europeiska riktlinjen ska endometriebiopsier enligt standardiserade kriterier klassificeras i de allmänna klasserna atrofiskt, proliferativt, sekretoriskt, hyperplasi utan atypi, hyperplasi med atypi, cancer och övrigt. Klassen "oorganiserat proliferativt" som användes i prövningen KLIM/PD/7/USA är inte väl definierad och betraktas normalt inte som vedertagen. Den motsvarar ett abnormt endometrium, och skillnaden jämfört med hyperplasi är oklar.
- För beräkning av frekvensen av endometriehyperplasi och det tvåsidiga 95-procentiga konfidensintervallet ska biopsin tas om eller patienten uteslutas från beräkningen om biopsin inte ger tillräckligt med vävnad och en endometrietjocklek på  $\geq 5$  mm. I den föreliggande prövningen innehöll 7 prover otillräckligt med vävnad och hade en endometrietjocklek på  $>4$  mm (gränsen för endometrietjocklek var 4 mm). Följaktligen borde dessa 7 prover ha uteslutits från slutberäkningen.

Med tanke på ovanstående punkter ansåg några av ledamöterna i CHMP att den endometriella säkerheten hos Activelse 0,5 mg/0,1 mg inte stöddes av prövningen KLIM/PD/7/USA.

En majoritet av ledamöterna i CHMP ställde sig dock bakom den sökandes/innehavarens av godkännandets strategi: att tillhandahålla ett alternativ med mycket låg dos för kombinerad kontinuerlig substitutionsbehandling. Med tanke på att det finns studier som visar negativa effekter av kombinerad substitutionsbehandling på risken för bröstcancer och hjärtkärlkomplikationer är den allmänna rekommendationen för substitutionsbehandling att endast behandla kvinnor med svåra symptom som försämrar livskvaliteten.

Majoriteten av ledamöterna i CHMP ansåg att den sökande/innehavarens av godkännandet för försäljning tillräckligt hade motiverat varför ingen studie med endometriebiopsi med den exakta dosen inte hade gjorts, till skillnad från med Activelse 0,5 mg/0,1 mg. Utifrån flera andra studier av olika doser av 1) enbart östrogen, 2) sekventiella kombinationer av östrogen och progestogen och 3) kontinuerliga kombinationer av östrogen och progestogen ansåg CHMP det rimligt och vetenskapligt godtagbart att extrapolera att denna låga kontinuerliga dos av kombinationen östrogen och progestogen skulle ge en avsevärt lägre frekvens av endometriehyperplasi än den som observeras med en kombination som innehåller en dubbelt så hög dos östrogen.

I en systematisk översiktsartikel av 30 randomiserade kontrollerade prövningar var behandling med medelhöga eller höga doser av enbart östrogen jämfört med placebo kopplad till en signifikant ökning av frekvensen av endometriehyperplasi, med ökande frekvenser vid längre behandlingsduration (Lethaby och medarbetare, Cochrane-databasen över systematiska översiktsartiklar 2004;3). Enligt denna översiktsartikel var tillägg av progestogen som kontinuerlig behandling effektivare än sekventiell behandling när det gällde att minska risken för endometriehyperplasi vid längre behandlingsduration. Det fanns indikationer på en högre incidens av hyperplasi när progestogen gavs var tredje månad än när det gavs sekventiellt en gång i månaden. Det fanns ingen signifikant skillnad i frekvensen av endometriehyperplasi vid kontinuerlig behandling med kombinationer av östrogen och progestogen jämfört med placebo efter 12 och 24 månader. Denna systematiska översiktsartikel ger därför stöd för att en kontinuerlig lågdoskombinationsbehandling, som Activelse 0,5 mg/0,1 mg, skulle ge tillräckligt endometriellt skydd.



## Kompletterande data om effekten av kontinuerlig kombinationsbehandling med östrogen-progestogen på endometriehyperplasi

Den sökande ombads tillhandahålla kompletterande data från kliniska studier och observationsstudier som har relevans för effekterna av kontinuerlig kombinationsbehandling med östrogen-progestogen på endometriehyperplasi och endometrie-cancer.

### Sammanfattning av CHMP:s yttrande

CHMP noterade att den sökande hade lagt fram följande argument som stöd för den endometriella säkerheten hos Activelse 0,5 mg/0,1 mg:

- a. Den proliferativa effekten av enbart östrogen på endometriet är dosberoende.
- b. Denna proliferativa effekt av enbart östrogen är tidsberoende, särskilt med höga doser av östrogen.
- c. Långvarig kontinuerlig kombinationsbehandling ger ett bättre skydd än sekventiell behandling när det gäller förebyggande av endometriehyperplasi och endometrie-cancer.

#### **a. Dosberoende proliferativ effekt av enbart östrogen**

Som stöd för dosberoendet av den proliferativa effekten av östrogen på endometriet hänvisade man till data från prövningen KLIM/PD/11/USA med E2 (0,5 mg och 1 mg) och från Pickar och medarbetare för konjugerade ekvina östrogener (CEE, 0,3 till 0,625 mg).

- Studien KLIM/PD/11/USA:

Studiens tyngdpunkt låg på förebyggande av osteoporos, men även den endometriella säkerheten hos E2 0,5 mg eller 1 mg under 2 års behandling utvärderades. Det ska påpekas att provet var mycket litet (22 till 29 kvinnor) och att inga 95 %-procentiga konfidensintervall för incidensen av hyperplasi anges. Det kan också noteras att övervakningen av endometrietjockleken med bäckenultraljud påvisade en signifikant ökning, även med 0,5 mg E2, vilket inte rapporterades för placebogruppen. Trots den dosrelaterade ökningen av hyperplasiincidensen skulle data alltså kunna anses vara otillräckliga för att dra slutgiltiga slutsatser om den endometriella säkerheten hos E2 0,5 mg.

- Pickar J.H. och medarbetare:

Syftet med denna studie var att fastställa den endometriella säkerheten vid 2 års behandling med låga doser av CEE (0,3, 0,45 och 0,625 mg). Data tyder på ett dosresponsförhållande mellan enbart CEE och risken för hyperplasi. Liksom för prövningen KLIM/PD/11/USA kan provstorleken anses vara för liten för att det ska gå att dra slutgiltiga slutsatser om den endometriella säkerheten.

Sammanfattningsvis enades CHMP om att den proliferativa effekten av enbart östrogen på endometriet är beroende av östrogendosen. Några av ledamöterna i CHMP ansåg dock att det inte kan anses otvetydigt bevisat att hyperplasiincidensen ligger i ett godtagbart intervall enligt den europeiska riktlinjen även om den observerade incidensen med den nya dosen E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg skulle vara lägre än den som observeras med kombinationen E2 1 mg/NETA 0,1 mg.

#### **a. Durationsberoende proliferativ effekt av enbart östrogen**

Det är väl etablerat att behandling med enbart östrogen av kvinnor med intakt uterus är kopplad till en med ökad behandlingstid gradvis ökande incidens av hyperplasi. Några av ledamöterna i CHMP ansåg dock att tillhandahållna data inte räckte för att stödja att detta inte är fallet med 0,5 mg E2. Provstorleken i KLIM/PD/11/USA kan anses vara för liten för att det ska gå att dra några slutgiltiga slutsatser om den endometriella säkerheten hos E2 0,5 mg, även efter 2 års behandling. Pickar J.H. och medarbetare observerade en koppling mellan behandlingsduration och hyperplasiincidens även med den låga dosen 0,3 mg CEE.

### **c. Kontinuerlig kombinationsbehandling jämfört med sekventiell behandling vid förebyggande av endometriehyperplasi och endometriekarcinom**

Cochrane-översiktsartikeln (Lethaby och medarbetare 2004) och analys av tillgängliga observationsdata (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hullu 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) tyder på att tillägg av progestogen åtminstone 12 dagar per cykel minskar, men kanske inte helt eliminerar, den ökade incidens av endometriecancer som behandling med enbart östrogen medför och att kombinerad substitutionsbehandling inte ökar risken för endometriecancer. CHMP noterade dock att de styrkor som undersökts inte inkluderade E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Den enda prövning där dosen 0,1 mg NETA har studerats är Novo Nordisk-studien KLIM/PD/7/USA, som vissa av ledamöterna i CHMP inte ansåg vara beviskraftig. Det är därför tänkbart att data för högre doser av NETA eller andra progestogener inte kan extrapoleras till NETA-dosen 0,1 mg.

Med hänsyn till argumenten ovan ansåg majoriteten av ledamöterna i CHMP att framlagda data visar betydelsen av typerna av östrogen-progestogenregim för kopplingen till risken för endometriecancer. Dessa data ger tillsammans med data för effekten på endometriehyperplasi ett övertygande stöd för antagandet att en kontinuerlig kombinationsbehandling skyddar endometriet från såväl hyperplasi som neoplasi. Skyddseffekten förefaller vara både relativ och absolut (dvs. ger en lägre risk än för obehandlade kvinnor) och förefaller öka med behandlingens duration. Denna observation överensstämmer också med de kända farmakodynamiska effekterna på endometriet av tillägg av progestogen, t.ex. nedreglering av östrogenreceptornivån och endometriatrofi. På grundval av alla dessa data ansåg majoriteten av ledamöterna i CHMP att Activelse 0,5 mg östradiol/0,1 mg NETA är säkert med avseende på risken för endometriehyperplasi och -neoplasi och att läkemedlet erbjuder ett välbehövligt lågdosalternativ för substitutionsbehandling vars fördelar är större än riskerna.

### **SKÄL**

CHMP rekommenderar att det godkännande för försäljning/de godkännanden för försäljning för vilket/vilka produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Activelse med synonymer (se bilaga I) beviljas, av följande skäl:

- Inlämnade data ger tillräckligt stöd för den endometriella säkerheten hos läkemedlet Activelse med 0,5 mg östradiol/0,1 mg NETA.
- När det gäller endometriehyperplasi tyder prövningen med läkemedlet med 1 mg östradiol/0,1 mg NETA på en tillräcklig skyddseffekt, dock med en övre gräns för konfidensintervallet för beräkningen av hyperplasifrekvensen som överstiger den som rekommenderas i riktlinjen.
- Risken för hyperplasi med Activelse 0,5 mg östradiol/0,1 mg NETA är lägre än med läkemedlet med 1 mg östradiol/0,1 mg NETA och innehåller halva dosen jämfört med det kommersiellt tillgängliga läkemedlet för substitutionsbehandling.
- Tillägg av en progestogen i 12 dagar av en månatlig behandlingscykel anses räcka för att skydda endometriet mot ökad risk för hyperplasi (och i slutändan mot endometriecancer), även under längre tidsperioder, och en kontinuerlig kombination ger ökad skyddseffekt.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ,**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Activelle och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller:

Estradiol 0,5 mg (som hemihydrat) och noretisteronacetat 0,1 mg.

Hjälpämne: Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 37,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på 6 mm. Tabletterna är märkta med ”NOVO 291” på ena sidan och med en apistjur på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor mer än 1 år efter menopaus.

Erfarenhet av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Activelle är ett preparat för kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus. En tablett intas oralt varje dag utan uppehåll, helst vid samma tid på dygnet.

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

Övergång till ett preparat med högre dos, som t ex Activelle 1 mg/0,5 mg tabletter, bör övervägas om behandlingen efter 3 månader inte givit tillfredsställande symtomlindring.

Kvinnor med amenorré som inte får HRT eller kvinnor som går över från annan kontinuerlig kombinerad HRT kan påbörja behandling med Activelle när helst det passar. För kvinnor som går över från sekvenspreparat bör behandlingen påbörjas direkt efter att bortfallsblödning upphört. Om patienten glömt att ta en tablett, ska tabletten tas så snart som möjligt inom 12 timmar. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)

- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

##### Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

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

##### Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

- Uterusmyom eller endometriosis
- Tidigare tromboembolisk sjukdom eller riskfaktorer för detta (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

##### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

##### Endometriehyperplasi

Risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer är ökad när enbart östrogen ges under lång tid (se avsnitt 4.8). Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar påtagligt denna risk.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter

efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

### Bröstcancer

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier, inklusive the Million Women Study (MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen, östrogen-gestagen i kombination eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga HRT-preparat blir överrisken påtaglig inom några få års användning och ökar med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

I MWS var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina östrogener (conjugated equine oestrogens, CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med gestagen, oavsett om gestagenet gavs sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.

I WHI-studien kunde behandling med kontinuerliga konjugerade ekvina östrogener och medroxiprogesteronacetat (CEE+MPA) sammankopplas med bröstcancer, som var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

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

### Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till trefaldigt högre risk hos behandlade kvinnor jämfört med icke behandlade. För kvinnor som inte använder HRT uppskattas att det under en 5-års period inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 8 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av VTE under en 5-årsperiod hos friska kvinnor som använder HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (bästa estimat = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 5 och 15 (bästa estimat = 9) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar egen eller familjär förekomst av VTE, uttalad fetma (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) och SLE. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk. Vid egen eller stark familjär anamnes på VTE eller anamnes på återkommande spontanabort ska utredning göras för att utesluta anlag för trombofili. Tills dess att en bedömning av trombofila faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts är HRT kontraindicerad. Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, speciellt efter ingrepp i bukhålan eller efter ortopediska ingrepp i nedre extremiteterna, bör uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet övervägas. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

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

## Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS d v s Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på allmän positiv effekt. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra HRT-preparat. Därför är det oklart om fynden avseende de konjugerade preparaten också gäller för andra HRT-preparat.

## Stroke

En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann, såsom ett sekundärt resultatutfall, en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor, som behandlades med CEE och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT uppskattades antalet fall av stroke under en period på 5 år vara omkring 3 per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 11 per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogen och MPA under 5 år uppskattades vara mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 1 och 9 (bästa estimat = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra HRT-preparat.

## Ovarialcancer

Långtidsbehandling (minst 5–10 år) med enbart östrogen hos kvinnor, som genomgått hysterektomi, har associerats med en ökad risk för ovarialcancer i några epidemiologiska studier. Det är oklart om långtidsbehandling med HRT-kombinationspreparat innebär en annorlunda risk än behandling med enbart östrogen.

## Andra tillstånd

Östrogen kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i Activelle är förhöjd.

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

Östrogen ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sex hormone binding globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Det finns inga säkra bevis för förbättrad kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det är inte känt om dessa resultat gäller för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra HRT produkter.

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

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



Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil.

Aktiva substanser som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer som metaboliserar läkemedel t ex ketokonazol kan öka plasmakoncentrationen av aktiva innehållsämnen i Activelle.

#### 4.6 Graviditet och amning

Activelle är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under pågående behandling med Activelle ska behandlingen snarast avbrytas.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter tyder på att noretisteron kan ha fosterskadande effekter. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och HRT har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några teratogena eller fostertoxiska effekter eller skador på foster, när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och gestagen.

#### Amning

Activelle är inte indicerat under amning.

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

Inga studier har utförts.

#### 4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen rapporterad i en klinisk prövning med Activelle var vaginalblödning. Blödningar eller spotting rapporterades av 11% av kvinnorna efter 1 månad, av 15% efter 4 månader och av 11% vid 6-månaders studiens slut. Alla biverkningar som observerats i en högre frekvens för Activelle än för placebo och som sammantaget bedöms ha möjligt samband med behandlingen listas nedan.

Organsystem	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1 000, <1/100	Sällsynt ≥1/10 000, <1/1 000
<b>Infektioner och infestationer</b>		Vulvovaginal svampinfektion, se även "Reproduktionsorgan och bröstkörtel"		
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet, se även "Hud och subkutan vävnad"	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Vätskeretention, se även "Allmänna symtom och/ eller symtom vid administreringsstället"	

<b>Psykiska störningar</b>			Depression eller förvärrad depression Nervositet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk	Migrän Yrsel	
<b>Magtarmkanalen</b>		Buksmärtor Illamående	Spändhet i buken Dyspepsi	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Klåda eller urtikaria Alopeci Acne	
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>		Ryggsmärtor Nacksmärtor Smärtor i extremiteter	Benkramper	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Vaginalblödning	Endometrieförtjockning Vulvovaginal svampinfektion	Smärta eller obehag i bröstet	
<b>Allmänna symtom och/ eller symtom vid administrationsstället</b>			Perifera ödem	

#### Bröstcancer:

Den totala risken för bröstcancer ökar med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT, enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI).

För HRT med enbart östrogen, visar både en reanalys av originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka >80% av HRT användningen bestod av preparat enbart innehållande östrogen) och data från den epidemiologiska MWS-studien ungefär lika stor relativ risk (RR), d v s 1,35 (95% CI 1,21–1,49) respektive 1,30 (95% CI 1,21–1,40).

För HRT med östrogen och gestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad totalrisk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.

MWS rapporterade att olika typer av HRT med östrogen-gestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR=2,00; 95% CI: 1,88–2,12) än HRT med enbart östrogen (RR=1,30; 95% CI: 1,21–1,40) eller användning av tibolon (RR=1,45; 95% CI 1,25–1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI rapporterade en skattad relativ risk på 1,24 (95% CI 1,01–1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombination CEE+MPA hos alla användare jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS och WHI studierna presenteras nedan:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i västvärlden, uppskattade MWS att:

- Bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1 000 få en bröstcancerdiagnos mellan åldrarna 50 och 64 år.
- Bland 1 000 kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT kommer antalet extra fall under motsvarande period att vara:
  - o Bland användare av enbart östrogen
    - mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1,5) under 5 års användning
    - mellan 3 och 7 (bästa estimat = 5) under 10 års användning.
  - o Bland användare av östrogen-gestagen i kombination

- mellan 5 och 7 (bästa estimat = 6) under 5 års användning
- mellan 18 och 20 (bästa estimat = 19) under 10 års användning.

WHI-studien uppskattade efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år att kombinationen CEE+MPA skulle orsaka 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår.

Enligt beräkningar från data i WHI-studien har följande skattning gjorts:

- Bland 1 000 kvinnor i placebogruppen skulle
  - o Ca 16 fall av invasiv bröstcancer diagnostiseras på 5 år.
- Bland 1 000 kvinnor som använder kombinationen CEE+MPA, skulle antalet extra fall av bröstcancer bli
  - o Mellan 0 och 9 (bästa estimat = 4) under 5 års användning.

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45–65) (se avsnitt 4.4).

#### Endometrie-cancer:

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer med ökad behandlingstid med östrogen utan gestagentillägg. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år, som inte använder HRT, cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie-cancer per 1 000. Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den rapporterade riskökningen för endometrie-cancer mellan 2 och 12 gånger, jämfört med icke behandlade kvinnor. Tillägg av gestagen till en behandling med enbart östrogen reducerar kraftigt denna ökade risk.

#### Spontanrapporterade biverkningar:

Förutom ovannämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med Activelle 1 mg/0,5 mg. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (<1/10 000 patientår). Spontanrapporterade biverkningar är föremål för underrapportering, speciellt välkända och lindriga biverkningar, vilket bör beaktas vid tolkning av uppgifterna.

- Benigna och maligna neoplasier (inklusive cystor och polyper): Endometrie-cancer
- Psykiska störningar: Sömlöshet, ångest, sänkt eller ökad libido
- Centrala och perifera nervsystemet: Yrsel
- Ögon: Synstörningar
- Blodkärl: Försämrad hypertoni
- Magtarmkanalen: Dyspepsi, kräkningar
- Lever och gallvägar: Gallblåsesjukdom, gallsten, förvärrad/återkommande gallstenssjukdom
- Hud och subkutan vävnad: Seborré, rash, angioneurotiskt ödem
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Endometriehyperplasi, vulvovaginal klåda
- Undersökningar: Viktminskning, blodtrycksförhöjning

Följande biverkningar har rapporterats i litteraturen vid behandling med östrogen/gestagen:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t ex endometrie-cancer
- Venös tromboembolism, dvs djup ventrombos lokaliserad till ben- eller bäcken och lungemboli, är vanligare bland kvinnor, som använder HRT än hos obehandlade. (För ytterligare information, se avsnitten 4.3 och 4.4)
- Hjärtinfarkt och stroke
- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Överdoserings kan yttra sig i form av illamående och kräkningar. Behandling bör vara symtomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Östrogen och gestagen för kontinuerlig kombinerad substitutionsbehandling (HRT).

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

Noretisteronacetat: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och -cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor. Efter 3 veckor hade det genomsnittliga antalet måttliga till svåra blodvallningar i gruppen med 0,5 mg estradiol minskat statistiskt signifikant ( $p \leq 0,001$ ) jämfört med placebogruppen. Denna minskning kvarstod fram till studiens slut vecka 24.

Activelle är ett preparat för kombinerad kontinuerlig HRT, som innehåller 17-beta-estradiol och noretisteronacetat. Det ges i avsikt att undvika de regelbundna bortfallsblödningar, som förekommer vid cyklisk eller sekventiell HRT. Amenorré (ingen blödning eller stänklödning) rapporterades hos 89% av kvinnorna under den 6:e behandlingsmånaden. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos 11–15% av kvinnorna under de första sex månaderna.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter oral administrering av Activelle absorberas 17-beta-estradiol från mag-tarmkanalen, genomgår en första-passage-metabolism i levern och i andra enterala organ och når en maximal plasmakoncentration inom 5–8 timmar. Efter intag av 2 tabletter Activelle var genomsnittlig maximal plasmakoncentration 24 pg/ml (CV 38 %). Halveringstiden för 17-beta-estradiol är cirka 15 timmar. Det cirkulerar bundet till SHBG (37%) och till albumin (61%), medan endast cirka 1–2% är obundet. 17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarmar men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogener och flera östrogensulfater och östrogenglukuronider. Konjugerade östrogener utsöndras med gallan, där de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation) och i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

Efter oral administrering av en Activelle tablett absorberas noretisteronacetat snabbt och omvandlas till noretisteron (NET). Det genomgår första-passage-metabolism i levern och andra enterala organ och uppnår en maximal plasmakoncentration på cirka 2,4 ng/ml (CV 41%) inom 0,5–1,5 timmar (efter intag av 2 tabletter Activelle). Den terminala halveringstiden för NET är cirka 9–11 timmar. NET binder till SHBG (36%) och till albumin (61%). De viktigaste metaboliterna är isomerer av 5-alfa-dihydronoretisteron och tetrahydronoretisteron, vilka utsöndras i huvudsak med urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Farmakokinetiken för estradiol påverkas ej av noretisteronacetat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den akuta toxiciteten av östrogener är låg. På stora skillnader mellan djurarter och mellan djur och människa är prekliniska resultat av begränsat värde för att förutsäga effekten på människa. Djurexperimentella studier har visat embryotoxiska effekter av estradiol eller estradiolvalerat även i relativt låga doser; missbildning av urogenitala organ och feminisering av manliga foster observerades.

Noretisteron orsakar liksom andra gestager virilisering av feminina foster hos råttor och apor. Vid höga doser av noretisteron observerades embryo-letala effekter.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Talk  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Triacetin  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1×28 tabletter, 3×28 tabletter i vridbar kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande tre delar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

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

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

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

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

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

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet}

## **MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Activelle och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

estradiol/noretisteronacetat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller:  
estradiol 0,5 mg (som hemihydrat),  
noretisteronacetat 0,1 mg

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Activelle innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

1 × 28 filmdragerade tabletter

3 × 28 filmdragerade tabletter

[Kompletteras nationellt]

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}  
{tel}  
{fax}  
{e-post}

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

[Kompletteras nationellt]

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ KALENDERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Activelle och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

estradiol/noretisteronacetat  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. BATCHNUMMER**

Sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

28 filmdragerade tabletter

**6. ÖVRIGT**

**7. TILLVERKARE**

Novo Nordisk A/S

## **BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Activelle och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter [Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Estradiol/noretisteronacetat

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Activelle är och vad det används för
2. Innan du tar Activelle
3. Hur du tar Activelle
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Activelle ska förvaras
6. Övriga upplysningar

## 1. VAD ACTIVELLE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Activelle tillhör en grupp hormonersättningspreparat, även kallade HRT (eng. Hormone Replacement Therapy), som är kombinationspreparat och som tas varje dag utan uppehåll.

Activelle ordinerar för att lindra besvär, såsom värmevallningar, nattlig svettning och torrhet i slidan, som uppträder då östrogennivån sjunker och menstruationerna upphör (menopaus).

Activelle ordinerar till kvinnor som har sin livmoder kvar och som haft sin sista menstruation för minst ett år sedan.

Erfarenheten av behandling av kvinnor äldre än 65 år med Activelle är begränsad.

## 2. INNAN DU TAR ACTIVELLE

### Ta inte Activelle

Om något av följande passar in på dig, **kontakta din läkare**. Börja inte ta Activelle:

- Om du är **allergisk** (överkänslig) mot estradiol, noretisteronacetat eller något av övriga innehållsämnen i Activelle (se lista i avsnitt 6 "Övriga upplysningar").
- Om du har eller har haft **bröstcancer** eller det finns misstanke om sådan cancer
- Om du har **cancer i livmoderslemhinnan** (endometriet) eller om det finns misstanke om sådan östrogenberoende cancer
- Om du har **underlivsblödningar** som inte har utretts av läkare
- Om du har **endometriehyperplasi** (kraftig tillväxt av livmoderslemhinnan) och inte behandlas för det
- Om du har **blodpropp** (såsom djup ventrombos eller lungemboli) eller tidigare har haft blodpropp utan uppenbar orsak, t ex i samband med operation eller graviditet
- Om du nyligen har haft **hjärtinfarkt, stroke** (slaganfall) eller har **kärlkramp**
- Om du har eller har haft någon **leversjukdom** och fortfarande har onormala levervärden
- Om du har **porfyri** (leverenzymstörning)

**Var särskilt försiktig med Activelle**

**Tala om för din läkare** om du har (eller har haft) något av följande tillstånd. Din läkare kan då vilja följa upp din behandling mer noggrant. Dessa tillstånd kan, i sällsynta fall, återkomma eller förvärras under behandling med Activelle:

- Om du har någon **sjukdom i livmoderslemhinnan** såsom myom (godartad vävnadsknuta), endometriosis (livmoderslemhinnevävnad utanför livmodern) eller har haft endometriehyperplasi (onormal tillväxt av livmoderslemhinnan)
- Om du **tidigare haft blodpropp** (trombos) eller har riskfaktorer för blodproppar. (Dessa riskfaktorer samt symtom på blodpropp är uppräknade i avsnitt 4, "Andra biverkningar av HRT-kombinationspreparat")
- Om **någon nära släkting har haft bröstcancer** eller annan cancer som har samband med östrogen (endometrie-cancer)
- Om du har **högt blodtryck**
- Om du har en **leversjukdom** t ex leveradenom (godartad tumör)
- Om du har en **njur-** eller **hjärtsjukdom**
- Om du har **diabetes** eller **gallstenssjukdom**
- Om du har **epilepsi** eller **astma**
- Om du får **migrän** eller **kraftig huvudvärk**
- Om du har **systemisk lupus erythematosus (SLE, autoimmun kollagen sjukdom, som kan påverka många organsystem)**
- Om du har **förhöjd nivå av blodfetter** (hypertriglyceridemi)
- Om du har **otosklerosis** (hörsselförlust som kan komma i samband med graviditet).

### Läkarkontroller

Innan behandling med Activelle påbörjas, kommer du att få information av din läkare om fördelarna och riskerna med behandlingen (se även avsnitt 4, "Andra biverkningar av HRT-kombinationspreparat"). Inför behandlingsstart och regelbundet under behandlingen kommer din läkare utvärdera om Activelle är lämplig behandling för dig.

Din läkare avgör hur ofta regelbundna undersökningar bör göras med hänsyn till ditt allmänna hälsotillstånd.

Om du har en nära släkting (mor, syster, mormor, farmor), som har haft en allvarlig sjukdom, t ex blodpropp eller bröstcancer, kan risken även för dig vara förhöjd. Berätta därför alltid för din läkare om du har nära släktingar med allvarlig sjukdom och informera också din läkare om du upptäcker förändringar i bröstet.

Förutom regelbundna läkarkontroller är det viktigt att du:

- Regelbundet **undersöker dina bröst** för att upptäcka förändringar i form av indragen hud, förändringar i bröstvårtan eller knutor som du kan se eller känna
- Regelbundet får **brösten röntgade** (mammografi) och får taget **cellprov från livmoderhalsen**.

Om du behöver **göra ett blodtest**, tala om för din läkare att du tar Activelle, eftersom östrogen kan påverka vissa testresultat.

Tala även om för din läkare **om du ska genomgå en operation**. Du måste kanske göra uppehåll i tablettbehandlingen 4–6 veckor före operationen, för att minska risken för blodpropp. Din läkare kommer att tala om för dig när du kan återuppta behandlingen.

### Sluta att ta Activelle

Om något av följande uppträder ska du sluta att ta Activelle och omedelbart kontakta din läkare:

- Du får för första gången **migränliknande huvudvärk**
- Din **hud eller ögonen blir gulfärgade** (gulst) eller du får något annat problem med levern
- Ditt **blodtryck ökar** under behandlingen med Activelle
- Du blir **gravid**
- Du får **något av tillstånden** som räknas upp i avsnitt 2, "Ta inte Activelle".

### Intag av andra läkemedel

Vissa läkemedel kan minska effekten av Activelle:

- Läkemedel mot **epilepsi** (t ex fenobarbital, fenytoin och karbamazepin)
- Läkemedel mot **tuberkulos** (t ex rifampicin, rifabutin)

- Läkemedel mot **HIV-infektioner** (t ex nevirapin, efavirenz, ritonavir och nelfinavir)
- Naturläkemedel som innehåller **johannesört** (*Hypericum perforatum*).

Andra läkemedel kan öka effekten av Activelse:

- Läkemedel som innehåller **ketokonazol** (medel mot svampinfektioner).

**Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

#### **Intag av Activelse med mat och dryck**

Tabletterna kan tas med eller utan mat och dryck,

#### **Graviditet och amning**

Ta inte Activelse om du är gravid eller om du ammar.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Activelse påverkar inte användningen av maskiner eller körförmågan.

#### **Viktig information om något innehållsämne i Activelse**

Activelse innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar Activelse.

### **3. HUR DU TAR ACTIVELLE**

Ta alltid Activelse enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### **Ta en tablett dagligen vid ungefär samma tidpunkt**

Ta tablett tillsammans med ett glas vatten.

**Ta tablett dagligen utan avbrott.** När du använt upp alla 28 tabletterna i kalenderförpackningen fortsätter du direkt med nästa förpackning.

Instruktioner för användning av kalenderförpackningen, se ”BRUKSANVISNING” sist i bipacksedeln.

Du kan **börja behandlingen med Activelse** på vilken dag som helst, såvida du inte byter från HRT-preparat som ger en blödning varje månad. I det fallet ska du börja behandlingen direkt efter det att blödningen upphört.

Din läkare kommer att sträva efter att ordinera lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid som ger dig symtomlindring. Kontakta din läkare om du inte får symtomlindring efter 3 månaders behandling.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Activelse**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel eller om t ex ett barn fått i sig läkemedlet av misstag kontakta läkare eller sjukhus för bedömning av risken samt rådgivning. Överdosis av Activelse kan ge illamående och kräkningar.

#### **Om du har glömt att ta Activelse**

Om du glömt att ta din tablett kan du ta den inom 12 timmar från den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 12 timmar tar du nästa tablett som vanligt nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en tablett du glömt att ta.

Att glömma en dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning, såvida du inte fått livmodern bortopererad.

## **Om du slutar att ta Activelle**

Om du vill sluta att ta Activelle, ska du först diskutera detta med din läkare. Läkaren kommer att förklara vad det innebär att sluta ta tablettterna samt informera om andra alternativ.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Activelle orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

### **Blödningar med Activelle**

Activelle ger dig inte regelbundna månatliga blödningar, men i början av tablettbehandlingen får många kvinnor småblödningar eller stänklödning.

Om du får genombrottsblödning eller stänklödning är det normalt inte något att oroa sig för, speciellt inte under behandlingens första månader.

Men kontakta snarast din läkare:

- om blödning pågår under längre tid än de första månaderna
- om blödning börjar efter en tids behandling
- om blödning fortsätter även om du avbrutit behandlingen.

Läkaren kan fråga dig vid de regelbundna kontrollerna om du har haft underlivsblödningar på grund av Activelle. Det kan vara till hjälp för dig om du noterar eventuella blödningar i en dagbok.

Frekvensen av de biverkningar som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

Mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)

Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

### **Mycket vanliga biverkningar**

- Vaginalblödning.

### **Vanliga biverkningar**

- Svampinfektion i underlivet eller inflammation i slidan
- Onormal tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi)
- Illamående
- Buksmärta
- Rygg- eller nacksmärta
- Smärta i armar eller ben
- Huvudvärk.

### **Mindre vanliga biverkningar**

- Allergisk reaktion (överkänslighet)
- Depression eller försämring av nuvarande depression
- Nervositet
- Yrsel
- Migrän (Se ”Sluta att ta Activelle” i avsnitt 2)
- Smärta eller obehagskänsla i bröstet
- Spändhet eller annan obehagskänsla i magen
- Viktuppgång på grund av ansamling av vätska i kroppen
- Svullna armar och ben (perifert ödem)
- Kramp i benen
- Dålig matsmältning (dyspepsi)

- Acne
- Håravfall
- Klåda eller nässelutslag.

### **Andra biverkningar av HRT- kombinationspreparat**

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med läkemedel som innehåller östrogen/gestagen..

### **Onormal tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer)**

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för kraftig tillväxt av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi). Behandling med enbart östrogen under långa perioder ökar dessutom risken för cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer). Tillägg av gestagen, vilket ingår i Activelle, minskar kraftigt denna ökade risk.

### **Bröstcancer**

Varje kvinna löper risk att få bröstcancer vare sig hon behandlas med hormonersättning eller inte. Det finns en liten riskökning för bröstcancer hos kvinnor som har behandlats i mer än 5 år, jämfört med kvinnor i samma ålder som aldrig har tagit hormonersättning. Denna risk ökar med behandlingstidens längd men återgår till normal nivå inom några, som mest fem år efter avslutad behandling. Risken tycks vara högre för kvinnor som använder östrogen i kombination med gestagen jämfört med enbart östrogen.

För att kunna upptäcka en brösttumör tidigt rekommenderas att kvinnor är uppmärksamma på eventuella förändringar i bröstet och rapporterar dem till sin läkare. Dessutom är det viktigt att delta i hälsoundersökning med mammografi. Om du är orolig för risken för bröstcancer, ska du diskutera risker och fördelar med behandling med hormonersättning med din läkare.

### **Blodproppar i djupt liggande vener**

Varje kvinna löper risk att få blodpropp vare sig hon behandlas med hormonersättning eller inte. Behandling med hormonersättning ökar risken för blodproppar i venerna 2-3 gånger, speciellt under det första behandlingsåret. Dessa behöver inte vara allvarliga, men behandling kan vara nödvändig. Risken för att du får blodpropp ökar också:

- Om du är kraftigt överviktig
- Om du tidigare haft en blodpropp eller har haft problem med blodets koagulation, vilket krävt behandling med t ex warfarin
- Om någon nära släkting har haft blodpropp
- Om du haft ett eller flera missfall
- Om du är sängbunden under en längre tid på grund av operation, olycksfall eller sjukdom
- Om du har systemisk lupus erythematosus (SLE, **autoimmun kollagen sjukdom, som kan påverka många organsystem**)

**Risken finns att du fått en blodpropp** om du får:

- Smärtsam svullnad i ett ben
- Plötslig bröstsmärta
- Svårt att andas.

**Kontakta snarast läkare.** Ta inte mer hormonersättning utan avvakta besked av läkare.

### **Hjärtsjukdom**

Om du någon gång har haft kärlkramp eller hjärtinfarkt, ska du diskutera eventuella risker och fördelar med behandling med hormonersättning med din läkare.

Man har inte kunnat påvisa några positiva effekter av hormonersättning i klimakteriet på risken för hjärt-kärlsjukdom. I två studier fann man att kvinnor, som använde en annan typ av östrogen/gestagen kombination än som ingår i Activelle, hade en något ökad risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom under första årets behandling.

För andra HRT-preparat finns endast begränsad information från studier där risken för hjärt-kärlsjukdom undersökts.



### **Stroke (slaganfall)**

Risken för att drabbas av stroke kan vara något högre om du tar hormonersättning.

Andra faktorer som också ökar risken för stroke är:

- Att man blir äldre
- Högt blodtryck
- Rökning
- Omåttligt drickande av alkohol
- Oregelbundna hjärtslag.

Om du får:

- Oförklarlig migränliknande huvudvärk med eller utan synstörningar.

**Kontakta snarast läkare.** Ta inte mer hormonersättning utan avvakta besked av läkare.

### **Äggstockscancer**

Vissa studier tyder på att behandling med hormonersättning med enbart östrogen under mer än 5 år kan öka risken för äggstockscancer hos kvinnor som fått sin livmoder bortopererad. Det är ännu inte känt om andra typer av HRT-preparat ökar risken på samma sätt.

### **Demens**

Det finns inga säkra bevis för om hormonersättning förbättrar minne, inlärningsförmåga eller omdöme (kognitiv funktion). I en studie fann man vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos äldre kvinnor (över 65 år) som började använda en annan typ av kombination av östrogen och gestagen än den som ingår i Activelle. Det är inte känt om dessa resultat gäller även när behandlingen inleds vid yngre ålder än 65 år eller vid användning av andra HRT-preparat.

### **Gallblåsesjukdom**

Gallblåsesjukdom har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen.

### **Hudbiverkningar**

Brunpigmenterade hudfläckar i ansiktet, hudrodnad med inflammation på händer och ben (erytema multiforme), knölrös eller blåmärksliknande utslag.

Om du märker några biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel eller om några biverkningar blir värre, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR ACTIVELLE SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och ytterkartongen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är estradiol och noretisteronacetat. Varje tablett innehåller 0,5 mg estradiol (som hemihydrat) och 0,1 mg noretisteronacetat.

- Övriga innehållsämnen är: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxypropylcellulosa, magnesiumstearat hypromellos, triacetin och talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är vita och runda med en diameter på 6 mm. Tabletterna är märkta NOVO 291 på ena sidan och har en Novo Nordisk logotyp (Apis-tjur) på den andra.

Förpackningsstorlekar:

28 filmdragerade tabletter

3 x 28 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-mail}

### Detta läkemedel är godkänt för försäljning i EEAs medlemsstater under följande namn:

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

Belgien - Activelse minor comprimés pelliculés

Bulgarien - Noviana™ филмирани таблетки

Tjeckien - 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.

Frankrike - Activelse 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé

Tyskland - Noviana

Ungern - Noviana filmtabletta

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

Irland - Activelse *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets

Italien - Activelse® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite

Lettland - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes

Litauen - Activelse 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės

Luxemburg - 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

Rumänien - Noviana comprimate filmate

Slovenien - Noviana™ filmsko obložene tablete

Slovakien - 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 bilaga I- Kompletteras nationellt]

### Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet}

## BRUKSANVISNING

### Hur man använder kalenderförpackningen

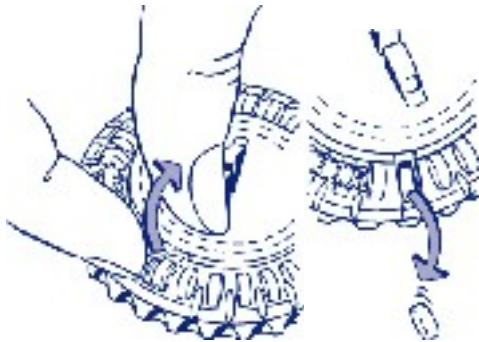
#### 1. Ställ in veckodag

Vrid innerskivan för att ställa in veckodagen mitt emot den lilla plastnabben.



#### 2. Hur man tar den första tablett

Bryt av plastnabben och tippa ut den första tablett.



#### 3. Vrid locket varje dag

Vrid det genomskinliga locket medurs ett steg i pilens riktning nästa dag. Tippa ut nästa tablett. Kom ihåg att bara ta en tablett dagligen.

*Det genomskinliga locket kan endast vridas efter det att tablett i öppningen har tagits bort.*

