

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Activelle 1 mg/0,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 37,0 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Övergång till ett kombinationspreparat med högre dos bör övervägas om behandlingen efter 3 månader inte gett 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. Om mer än 12 timmar gått ska tabletten kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4.))
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne
- 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 och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive 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 sjuksköterska/barnmorska (se Bröstcancer nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

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

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

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

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

Endometriehyperplasi och carcinom

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

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

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

Bröstcancer

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

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

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

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

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

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

Venös tromboembolisk sjukdom

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

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

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

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

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

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

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

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

Kranskärslsjukdom

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

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

Ischemisk stroke

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

Andra tillstånd

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

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

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.

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

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

Förhöjda ALAT-värden

Under kliniska prövningar med patienter som behandlats för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, förekom förhöjda ALAT-värden mer än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant mer frekvent hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (CHCs). Dessutom, har förhöjda ALAT-värden även observerats bland patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir, hos kvinnor som använde läkemedel med etinylestradiol såsom CHCs. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogen än etinylestradiol, som till exempel estradiol, hade en ALAT förhöjningshastighet liknande de som inte använde östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogen, ska försiktighet beaktas vid co-administrering med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir samt regimen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som 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, telaprevir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

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

Effekt av HRT med östrogener med andra läkemedel

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginlukurinidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion existerar, vilket kan leda till minskad anfallskontroll bland kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Farmokodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med HCV kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, förekom förhöjda ALAT-värden mer än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant mer frekvent hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogen än etinylestradiol, som till exempel estradiol, hade en ALAT förhöjningshastighet liknande de som inte använde östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogen, ska försiktighet beaktas vid co-administrering med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir samt regimen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Activelle är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Activelle, ska behandlingen avbrytas omgående.

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

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

Amning

Activelle är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Inga data tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

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

randomiserade kliniska prövningar i en högre frekvens för ActiveGel än för placebo och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen upptas i nedan tabell:

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100; < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000; < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infektioner och infestationer		Genital candida-infektion eller vaginit, se även "Reproduktionsorgan och bröstkörtel"		
Immunsystemet			Överkänslighet, se även "Hud och subkutan vävnad"	
Metabolism och nutrition		Vätskeretention, se även "Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället"		
Psykiska störningar		Depression eller förvärrad depression	Nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, migrän eller förvärrad migrän		
Blodkärl			Ytlig tromboflebit	Djup venös tromboembolism Lungemboli
Magtarmkanalen		Illamående	Smärtor, spändhet eller obehagkänslor i buken Gaser/uppkördhet	
Hud och subkutan vävnad			Alopeci, hirsutism eller acne Klåda eller urtikaria	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor	Benkramper	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärtor/ ömheter Vaginalblödning	Bröstförstoring/ ödem Uterin fibroid Försämring/ återkommande uterin fibroid		

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifera ödem	Utebliven effekt	
Undersökningar		Viktökning		

Spontanrapporterade biverkningar

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

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

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

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

Risk för bröstcancer

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

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

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

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

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

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

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

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

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

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebo-gruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Konjugerade östrogener+medroxiprogesteronacetat)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

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

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

CI = konfidensintervall

Risk för endometriecancer

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

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

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

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

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

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

Risk för venös tromboembolism

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

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

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

* Studie på kvinnor utan livmoder
CI = konfidensintervall

Risk för kranskärlssjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

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

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

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

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

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

CI = konfidensintervall

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering 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

Verkningsmekanism

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

Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

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

Farmakodynamisk effect

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

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

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

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

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

Effekten av Activelle på benmineralinnehållet undersöktes i två 2-års randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier på postmenopausala kvinnor (n=327 i den ena varav 47 på Activelle och 48 på Kliogest (2 mg estradiol och 1 mg noretisteronacetat) resp. n=135 i den andra varav 46 på Activelle). Alla kvinnor erhöll kalciumtillägg (500–1000 mg/dag). Activelle förhindrade signifikant förlust av benmassa i ländryggen, höft (total), distala radius och i kroppen totalt jämfört med kvinnor som erhölet kalciumtillägg och placebo. Hos kvinnor i tidig postmenopaus (1–5 år efter menopaus) var den procentuella förändringen från basnivån för benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare, lårbenshals och lårbenstrochanter hos patienter som fullföljde 2 års behandling med Activelle $4,8 \pm 0,6\%$, $1,6 \pm 0,7\%$ resp. $4,3 \pm 0,7\%$ (medelvärde $\pm$ SEM), medan den var $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ resp. $5,0 \pm 0,9\%$ med den högre dosrekommendation innehållande 2 mg estradiol och 1 mg noretisteronacetat (Kliogest). Andelen kvinnor med bibehållen eller ökat benmineralinnehåll efter behandling med Activelle eller Kliogest var 87% resp. 91% efter 2 års behandling.

I en studie på postmenopausala kvinnor (medelålder 58 år) ökade behandlingen med Activelle i 2 år benmineralinnehållet i ländryggens kotpelare med $5,9 \pm 0,9\%$, i höft (total) $4,2 \pm 1,0\%$, vid distala radius $2,1 \pm 0,6\%$ och i kroppen totalt med $3,7 \pm 0,6\%$.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution av 17-beta-estradiol

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

Metabolism och eliminering av 17-beta-estradiol

17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarmar men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogener och flera

östrogensulfater och östrogenglukuronider. Östrogener utsöndras med gallan, där de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation) och elimineras i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

Absorption och distribution av noretisteronacetat

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

Metabolism och eliminering av noretisteronacetat

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

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Copovidon
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Triacetin
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28 tabletter, 3 x 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 och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1998-03-06/2013-03-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-22