

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Activelle 1 mg/0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg estradíól (sem estradíólhemíhýdrat) og 0,5 mg noretísterónasetat.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 37,0 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Hvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar, tvíkúptar töflur, 6 mm í þvermál. NOVO 288 er greytt í aðra hlið taflnanna og Apis nautið í hina hliðina.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Kvenhormónauppbót vegna óþæginda af völdum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf, þegar liðið er meira en 1 ár frá síðustu tíðablæðingum.

Til varnar beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum, sem eru í mikilli hættu á að beinbrotna og annaðhvort þola ekki önnur lyf sem viðurkennd eru til varnar beinþynningu eða frábending er fyrir því að þær noti þessi lyf.

Reynsla af meðferð kvenna eldri en 65 ára er takmörkuð.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Activelle er samsett lyf til samfelldrar kvenhormónauppbótar ætlað til notkunar hjá konum með leg. Taka á eina töflu daglega án þess að gera hlé á töflutökunni. Töflurnar á helst að taka á sama tíma á hverjum degi.

Í upphafi meðferðar, svo og við áframhaldandi meðferð á einkennum eftir tíðahvörf, á að nota minnsta virkan skammt í sem skemmstan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Nauðsynlegt getur reynst að breyta yfir í lyfjablöndu sem inniheldur stærri skammta, ef ekki hefur dregið úr óþægindum eftir þriggja mánaða meðferð.

Hjá konum sem ekki hafa tíðir, og nota ekki kvenhormónauppbót og hjá konum sem eru að skipta úr annarri samfelldri samsettri kvenhormónauppbót, má hefja meðferð með Activelle hvenær sem er. Hjá konum sem eru að skipta úr kaflaskiptri (sequential) kvenhormónauppbót á að hefja meðferðina strax eftir að blæðingum lýkur.

Ef sjúklingur hefur gleymt að taka töflu skal taka töfluna eins fljótt og auðið er innan næstu tólf klukkustunda. Ef meira en 12 klukkustundir eru liðnar á að farga töflunni sem gleymdist. Ef skammtur gleymist geta líkur á milliblæðingum og blettablæðingum aukist.

### 4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, fyrri saga eða grunur um brjóstakrabbamein
- Þekkt, fyrri saga eða grunur um illkynja estrógenháð æxli (t.d. legslímukrabbamein)
- Blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt (segarek í djúpbláæðum, lungnablóðrek)
- Þekktar raskanir sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíni (sjá kafla 4.4))
- Virkt eða nýlegt segarek í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm svo lengi sem niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi eru ekki orðnar eðlilegar aftur
- Þekkt ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna
- Porfýría.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð vegna óþæginda eftir tíðahvörf skal aðeins byrja að nota kvenhormónauppbót við einkennum sem hafa óæskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal að minnsta kosti einu sinni á ári leggja nákvæmt mat á áhættu og ávinning og halda áfram að nota kvenhormónauppbót aðeins í þann tíma sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhættu af völdum kvenhormónauppbótar við snemmbærum tíðahvörfum. En hins vegar er algild áhætta hjá ungum konum svo lág að hlutfall ávinnings og áhættu er hagstæðara hjá þessum konum en hjá eldri konum.

#### Læknisskoðun/eftirlit

Áður en kvenhormónauppbót hefst, eða er hafin á ný, skal heildarmat lagt á heilsufarssögu viðkomandi auk þess sem kanna á fjölskyldusögu. Líkamlegt ástand skal skoðað (þar með talið grindarhol og brjóst) með tilliti til þessa mats, frábendinga og varnaðarorða við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti og skal tíðni og eðli eftirlitsins ákvarðað fyrir hverja konu fyrir sig. Ráðleggja á konum um hvaða breytingum á brjóstum þær eigi að skýra læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningarúræði, t.d. brjóstamyndataka, skulu gerðar í samræmi við viðteknar skimunaraðferðir og í samræmi við klínískar þarfir hvers einstaklings.

#### Aðstæður sem þarfnast sérstaks eftirlits

Ef einhverjir eftirtalinna sjúkdóma eru eða hafa verið til staðar áður og/eða hafa versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náð eftirlit með sjúklingi. Hafa skal hugfast að þessir sjúkdómar geta komið upp á ný eða versnað meðan á meðferð með Activelle stendur, sérstaklega:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segareks (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi krabbameins í brjóstum
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án æðasjúkdóma
- Gallsteinar
- Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur
- Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus)
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)

- Flogaveiki
- Astmi
- Vefjabreytingar í miðeyra (otosclerosis).

#### Aðstæður þegar meðferð skal tafarlaust hætt

Hætta skal meðferð ef upp koma frábendingar eða ef eftirfarandi aðstæður eru fyrir hendi:

- Gula eða skert lifrarstarfsemi
- Marktæk hækkun á blóðþrýstingi
- Nýtilkominn höfuðverkur, sem líkist mígreni
- Þungun.

#### Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hjá konum með leg er aukin hætta á ofvexti legslímu og krabbameini þegar estrógen eru gefin ein sér í langan tíma. Greint hefur verið frá á bilinu 2- til 12-falt meiri hættu á legslímukrabbameini hjá þeim sem nota eingöngu estrógen samanborið við þær sem ekki nota estrógen, fer eftir meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan áfram verið meiri í fleiri en 10 ár.

Með því að bæta prógestageni við í a.m.k. 12 daga hvers mánaðar/28 daga tíðahrings eða með samfelldri samsettri meðferð með estrógeni-prógestageni, hjá konum sem ekki hafa gengist undir legnám, er komið í veg fyrir aukna hættu af kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu.

Milliblæðingar og blettblæðingar geta orðið á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Ef milliblæðingar eða blettblæðingar halda áfram eftir fyrstu mánuði meðferðar, koma fram eftir að meðferð hefur staðið í nokkurn tíma eða ef þær halda áfram eftir að meðferð hefur verið hætt, á að rannsaka ástæður þess. Þetta getur falið í sér töku vefjasýnis úr legslímu til að útiloka illkynja sjúkdóm í legslímu.

#### Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórrri safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Kvenhormónauppbót, einkum samsett estrógen-prógestagen meðferð, eykur þéttleika brjóstvefs sem fram kemur á brjóstamyndum og getur haft óæskileg áhrif við myndgreiningu brjóstakrabbameins.

## Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem nota kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt. Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin, gefa til kynna að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

## Bláæðasegarek

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri hættu á bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktá röskun á blóðstorknun, sem veldur tilhneigingu til segamyndunar, eru í aukinni hættu á að bláæðasegareki og kvenhormónauppbót getur aukið hættuna enn frekar. Því mega þessir sjúklingar ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógens, hár aldur, stór skurðaðgerð, langvarandi takmörkun á hreyfingu, offita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), meðganga/tímabilið eftir fæðingu, rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus (SLE)) og krabbamein. Ekki er samdóma álit um hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á bláæðasegarek.

Eins og ber að gera hjá öllum sjúklingum skal hafa í huga varúðarráðstafanir fyrir skurðaðgerðir til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir aðgerðina. Ef um skipulagða skurðaðgerð er að ræða með langvarandi hreyfingarleysi í kjölfarið er mælt með að hætta að nota kvenhormónauppbót tímabundið 4 til 6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur aftur fulla fótavist.

Hjá konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek en nákominn ættingi hefur fengið segarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir hennar (með skimun er einungis er hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki).

Ef saman fer greining röskunar sem veldur tilhneigingu til segamyndunar og blóðsegarekstilvik hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin er alvarleg (t.d. skortur á andtrombín, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki nota kvenhormónauppbót.

Hjá konum sem nú þegar eru á langvarandi segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af notkun kvenhormónauppbótar.

Komi í ljós bláæðasegarek eftir að meðferð hefst skal hætta að nota lyfið. Sjúklingum skal sagt að hafa þegar í stað samband við lækinn, ef þeir finna fyrir hugsanlegum einkennum um segarek (t.d. sársaukafullum þrota í fótlegg, skyndilegum verk fyrir brjósti, andnaud).

## Kransæðasjúkdómur (CAD)

Í slembuðum samanburðarrannsóknum hafa ekki komið fram vísbendingar um vörn gegn hjartadrepi hjá konum, hvort sem þær voru með hjartasjúkdóm fyrir eða ekki, sem fengu samsetta kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu.

Hlutfallsleg áhætta á að fá kransæðasjúkdóm, meðan á notkun á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni stendur, eykst lítillega. Þar sem grunnáhætta á að fá kransæðasjúkdóm er mjög háð aldri, er fjöldi viðbótartilfella kransæðasjúkdóms vegna estrógen-prógestagen notkunar, mjög lítil hjá heilbrigðum konum nálægt tíðahvörfum, en eykst með hækkandi aldri.

## Heilaslag

Samsett estrógen-prógestagen meðferð og meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-faldri aukinni hættu á heilaslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar er grunnhætta á heilaslagi mjög háð aldri. Því eykst heildaráhætta á heilaslagi hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri (sjá kafla 4.8).

## Aðrir sjúkdómar

Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því á að fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.

Meðan á meðferð með estrógenum eða kvenhormónauppbót stendur á að fylgjast náið með konum, sem eru fyrir með hækkada þríglyseríða, þar sem í tengslum við estrógenmeðferð við þessar aðstæður hefur verið skýrt frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglyseríða í plasma, sem leitt hefur til brisbólgu.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisjúgur kemur fram eða versnar.

Estrógen auka TBG (thyroid binding globulin), sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilhormóns, sem mælt er með próteinbundnu jodíði (PBI), T4 gildum (með súlu eða með geislaónæmismælingu) eða T3 gildum (með geislaónæmismælingu). T3 resín upptaka er skert og endurspeglar hækkun á TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Þéttni annarra bindipróteina í sermi getur verið hækkuð, t.d. CBG (corticoid binding globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera og SHBG (sex-hormone-binding-globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna og líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensinogen/renín hvarfefni, alfa-I-andtrýpsín og cerúlóplasmín).

Kvenhormónauppbót bætir ekki vitræna starfsemi. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum, sem byrja að nota samfellda, samsetta kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

## Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT)

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs við lifrabólgu C veiru, voru ALAT-hækkanir sem voru meira en 5-föld efri eðlileg mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Auk þess komu ALAT-hækkanir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hins vegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabúvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri. Sjá kafla 4.5.

Activelle töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Verið getur að umbrot estrógena og prógestagena aukist vegna samtímis notkunar efna sem vitað er að hvetja lyfjaumbrot fyrir tilstilli ensíma, einkum cýtókróm P450, eins og krampaleysandi lyf (t.d. fenóbarbítal, fenýtóín, karbamazepín) og breiðvirk sýklalyf (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín, efavírenz).

Rítónavír, telaprevír og nelfínnavír, sem venjulega eru þekkt sem öflugir hemlar, geta aftur á móti sýnt hvetjandi eiginleika þegar þau eru notuð samtímis sterahormónum. Náttúruylf, sem innihalda Jóhannesarjurt/Jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) geta hvatt umbrot estrógena og prógestagena.

Klínískt séð geta aukin umbrot estrógena og prógestagena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingum frá legi.

#### Áhrif kvenhormónauppbótar með estrógeni á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen lækka marktækt þéttni lamotrigíns í plasma við samtímis notkun vegna virkunar á glúkúróníðtengingu lamotrigíns. Þetta gæti dregið úr stjórn á flogum. Þó að hugsanleg milliverkun milli kvenhormónauppbótar og lamotrigíns hafi ekki verið rannsökuð er búist við að svipuð milliverkun sé til staðar, sem gæti leitt til skertrar flogastjórnunar hjá konum sem nota bæði lyfin samtímis.

#### Lyfhrifamilliverkanir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C, voru ALAT-hækkarnir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.4).

Lyf, sem hamla virkni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli lifrarensíma, t.d., ketókónazól, geta aukið blóðgildi virku innihaldsefnanna í Activelle.

Samhliða notkun ciklosporíns getur valdið aukinni blóðþéttni ciklosporíns, kreatíníns og transamínasa, vegna minnkaðs umbrots ciklosporíns í lifur.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Activelle á ekki að nota á meðgöngu.

Verði kona barnshafandi meðan á meðferð með Activelle stendur á að hætta meðferð þegar í stað. Klínískar upplýsingar frá takmörkuðum fjölda þungana, þar sem lyfið hefur verið notað, benda til að noretísterón hafi aukaverkanir á fóstrið. Við stærri skammta en þeir sem venjulega eru notaðir í getnaðarvarnarlyf til inntöku og hormónalyf til uppbótarmeðferðar, sást karlkenning á kvenfóstrum.

Fram til þessa hafa upplýsingar úr flestum faraldsfræðilegum rannsóknum, sem eiga við varðandi útsetningu samsetninga estrógena og prógestagena á fóstur fyrir slysni, hvorki bent til vansköpunar né eiturvekana á fóstur.

#### Brjóstagjöf

Activelle á ekki að nota meðan barn er haft á brjósti.

#### Frjósemi

Engin gögn eru fyrirleggjandi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Activelle hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Klínísk reynsla

Algengustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá um 10% til 20% sjúklinga í klínískum rannsóknum á Activelle, voru blæðingar frá leggöngum og verkir/eymsli í brjóstum. Blæðingar frá leggöngum urðu venjulega á fyrstu mánuðum meðferðar. Verkir í brjóstum hurfu venjulega eftir nokkurra mánaða meðferð. Í töflunni hér á eftir er skýrt frá öllum aukaverkunum sem komu oftast fram í slembuðum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með Activelle, samanborið við lyfleysu og sem almennt er talið að séu hugsanlega tengdar meðferðinni:

Líffæraflokkun	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100; < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000; < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking í leggöngum eða leggangaproti (vaginitis), sjá einnig „Æxlunarfæri og brjóst“		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, sjá einnig „Húð og undirhúð“	
Efnaskipti og næring		Vökvasöfnun, sjá einnig „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“		
Geðræn vandamál		Þunglyndi eða versnun þunglyndis	Taugaveiklun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, mígreni eða versnun á mígreni		
Æðar			Yfirborðs-segablaæðabólga	Segamyndun í djúpbláæðum, lungnablóðrek
Meltingarfæri		Ógleði	Kviðverkir, kviðþan eða óþægindi í kviði, vindgangur eða uppþemba	
Húð og undirhúð			Hármissir, hæring eða þrymlabólur, kláði eða ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkir	Sinadráttur í fótleggjum	
Æxlunarfæri og brjóst	Verkir eða eymsli í brjóstum, blæðingar frá leggöngum	Bjúgur á brjóstum eða brjóstastækkun, versnun, endurkoma eða myndun sléttvöðvahnúta í legi		

<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Bjúgur á útlimum	Lyfið er óvirkt	
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Þyngdaraukning		

### Reynsla eftir markaðssetningu

Auk ofanefndra aukaverkana hefur verið tilkynnt um þær aukaverkanir sem greint er frá hér á eftir og þær eru almennt taldar hugsanlega tengdar notkun Activelle. Tilkynningatíðni þessara aukaverkana er: kemur örsjaldan fyrir (< 1/10.000 sjúklingar, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)). Tilkynningar um aukaverkanir eftir markaðssetningu eru álitnar vantaldar, einkum hvað varðar smávægilegar og vel þekktar aukaverkanir. Skoða skal tíðni þeirra í ljósi þessa.

- Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ): Legslímukrabbamein.
- Ónæmiskerfi: Útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmislost/bráðaofnæmi).
- Geðræn vandamál: Svefnleysi, kvíði, breytt kynhvöt.
- Taugakerfi: Svimi, heilaslag.
- Augu: Sjóntruflanir.
- Hjarta: Hjartadrep.
- Æðar: Versnun háþrýstings.
- Meltingarfæri: Meltingartruflanir, uppköst.
- Lifur og gall: Sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar, ástand vegna gallsteina versnar, endurkoma gallsteina.
- Húð og undirhúð: Flasa, útbrot, ofsabjúgur.
- Æxlunarfæri og brjóst: Ofvöxtur legslímu, kláði í sköpum og leggöngum.
- Rannsóknaniðurstöður: Þyngdartap, blóðþrýstingshækkun.

Skýrt hefur verið frá öðrum aukaverkunum í tengslum við estrógen/prógestagen meðferð:

- Húð og undirhúð: Hárlós, þungunarfrenkur, regnbogarodasótt, rósahnútar og æðapurpuri
- Hugsanleg vitglöp hjá eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

### Hætta á brjóstakrabbameini

Allt að 2-föld hætta er á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum á samsettri estrógen-prógestagen meðferð, sem varir lengur en 5 ár.

Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.

Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsóknin) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan.

### **Stærsta safngreiningin á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum**

**Áætluð viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m<sup>2</sup>**

<b>Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)</b>	<b>Nýgengi á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-54 ára),</b>	<b>Áhættuhlutfall</b>	<b>Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem</b>
--	---	-----------------------	--

	sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*		notuðu kvenhormónauppbót
<b>Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrógen-prógestagen-samsetningar</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Grunnildir nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m<sup>2</sup>.

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

### Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m<sup>2</sup>

Aldur við upphaf kvenhormóna- uppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára) sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
<b>Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrógen-prógestagen-samsetningar</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Grunnildir nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m<sup>2</sup>.

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

### USA WHI rannsóknir – Viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
<b>CEE estrógen eingöngu</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE+MPA estrógen-prógestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* WHI rannsókn á konum án legs, sem sýndi ekki aukna áhættu á brjóstakrabbameini.

\*\* Þegar greiningin var takmörkuð við konur, sem höfðu ekki fengið kvenhormónauppbót áður en rannsóknin hófst, var ekki aukin áhætta á fyrstu 5 árum meðferðar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem fengu ekki meðferð.

### Hætta á legslímukrabbameini

Tíðni legslímukrabbameins er um það bil 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem ekki nota kvenhormónauppbót.

Ekki er mælt með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem hún eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum var aukin hættu á legslímukrabbameini frá 5 til 55 greind viðbótartilfelli, hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára, eftir því hversu lengi meðferð með estrógeni eingöngu hafði staðið yfir og eftir því hversu stór estrógenskammtur var notaður. Viðbót prógestagens við meðferð með estrógeni eingöngu í a.m.k. 12 daga hvers tíðahrings getur komið í veg fyrir þessar auknu hættu. Í „Million Women“ rannsókninni jók 5 ára samsett meðferð (lotubundin eða samfelld) með kvenhormónauppbót ekki hættuna á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta 1,0 (0,8-1,2)).

### Hætta á krabbameini í eggjastokkum

Meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá kvenhormónauppbót í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið kvenhormónauppbót í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

### Hætta á bláæðasegareki

Kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri áhættu fyrir bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku tilviki á fyrsta ári meðferðar með kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI rannsóknanna eru sýndar hér fyrir neðan.

#### **WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á bláæðasegareki yfir 5 ára notkun**

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
<b>Eingöngu estrógen til inntöku*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Samsett meðferð með estrógeni og prógestageni til inntöku</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Rannsókn á konum án legs.

### Hætta á kransæðasjúkdómi

Hætta á kransæðasjúkdómi eykst lítillega hjá þeim sem eru eldri en 60 ára, sem eru á samsettri meðferð með kvenhormónauppbót með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.4).

### Hætta á heilaslagi

Meðferð með estrógeni eingöngu og samsett meðferð með estrógeni-prógestageni, tengist allt að 1,5-faldri hlutfallslega aukinni hættu á heilaslagi. Hætta á heilablæðingu eykst ekki við notkun á kvenhormónauppbót.

Þessi hlutfallslega áhætta er ekki háð aldri eða meðferðarlengd, en grunnáhættan er mjög háð aldri. Heildaráhætta heilaslags hjá konum sem fá kvenhormónauppbót eykst með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4).

## WHI rannsóknir sameinaðar – Viðbótaráhætta á heilaslagi\* yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Fjöldi, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli, á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Ekki var gerður greinarmunur á milli heilaslags vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun geta ógleði og uppköst komið fram. Meðferð fer eftir einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blöndur af prógestógen og estrógen, fast hlutfall, ATC flokkur: G03FA01

#### Verkunarháttur

Estradíól: Virka innihaldsefnið, samtengt 17β-estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega eins og það 17β-estradíól sem myndast í mönnum. Það kemur í stað minnkaðrar estrógenmyndunar hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr óþægindum af þeirra völdum.

Estrógen koma í veg fyrir beinþynningu eftir tíðahvörf eða brottnám eggjastokka.

Noretísterónasetat: Samtengt (synthetic) prógestagen með svipaða verkun og prógesterón, sem er náttúrulegt kvenhormón. Þar sem estrógen örva vöxt leghlímu auka estrógen án mótvægisáðgerða hættu á ofvexti leghlímu og krabbameini. Með því að bæta prógestageni við dregur verulega úr hættu á ofvexti leghlímu af völdum estrógens hjá konum með leg.

#### Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum á Activelle hefur verið sýnt fram á að með því að bæta noretísterónasetati í lyfið eykur það þá verkun 17β-estradíóls að draga úr einkennum frá hjarta og æðakerfi.

Óþægindi af völdum tíðahvarfa minnka á fyrstu vikum meðferðar.

Activelle er hormóna samsetning til samfelldrar meðferðar með kvenhormónauppbót sem er notuð þegar óskað er eftir að komast hjá reglulegum tíðablæðingum eins og verða þegar notuð er lotubundin eða kaflaskipt (sequential) kvenhormónauppbót. Eftir 9-12 mánaða meðferð höfðu blæðingar hætt (engar blæðingar eða blettablæðingar) hjá um 90% kvennanna.

Blæðingar og/eða blettablæðingar komu fram hjá 27% kvenna á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar og hjá 10% á fyrstu 10-12 mánuðum meðferðar.

Estrógenskortur eftir tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkandi beinmassa.

Áhrif estrógena á beinþéttni eru skammtaháð. Verndandi áhrif virðast haldast eins lengi og meðferð stendur. Eftir að notkun kvenhormónauppbótar er hætt verður minnkun beinmassa svipuð og hjá konum sem ekki hafa verið í meðferð.

Upplýsingar úr WHI rannsókninni og rannsóknum sem heildargreiningar hafa verið gerðar á (meta-analysed trials) sýna að notkun kvenhormónauppbótar, með estrógeni einu sér eða með prógestageni – hjá konum sem almennt séð eru heilbrigðar – minnki hættu á mjaðmar-, hryggjarliða- og öðrum beinþynningarbeinbrotum. Kvenhormónauppbót getur einnig komið í veg fyrir brot hjá konum með lága beinþéttni og/eða staðfesta beinþynningu en upplýsingar um þetta eru takmarkaðar.

Áhrif Activelle á þéttni steinefna í beinum voru rannsökuð í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem stóðu í 2 ár hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf (n = 327) í annarri rannsókninni, þar sem 47 notuðu Activelle og 48 notuðu Kliogest (2 mg af estradíóli og 1 mg af noretísterónasetati) og n = 135 í hinni rannsókninni, þar sem 46 notuðu Activelle). Allar konurnar fengu kalsíumuppbót á bilinu 500 til 1.000 mg á dag. Activelle dró marktækt úr beinþynningu í lendhrygg, mjöðmum, framhandlegg og í öllum beinum líkamans í samanburði við konur, sem eingöngu voru meðhöndlaðar með kalsíumuppbót. Hjá konum, sem nýverið höfðu gengið í gegnum tíðahvörf (1 til 5 ár frá síðustu tíðablæðingum), varð hlutfallsleg breyting á upphafsgildum beinþéttni eftir 2 ára meðferð með Activelle  $4,8 \pm 0,6\%$  í lendhrygg,  $1,6 \pm 0,7\%$  í lærleggshálsi og  $4,3 \pm 0,7\%$  í lærleggshnútu (meðaltal  $\pm$  SEM), en þegar notaðar voru samsetningar sem innihalda stærri skammta, 2 mg E<sub>2</sub> og 1 mg NETA (Kliogest), voru þessi hlutföll  $5,4 \pm 0,7\%$  í lendhrygg,  $2,9 \pm 0,8\%$  í lærleggshálsi og  $5,0 \pm 0,9\%$  í lærleggshnútu. Eftir meðferð sem stóð í 2 ár var hundraðshluti þeirra kvenna, sem viðhélt beinþéttni eða hún jókst meðan á meðferð stóð, 87% við notkun Activelle og 91% hjá þeim sem notuðu Kliogest. Í rannsókn, sem gerð var á konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru að meðaltali 58 ára, jókst beinþéttni um  $5,9 \pm 0,9\%$  í lendhrygg, um  $4,2 \pm 1,0\%$  í mjöðmum, um  $2,1 \pm 0,6\%$  í framhandlegg og um  $3,7 \pm 0,6\%$  í öllum beinum líkamans við meðferð með Activelle, sem stóð í 2 ár.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing 17 $\beta$ -estradíóls

Örkristallað 17 $\beta$ -estradíól frásogast hratt frá meltingarvegi eftir inntöku. Það umbrotnar umtalsvert við fyrstu umferð um lifur og í þörmum og hámarksþéttni í plasma, sem er um 35 pg/ml (21-52 pg/ml), næst innan 5-8 klst. Helmingunartími 17 $\beta$ -estradíóls er um 12-14 klst. Það berst um blóðrás bundið SHBG (Sex-hormone-binding globulin) (37%) og við albúmín (61%), en aðeins um 1-2% eru óbundin.

### Umbrot og brotthvarf 17 $\beta$ -estradíóls

Umbrot 17 $\beta$ -estradíóls verða að mestu í lifur og þörmum en einnig í marklíffærum (target organs) og myndast bæði umbrotsefni, sem hafa minni virkni eða eru óvirk, þ.m.t. estrón, katekólestrógen og nokkur estrógensúlföt og glúkúróníðar. Estrógen skiljast út annars vegar með galli þar sem þau verða fyrir vatnsrofi og endurfrásogast (hringrás utan lifrar) og hins vegar með þvagi, einkum á líffræðilega óvirku formi.

### Frásog og dreifing noretísterónasetats

Eftir inntöku noretísterónasetats frásogast það hratt og umbrotnar í noretísterón (NET). Það umbrotnar við fyrstu umferð um lifur og þarma og næst hámarksþéttni í plasma, sem er um 3,9 ng/ml (1,4-6,8 ng/ml) innan 0,5-1,5 klst. Lokahelmingunartími noretísteróns er 8-11 klst. Noretísterón binst SHBG (36%) og albúmíni (61%).

### Umbrot og brotthvarf noretísterónasetats

Mikilvægustu umbrotsefnin eru ísómerar, sem eru 5 $\alpha$ -tvíhýdrónoretísterón og fjórhýdró-noretísterón, sem skiljast aðallega út í þvagi sem súlföt og glúkúróníðsambönd.

Lyfjahlörf hjá öldruðum hafa ekki verið rannsökuð.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eiturvirgni estrógena er lítil. Vegna greinilegs munar á milli dýrategunda annars vegar og dýra og manna hins vegar hafa niðurstöður úr forklínískum rannsóknum takmarkað gildi til að séð verði fyrir hver áhrif estrógena á menn verða.

Í rannsóknadýrum hafði estradíól eða estradíólvalerat eiturverkanir á fósturvísa þegar við tiltölulega lága skammta; vanskapnaður á þvagrás og kvenkenning karlfóstra sást.

Líkt og aðrir prógestagenar olli noretísterón karlkenningu kvenfóstra hjá rottum og öpum. Eftir stóra skammta af noretísteróni sást eiturverkanir á fósturvísa.

Upplýsingar úr hefðbundnum forklínískum rannsóknum á eiturverkunum af völdum endurtekinna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi eiginleikum hafa ekki gefið til kynna neina sérstaka áhættu fyrir menn umfram það, sem fram kemur annars staðar í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Kópóvídón

Talkúm

Magnesíumsterat

#### Filmuhúð:

Hýprómellósa

Þríasetín

Talkúm

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25 °C. Má ekki geyma í kæli. Geymið dagatalsskífuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

1x28 töflur eða 3x28 töflur í dagatalsskífum.

Dagatalsskífur með 28 töflum í er gerð úr þremur hlutum:

- Botninn er úr lituðu, ógegnsæju pólýprópýleni
- Kringlótt lokið er úr gegnsæju pólýstýreni

– Miðstykkið er úr lituðu, ógegnsæju pólýstýreni

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danmörk.

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

MTnr 980218 (IS).

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu MR- markaðsleyfis: 10. ágúst 2005.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. september 2014.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. nóvember 2024.