

## **Activelle 0,5 mg/0,1 mg-Filmtabletten**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Filmtablette enthält:

Estradiol 0,5 mg (als Estradiol-Hemihydrat) und Norethisteronacetat 0,1 mg.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat 37,5 mg. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. Darreichungsform**

Filmtablette.

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung länger als 1 Jahr zurückliegt.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Activelle ist ein kombiniertes Präparat zur kontinuierlichen Hormonsubstitutionstherapie für Frauen mit intaktem Uterus. Es sollte täglich eine Tablette, möglichst zur gleichen Tageszeit, ohne Unterbrechung eingenommen werden.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte die Tablette sobald wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, sollte die Tablette entsorgt werden. Das Vergessen einer Tablette kann die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen erhöhen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Bestehende, frühere oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom)
- Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Vorangegangene oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Fall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Die Erkenntnisse zu den Risiken, die mit einer HRT zur Behandlung einer frühzeitigen Menopause verbunden sind, sind begrenzt. Aufgrund des niedrigen absoluten Risikos jüngerer Frauen könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Frauen jedoch günstiger sein als jenes für ältere Frauen.

### **Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen**

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen-

und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen zur Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt oder dem Krankenpflegepersonal mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis durchzuführen und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau anzupassen.

#### **Situationen, die eine Überwachung erfordern**

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Activelle wieder auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Gebärmuttermyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

#### **Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch**

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

#### **Endometriumhyperplasie und -krebs**

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mehr als 10 Jahre lang erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Wenn Durchbruch- oder Schmierblutungen nach dem ersten Behandlungsmonat bestehen bleiben oder im Laufe der Behandlung auftreten oder nach Abbruch der Behandlung bestehen bleiben, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

#### **Brustkrebs**

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen, aber möglicherweise auch Estrogen-Monopräparate zur HRT anwenden.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Untersuchung, der Women's Health Initiative Study (WHI), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Dieses erhöhte Risiko ist nach etwa 3 Jahren feststellbar (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb einiger weniger Anwendungsjahre, es kehrt jedoch nach Behandlungsende nach einigen (maximal 5) Jahren wieder auf das Grundrisiko zurück.

Eine HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Brustkrebsdiagnostik beeinträchtigen kann.

#### **Ovarialkarzinom**

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5 – 10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie war mit einem leicht erhöhten

Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

### **Venöse Thromboembolie**

Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d.h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein erhöhtes Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einem chirurgischen Eingriff in Betracht gezogen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Anamnese, die aber Verwandte ersten Grades haben, die bereits in jungen Jahren an venöser Thromboembolie erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden, nachdem die Patientin eingehend hinsichtlich der begrenzten Aussagekraft dieses Verfahrens beraten wurde (es wird nur ein Teil der thrombophilen Defekte durch dieses Verfahren identifiziert).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem venöse Thromboembolien bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein S- und/oder Protein C- Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

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

### **Koronare Herzkrankheit (KHK)**

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei Ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maße altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei perimenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

### **Ischämischer Schlaganfall**

Die Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maße altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

### **Hypothyreose**

Bei Patientinnen, die eine Schilddrüsenhormonersatztherapie benötigen, sollte die Schilddrüsenfunktion während einer HRT regelmäßig überwacht werden, um so sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonwerte in einem akzeptablen Bereich bleiben.

### **Angioödem**

Estrogene können Symptome eines Angioödems induzieren oder verstärken, vor allem bei Frauen mit hereditärem Angioödem.

### **Sonstige Erkrankungen**

Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie sollen während einer Estrogensersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, berichtet wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen

Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin und Caeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für wahrscheinliche Demenz für Frauen, die bei Beginn einer kombinierten kontinuierlichen HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Activelle enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450-Enzyme, induzieren; wie Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antifektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

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

Einige Labortests könnten durch eine Estrogentherapie beeinflusst werden, so etwa Glukosetoleranztests oder Schilddrüsenfunktionstests.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Activelle kann aufgrund des verringerten Ciclosporin-Metabolismus in der Leber zu erhöhten Blutwerten für Ciclosporin, Creatinin und Transaminasen führen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### **Schwangerschaft:**

Activelle ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn während der Behandlung mit Activelle eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten über eine begrenzte Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten berichtet. Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

##### **Stillzeit**

Activelle ist während der Stillzeit nicht indiziert.

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

Activelle hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### **Klinische Erfahrungen:**

Die am häufigsten erwähnte Nebenwirkung innerhalb klinischer Studien mit Activelle ist Vaginalblutung. Blutungen und Schmierblutungen traten bei 11 % der Patientinnen im 1. Behandlungsmonat, bei 15 % der Patientinnen im 4. Behandlungsmonat und bei 11 % am Ende der 6-monatigen Studie auf. Alle unerwünschten Ereignisse, die im Vergleich zu Placebo bei Activelle häufiger auftraten und die hinsichtlich der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung stehen, sind im Folgenden beschrieben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>sehr häufig</b> ≥1/10	<b>häufig</b> ≥1/100; <1/10	<b>gelegentlich</b> ≥1/1000; <1/100	<b>Selten</b> ≥1/10000; <1/1000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Vulvovaginale Mykosen, siehe auch "Erkrankungen"		

<b>gen</b>		der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Depressionen oder Verschlechterung von Depressionen, Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen	Migräne Schwindel	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Bauchschmerzen Übelkeit	Blähungen Dyspepsie	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Pruritus oder Urtikaria Alopezie Akne	
<b>Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Rückenschmerzen Nackenschmerzen Gliederschmerzen	Krämpfe in den Beinen	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Vaginale Hämorrhagie	Verdickung des Endometriums Vulvovaginale Mykosen	Brustschmerzen Brustspannen	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Periphere Ödeme	

**Erfahrung nach Markteinführung:**

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Activelle 1 mg/0,5 mg. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig: (<1/10000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)). Die Erfahrungen nach Markteinführung sind durch eine geringe Berichterstattung limitiert, insbesondere im Hinblick auf geringfügige und gut bekannte Nebenwirkungen. Die genannten Häufigkeiten sollten dahingehend interpretiert werden:

- Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, geschwächte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Hypertonieverschlechterung
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhoe, Hautausschlag, Angioödem
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie, Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura

- Wahrscheinliche Demenz ab einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- Trockene Augen
- Veränderung der Tränenfilm-Zusammensetzung

### **Brustkrebsrisiko**

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre lang durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als das bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Die Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

#### **Million Women Study (MWS) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Inzidenz bei 1000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*</b>	<b>Relatives Risiko**</b>	<b>Zusätzliche Fälle bei 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)</b>
<b>Estrogen-Monotherapie</b>			
50-65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
<b>Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie</b>			
50-65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

\* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in den Industrieländern

\*\* Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

**Hinweis:** Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

#### **WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Inzidenz bei 1000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	<b>Zusätzliche Fälle bei 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)</b>
<b>Estrogen-Monotherapie (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Estrogen &amp; Gestagen (CEE+MPA)**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)

\* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.

\*\* Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

### **Endometriumkarzinomrisiko**

Ungefähr 5 von 1000 Frauen mit Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Ovarialkarzinomrisiko**

Langzeitanwendung von Estrogen-Monotherapie und von kombinierter Estrogen-Gestagen-HRT wurde mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinomrisiko in Verbindung gebracht.

In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2500 Anwenderinnen.

### **Risiko venöser Thromboembolien**

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein-venen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher (siehe

Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI- Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

**WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Inzidenz pro 1000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	<b>Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)</b>
<b>Orale Estrogen-Monotherapie*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Kombinierte Orale Estrogen-Gestagen-Einnahme</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Studie bei Frauen ohne Uterus

**Risiko für koronare Herzkrankheit**

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

**Risiko eines ischämischen Schlaganfalls**

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischaemischen Schlaganfall. Das Risiko für einen haemorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

**Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischaemischen Schlaganfall\* nach 5-jähriger HRT**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Inzidenz bei 1000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	<b>Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)</b>
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 Wien  
 Österreich  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Die Symptome einer Überdosierung mit oralen Estrogenen sind Spannungsgefühle in der Brust, Übelkeit, Erbrechen und/oder Metrorrhagie. Eine Überdosierung mit Gestagenen kann zu Depression, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

Norethisteronacetat: Synthetisches Gestagen mit vergleichbaren Wirkungen zu Progesteron, einem natürlichen weiblichen Sexualhormon. Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko für Endometriumhyperplasie- und krebs. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wird in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Ab der dritten Behandlungswoche war die Abnahme der durchschnittlichen Anzahl der moderaten bis schweren Hitzewallungen in der Behandlungsgruppe mit 0,5 mg Estradiol im Vergleich zu der Placebo-Gruppe statistisch signifikant ( $p \leq 0,001$ ). Diese Reduktion hielt bis zum Abschluss der Studie in der 24. Woche an.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

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

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird nicht durch Norethisteronacetat beeinflusst.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei älteren Frauen nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Angesichts der deutlichen Unterschiede zwischen Tierarten und zwischen Tier und Mensch besitzen präklinische Ergebnisse nur einen begrenzten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten Estradiol und Estradiolvalerat bereits bei relativ niedrigen Dosen einen embryolethalen Effekt; es wurden Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet.

Norethisteron bewirkte wie andere Gestagene eine Virilisierung von weiblichen Feten bei Ratten und Affen. Nach hohen Dosen von Norethisteron wurden embryonale Wirkungen beobachtet.

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität basieren, ergeben kein besonderes Risiko beim Menschen, das über das in den anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels diskutierte hinausgeht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Tablettenkern:**

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat.

#### **Filmüberzug:**

Hypromellose, Triacetin, Talkum.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

– Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen

- ringförmigem Tablettenhalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem nicht-transparentem Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. Inhaber der Zulassung**

Novo Nordisk Pharma GmbH

Operring 3

1010 Wien

#### **8. Zulassungsnummer**

1-27819

#### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

30. Oktober 2008 / 3. August 2012

#### **10. Stand der Information**

September 2014

#### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig.