

Activelle

Novo Nordisk

Østrogen – progestogen kombinasjonspreparat.

ATC-nr.: G03F A01

Står ikke på WADAs dopingliste

TABLETTER: Hver tablett inneh.: Østradiolhemihydrat tilsv. østradiol 1 mg, noretisteronacetat 0,5 mg, laktosemonohydrat 37 mg, hjelpestoffer. Filmdrasjert.

Indikasjoner: Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter siste menstruasjon. Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for fremtidige frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert. Erfaring med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

Dosering: 1 tablett daglig uten opphold. Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose og den korteste varighet brukes. Hos kvinner med amenoré og som ikke får HRT eller kvinner som går over fra et annet kontinuerlig kombinasjons-HRT-preparat, kan behandlingen starte på en hvilken som helst passende dag. Kvinner som går over fra sekvensiell HRT-behandling bør starte behandlingen rett etter at bortfallsblødningen er opphørt. Overgang til et preparat med høyere dosekombinasjon kan være indisert hvis responsen etter 3 måneder ikke har gitt tilfredsstillende symptomlindring. Effekten på benmineraltettheten er doserelatert og beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen fortsettes.

Uteglemt dose: Hvis pasienten har glemt å ta 1 tablett bør tablett tas så snart som mulig innen de neste 12 timene. Hvis det har gått >12 timer bør tablett kastes. Forglemmelse av en dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og sporblødning.

Administrering: Tas oralt, fortrinnsvis på samme tid hver dag. Tas med et glass vann. Kan tas med eller uten mat.

Kontraindikasjoner: Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft. Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft). Udiagnostisert genitalblødning. Ubehandlet endometriehyperplasi. Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli). Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antritrombinmangel). Aktiv eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt). Akutt eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert. Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. Porfyri.

Forsiktighetsregler: Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst 1 gang pr. år og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen. Bevis vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. Pga. lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan likevel nytte/risiko-balansen være mer fordelaktig for yngre enn for eldre. En fullstendig anamnese (inkl. familieanamnese) og en nøye generell klinisk undersøkelse (inkl. underliv og bryst) bør foretas før behandlingen initieres eller gjeninnsettes. Under behandlingen bør pasienten følges opp rutinemessig. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen. Undersøkelser, inkl. egnede billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas iht. gjeldende screeningpraksis, og tilpasses den enkelte. Hvis noen av følgende tilstander er til stede, har forekommet tidligere og/eller forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling bør pasienten overvåkes nøye: Leiomyomer (uterine fibroider), endometriose, risikofaktorer for tromboembolisk sykdom, risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft, hypertensjon, leversykdom (f.eks. leveradenom), diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner, cholelithiasis, migrene eller sterk hodepine, systemisk lupus erythematosus, tidligere endometriehyperplasi, epilepsi, astma, otosklerose. Behandlingen bør avsluttes umiddelbart hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner: Gulsott eller forverring av leverfunksjon, signifikant økt blodtrykk, nye anfall av migrenelignende hodepine og graviditet. **Endometriehyperplasi og karsinom:** Langtidsbehandling med østrogen alene ved intakt uterus øker risikoen for endometriehyperplasi og karsinom. Tillegg av et gestagen syklisk i minst 12 dager pr. måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-gestagen-behandling hos ikke-hysterektomerte kvinner hindrer denne økte risikoen som er forbundet med HRT med østrogen alene. Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning fortsetter etter de første månedene med behandling, begynner etter en tid med behandling, eller hvis blødningen vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken avklares, dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet. **Brystkreft:** Bevis tyder på en økt risiko for brystkreft ved inntak av kombinert østrogen-gestagen, og muligens også østrogen gitt alene ved HRT, og at denne er avhengig av varigheten av HRT. Studier er overensstemmende mht. å finne en økt risiko for brystkreft hos kvinner som får østrogen-gestagenkombinasjoner som HRT. Den økte risikoen viser seg etter ca. 3 år, den blir tydelig innenfor få års bruk, men går tilbake til baseline innen få år (maks. 5 år) etter avsluttet behandling. HRT, spesielt østrogen-gestagen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på

mammografibildene, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft. **Ovariekreft:** Langtidsbehandling (minst 5–10 år) med HRT med østrogen alene har vært forbundet med svakt økt risiko for ovariekreft. Noen studier antyder at langtidsbehandling med kombinasjons-HRT kan gi en tilsvarende eller noe lavere risiko. **Venøs tromboembolisme:** HRT er forbundet med en høyere risiko (1,3–3 ganger høyere risiko) for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det 1. året av behandlingen. Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere, HRT er derfor kontraindisert hos disse. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å avslutte HRT-behandlingen midlertidig i 4–6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen. HRT er kontraindisert ved familiær trombofil tilstand som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem, eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (f.eks. antitrombinmangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter). For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte/risiko ved bruk av HRT. Pasienten bør rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné). **Koronar arteriesykdom:** Det foreligger ingen bevis fra studier mht. beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende koronar arteriell sykdom som fikk kombinerte østrogen-gestagen HRT eller HRT med østrogen alene. Den relative risiko for koronar arteriesykdom ved bruk av kombinert østrogen-gestagen HRT er svakt økt. Da absolutt risiko for koronar arteriesykdom ved baseline er svært aldersavhengig, er antall ekstra tilfeller av koronar arteriesykdom pga. østrogen-gestagenbruk svært lav hos friske kvinner nær menopause, men vil øke med økende alder. **Iskemisk slag:** Kombinert østrogen-gestagen og behandling med østrogen alene er forbundet med en opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risiko forandres ikke med alder eller tid siden menopause. Risiko for slag ved baseline er likevel svært aldersavhengig, og den totale risiko for slag ved bruk av HRT vil øke med alderen. **Andre tilstander:** Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye. Kvinner med pre-eksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye, da sjeldne tilfeller av forhøyede plasmatriglyseridnivåer har ført til pankreatitt. Østrogener øker tyreoidbindende globulin (TBG) som gir økt sirkulerende totalt thyroideahormon. Opptak av T₃ resin reduseres, noe som reflekterer forhøyet TBG. Konsentrasjonene av fritt T₄ og fritt T₃ er uforandret. Andre bindende proteiner, som kortikoidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG), kan være forhøyet i serum, og gi økte konsentrasjoner av hhv. sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Andre plasmaproteiner kan økes (angiotensinogen/renin substrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin). Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som starter behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter fylte 65 år. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se G03F A01. Metabolismen av østrogener og gestagener kan økes ved samtidig inntak av substanser som inducerer legemiddelmetaboliserende enzymer spesielt cytokrom P-450 slik som anti epileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir, telaprevir og nelfinavir har induserende virkning på steroider. Naturmidler inneholdende johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan inducere metabolismen av østrogener og gestagener og medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil. Legemidler som hemmer aktiviteten til mikrosomale leverenzymene f.eks. ketokonazol, kan øke de sirkulerende nivåene av de aktive substansene i preparatet. Samtidig administrering av ciklosporin kan forårsake økte blodnivåer av ciklosporin, kreatinin og transaminaser pga. redusert metabolisme av ciklosporin i leveren.

[Gå til interaksjonsanalyse](#)

Graviditet, amming og fertilitet: Ikke indisert ved graviditet eller amming. Blir kvinnen gravid skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Vis informasjon om graviditet fra Norsk legemiddelhandbok

Vis informasjon om amming fra Norsk legemiddelhandbok

Bivirkninger: Vanligst rapportert (10–20%) er vaginal blødning og brystsmerte/ømhet. Vaginal blødning og brystsmerte forekommer vanligvis i de første månedene av behandlingen. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Kjønnorganer/bryst: Brystmerter eller brystømhet, vaginal blødning. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme. Infeksiøse: Genital candidiasis eller vaginitt. Kjønnorganer/bryst: Brystødem eller brystforstørrelse, uterine fibroider, forverrede eller tilbakefall av uterine fibroider. Muskel-skjelettsystemet: Ryggmerter. Nevrologiske: Hodepine, migrene eller forverret migrene. Psykiske: Depresjon eller forverret depresjon. Stoffskifte/ernæring: Væskeretensjon, perifert ødem. **Undersøkelser:** Vektøkning. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Magesmerter, utspilt mage eller magebesvær, flatulens eller oppblåsthet. Hjerne/kar: Overflatisk tromboflebitt. Hud: Alopesi, hirsutisme eller akne, pruritus eller urticaria. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Muskel/skjelettsystemet: Leggkramper. Psykiske: Nervøsitet. **Øvrige:** Uvirksomt legemiddel. **Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):** Hjerne/kar: Lungeemboli, dyp venøs tromboembolisme. **Øvrige, rapportert i svært sjeldne tilfeller:** Endometriekreft, hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk), insomni, angst, nedsatt/økt libido, svimmelhet, slag, synsforstyrrelser, hjerteinfarkt, forverret hypertensjon, dyspepsi, oppkast, galleblæresykdom, cholelithiasis, forverret cholelithiasis, tilbakefall av cholelithiasis, seboré, utslett, angionevrotisk ødem, endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus, vektreduksjon, blodtrykksøkning. Andre bivirkninger som er rapportert i forbindelse med østrogen/gestagen-behandlinger: Alopesi, chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura, mulig demens over 65-års alder. **Økning i risiko:** Brystkreft: Opptil dobling av

risikoen ved bruk av kombinert østrogen–gestagen >5 år, risikonivået er avhengig av behandlingsvarighet. Gjennomsnittlig 9–17 av 1000 kvinner (50–79 år) som ikke bruker HRT, får brystkreft i løpet av en 5 års periode. Av 1000 kvinner som bruker østrogen–gestagen kombinasjons–HRT er det sett 4–6 ekstra tilfeller i løpet av en 5 års periode. Se for øvrig SPC. Endometriekreft: Risikoen er ca. 5 for hver 1000 kvinner med livmor, som ikke bruker HRT. Ved intakt uterus anbefales ikke bruk av østrogen alene pga. økt risiko for endometriekreft. Det er ikke sett økt risiko i studier ved bruk av kombinasjons–HRT i 5 år. Venøs tromboembolisme: 4–7 av 1000 kvinner (50–59 år) som ikke bruker HRT, kan få VTE over en periode på 5 år. Av 1000 kvinner (50–59 år) som bruker østrogen–gestagen kombinasjons–HRT er det sett 5 ekstra tilfeller i løpet av en 5 års periode. Se Forsiktighetsregler. Iskemisk slag: 8 av 1000 kvinner (50–59 år) som ikke bruker HRT kan få slag. Av 1000 kvinner (50–59 år) som bruker HRT er det sett 3 ekstra tilfeller i løpet av en 5 års periode. Se Forsiktighetsregler. Ovariekreft: Bruk av HRT i 5 år ga 1 ekstra tilfelle pr. 2500 brukere i studie. Se Forsiktighetsregler. Koronar arteriesykdom: Risikoen er svakt økt hos brukere av østrogen–gestagen kombinasjons–HRT >60 år. Se Forsiktighetsregler.

[Rapportering av bivirkninger](#)

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Kvalme og oppkast. *Behandling:* Symptomatisk. Se Giftinformasjonens anbefalinger for antikonceptiva, hormoner, systemiske [G03A](#).

Egenskaper: *Klassifisering:* Kontinuerlig østrogen–progestogen kombinasjonspreparat til bruk hos kvinner med intakt uterus. Preparatet består av 17–β–østradiol som er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol og progestogenet noretisteronacetat. *Virkningsmekanisme:* Substituerer redusert østrogenproduksjon, forebygger bentap etter menopausen. Tilsetning av noretisteronacetat reduserer sterkt risikoen for østrogenindusert endometriehyperplasi. Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første få ukers behandling. *Absorpsjon:* Mikronisert østradiol absorberes raskt. Maks. plasmakonsentrasjon nås innen 5–8 timer. Noretisteronacetat absorberes raskt. Maks. plasmakonsentrasjon nås etter 0,5–1,5 time. *Proteinbinding:* Ca. 37% bindes til «sex hormone globulinbinding site» (SHGB), 61% til albumin. *Halveringstid:* Ca. 12–14 timer for 17–β–østradiol, terminal halveringstid for noretisteronacetat ca. 8–11 timer. *Metabolisme:* Østradiol: Hovedsakelig i lever og tarm, men også i målorganene. Noretisteronacetat: Lever og tarm. *Utskillelse:* Østrogener: Via galle (enterohepatisk sirkulasjon), hovedsakelig i urin (inaktiv form). Noretisteronacetat: I urin (som sulfat- eller glukuronidkonjugater).

Sist endret: 03.06.2014

(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV:

20.05.2014

Active, TABLETTER:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris (kr) ¹	R.gr. ²	Refusjon ³
	3 × 28 stk. (kalenderpakn.)	540229 Byttegruppe	215,10 (trinnspris 200,50)	C	–

¹ Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

² Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

³ Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. Det kan søkes om [Individuell refusjon](#) for pakninger som ikke har forhåndsgodkjent refusjon.

Ordforklaringer til teksten