

## **BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET  
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER(S)/HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Oostenrijk	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
België		Novo Nordisk Pharma nv Internationalelaan 55/6, B-1070 Brussel België	Activelle <i>minor</i> comprimés pelliculés	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Bulgarije		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Tsjechië		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana potahované tablety	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Estland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A.	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
		30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Frankrijk		0,1 mg		
Duitsland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana filmtabletta	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle Tablets	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprime film-rivestite	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Letland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Litouwen		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
		Denemarken				
Luxemburg		sa Novo Nordisk Pharma Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels België	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland		Novo Nordisk Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Nederland	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Denemarken	Activelle	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Roemenië		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana comprimate filmate	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slowakije		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slovenië		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denemarken		Activelle	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Verenigd Koninkrijk	Noviana film-coated tablets	Estradiol (als hemihydraat) 0,5 mg + norethisteronacetaat 0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ACTIVELE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg is een continu gecombineerd hormonaal suppletiepreparaat (HST) dat 0,5 mg estradiol (E2) en 0,1 mg norethisteronacetaat (NETA) bevat. Het is bedoeld voor eenmaal daags gebruik door postmenopauzale vrouwen met een intacte uterus. Het is minder sterk en heeft een lagere oestrogeen/progesteronverhouding dan het huidige, goedgekeurde Activelle dat 1 mg E2 en 0,5 mg NETA bevat.

De verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van richtlijn 2001/83/EG werd ingediend bij het CHMP op 3 maart 2008 omdat de aanvraag voor Duitsland en Frankrijk niet aanvaardbaar was. Beide landen waren van mening dat de veiligheid van Activelle 0,5 mg/0,1 mg voor het endometrium onvoldoende was aangetoond volgens de criteria van de CHMP-richtlijn voor HST-producten (EMEA/CHMP/021/97 herz. 1). Een lijst met vragen waarin de discussiepunten voor deze procedure waren aangegeven, werd afgerond op 19 maart 2008. De twee discussiepunten waren de volgende:

#### Veiligheid voor het endometrium

De aanvrager/vergunninghouder werd gevraagd om de veiligheid van Activelle 0,5 mg/0,1 mg voor het endometrium aan te tonen, en wel om de volgende redenen:

- De veiligheidsgegevens met betrekking tot het endometrium zijn niet in overeenstemming met de Europese richtlijn aangaande klinische proeven met geneesmiddelen voor hormoonsuppletie voor behandeling van oestrogeendeficiëntieklachten bij postmenopauzale vrouwen (EMEA/CHMP/021/97 herz 1).
- De veiligheidsgegevens met betrekking tot het endometrium waren geëxtrapoleerd van gegevens over een ander combinatieproduct dat 1,0 mg estradiol en 0,1 mg norethisteronacetaat (NETA) bevat. In dit onderzoek was de bovengrens van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor de incidentie van endometriumhyperplasie hoger dan de geadviseerde bovengrens van 2% en wordt daarom niet aanvaardbaar gevonden.
- De veiligheid voor het endometrium van de combinatie van oestrogeen en progestageen in de nieuwe samenstelling met 0,5 mg/0,1 mg kan niet geëxtrapoleerd worden van het reeds goedgekeurde Activelle, dat 1 mg estradiol en 0,5 mg NETA bevat. In de reeds goedgekeurde dosering van Activelle is de verhouding tussen NETA en E2 1:2, terwijl deze bij de nieuwe sterkte van Activelle 1:5 bedraagt.

#### Samenvatting van het advies van het CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg is een continu gecombineerd hormonaal suppletiepreparaat (HST) dat de helft van de dosis estradiol en een vijfde van de dosis norethisteronacetaat (NETA) van de bekende vaste-dosiscombinatie Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg) bevat. Dit betekent dat de doses E2 en NETA respectievelijk 50% en 80% lager zijn. Dit product bevat dus een bekend progestageen in een lagere dosering dan het huidige verkrijgbare product en heeft bovendien een nieuwe oestrogeen/progestageenverhouding (1:5 in plaats van 1:2).

Volgens de richtlijn voor klinische proeven met geneesmiddelen voor hormoonsuppletie voor behandeling van oestrogeendeficiëntieklachten bij postmenopauzale vrouwen (EMEA/CHMP/021/97 herz. 1) moet de veiligheid voor het endometrium onweerlegbaar aangetoond worden voordat het geneesmiddel wordt goedgekeurd. De richtlijn stelt dat “voor een nieuwe combinatie van oestrogeen/progestageen (bijvoorbeeld een nieuw doseringsschema of een nieuwe sterkte) of een nieuw progestageen in een vaste combinatie, zijn gegevens aangaande het endometrium vereist, behalve als het gaat om een bekend progestageen met dezelfde toedieningsweg en in dezelfde dosering als in bekende vaste combinaties met oestrogeen, waarbij veiligheidsgegevens met betrekking tot het endometrium geëxtrapoleerd kunnen worden van de vaste combinatie als de blootstelling aan het oestrogeen gelijk of lager is”.

Ingevolge deze aanbeveling overlegde de aanvrager gegevens uit een onderzoek (KLIM/PD/7/USA) waarin de veiligheid voor het endometrium van de combinatie E2 1 mg en NETA 0,1 mg werd bestudeerd. Sommige leden van het CHMP merkten echter op dat in dit onderzoek de veiligheid van de combinatie E2 1 mg en NETA 0,1 mg voor het endometrium niet werd aangetoond omdat de bovengrens van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor de waargenomen frequentie van endometriumhyperplasie 2,90% was, waarmee de aanvaardbare limiet van 2% overschreden werd.

- Uit gepoolde gegevens over een aantal recent goedgekeurde, sequentiële en continue oestrogeen/progestine HST-combinaties in Europa bleek dat de incidentie van hyperplasie of ernstiger bijwerkingen van het endometrium ongeveer 0,26% in het eerste behandeljaar was; dit is duidelijk minder dan de hyperplasie-incidentie van 0,8% die in het KLIM/PD/7/USA onderzoek werd waargenomen. Een nieuw combinatieproduct mag geen hogere frequentie van hyperplasie veroorzaken dan de recent goedgekeurde combinaties.
- Het percentage proliferatief endometrium (71%) was hoger, maar het percentage atrofisch endometrium was lager (19%) dan verwacht voor een continue combinatie. Bovendien werd een endometriumbiopsie van een vrouw die behandeld werd met E2 1 mg/NETA 0,1 mg beoordeeld als “onregelmatig proliferatief”. Volgens de Europese richtlijn worden de endometriumbiopsieën volgens gestandaardiseerde criteria ingedeeld in de algemene klassen atrofisch, proliferatief, secretair, hyperplasie zonder atypie, hyperplasie met atypie, kanker en andere. De klasse “onregelmatig proliferatief” die gebruikt werd in onderzoek KLIM/PD/7/USA is niet duidelijk omschreven en wordt doorgaans niet erkend. Het betekent abnormaal endometrium en het onderscheid van hyperplasie is niet erg duidelijk.
- Als er voor de berekening van de incidentie van endometriumhyperplasie en het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval onvoldoende weefsel is verkregen door biopsie en als de endometriumdikte  $\geq 5$  mm is, moet de biopsie herhaald worden of moet de patiënt worden uitgesloten van de berekening. In de huidige studie was de hoeveelheid weefsel van 7 biopsies onvoldoende; de endometriumdikte van deze biopsies was  $> 4$  mm (het afbreekpunt voor endometriumdikte was 4 mm). Deze 7 monsters zouden dus uitgesloten moeten zijn van de eindberekening.

Na kennisname van de bovenvermelde punten waren enkele CHMP-leden van mening dat de veiligheid van Activelle 0,5 mg/0,1 mg voor het endometrium niet werd aangetoond door het KLIM/PD/7/USA onderzoek.

Een meerderheid van de CHMP-leden steunde echter het initiatief van de aanvrager/vergunninghouder om een ander, continu gecombineerd HST met zeer lage dosering uit te brengen. Omdat er ook studies zijn waarin een negatieve invloed van gecombineerde HST op de kans op borstkanker en cardiovasculaire complicaties wordt aangetoond, luidt het algemene advies voor HST om alleen vrouwen te behandelen met ernstige symptomen die hun kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

De meerderheid van het CHMP was van mening dat de aanvrager/vergunninghouder voldoende had aangetoond waarom er voor deze dosering geen onderzoek van endometriumbiopsieën was verricht, zoals voor Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Op grond van diverse andere studies met wisselende doses van 1) oestrogeen alleen, 2) oestrogeen-progestageen sequentiële combinaties en 3) oestrogeen-progestageen continue combinaties, vond het CHMP het redelijk en wetenschappelijk verantwoord om af te leiden dat deze continue oestrogeen-progestageencombinatie met lage doses aanzienlijk minder endometriumhyperplasie zal veroorzaken dan een combinatie met een tweemaal zo hoge dosis oestrogeen.

Uit een systematisch overzicht van 30 gerandomiseerde, gecontroleerde studies bleek dat matige tot hoge doseringen van alleen oestrogeen gepaard gaat met significant meer gevallen van endometriumhyperplasie dan placebo; de incidentie nam toe met de duur van de behandeling (Lethaby et al. Cochrane-databank van systematische overzichten 2004;3). In genoemd overzicht was progestageen als continue toevoeging effectiever voor het verlagen van de kans op endometriumhyperplasie bij een langere behandelduur dan als sequentiële toevoeging. Uit onderzoek bleek dat de hyperplasie-incidentie hoger is als het progestageen om de drie maanden wordt



toegediend dan bij maandelijks, sequentiële toediening van het progestageen. Er werden geen significante verschillen gevonden in de incidentie van endometriumhyperplasie tussen continue oestrogeen-progestageencombinaties en placebo na 12 en 24 maanden. Dit systematische overzicht bevestigt dat een continue gecombineerde hormonale suppletie in lage dosering, zoals in Activelle 0,5 mg/0,1 mg, voldoende bescherming biedt voor het endometrium.

#### Aanvullende gegevens over het effect van continue oestrogeen-progestageen combinatieproducten op hyperplasie van het endometrium.

De aanvrager werd gevraagd om alle aanvullende gegevens uit klinisch onderzoek en observatiestudies in te dienen, die relevant zijn voor het effect van continue oestrogeen-progestageen combinatieproducten op het ontstaan van endometriumhyperplasie of endometriumkanker.

#### Samenvatting van het advies van het CHMP

Volgens het CHMP heeft de aanvrager de volgende argumenten aangevoerd om aan te tonen dat Activelle 0,5 mg/0,1 mg veilig is voor het endometrium:

- a. het proliferatieve effect op het endometrium van oestrogenen alleen is dosisafhankelijk,
- b. dit proliferatieve effect van oestrogenen alleen is tijdsafhankelijk, vooral bij hoge doseringen,
- c. langdurige continue combinatietherapie beschermt beter tegen het ontstaan van endometriumhyperplasie of -carcinoom dan sequentiële therapie.

#### a. Dosisafhankelijkheid van het proliferatieve effect van oestrogenen alleen

De dosisafhankelijkheid van het proliferatieve effect op het endometrium van oestrogenen alleen werd aangetoond door gegevens uit het onderzoek KLIM/PD/11/USA voor E2 (0,5 mg en 1 mg) en van Pickar et al voor geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE, 0,3 mg tot 0,625 mg).

##### - KLIM/PD/11/USA:

Dit onderzoek was gericht op de preventie van osteoporose, maar de veiligheid van E2 0,5 mg of 1 mg voor het endometrium werd ook 2 jaar lang beoordeeld. Aangetekend moet worden dat de steekproef in dit onderzoek erg klein was (22 tot 29 vrouwen) en dat er geen 95% betrouwbaarheidsinterval voor de incidentie van hyperplasie wordt vermeld. Ook kan worden opgemerkt dat bij controle van de endometriumdikte door middel van bekkenechografie een significante toename werd gezien, zelfs met 0,5 mg E2; deze toename werd niet vermeld voor de placebogroep. Ondanks de dosisafhankelijke toename van de incidentie van hyperplasie worden deze gegevens daarom als onvoldoende beschouwd om definitieve conclusies te trekken aangaande de veiligheid van E2 0,5 mg voor het endometrium.

##### - Pickar J.H. et al:

Deze studie had tot doel de veiligheid voor het endometrium te bepalen bij 2 jaar behandeling met lage doses CEE (0,3 mg, 0,45 mg en 0,625 mg). De uitkomsten wijzen op een dosisafhankelijk verband tussen CEE alleen en de kans op hyperplasie. Wat betreft het onderzoek KLIM/PD/11/USA kan gesteld worden dat de steekproef te klein is voor het trekken van definitieve conclusies aangaande de veiligheid voor het endometrium.

Het CHMP concludeerde dat het kon instemmen met de opvatting dat het proliferatieve effect van oestrogenen alleen op het endometrium afhankelijk is van de oestrogeendosering. Enkele CHMP-leden vonden echter dat het, zelfs als de waargenomen incidentie van hyperplasie met de nieuwe dosering E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg lager zou zijn dan de incidentie met E2 1 mg/NETA 0,1 mg, niet onweerlegbaar is aangetoond dat deze binnen de spreiding ligt die volgens de Europese richtlijn aanvaardbaar is.

### b. Dosisafhankelijkheid van het proliferatieve effect van oestrogenen alleen

Het is bewezen dat het gebruik van oestrogenen alleen door vrouwen met een intacte uterus samengaat met een geleidelijk met de behandelduur toenemende incidentie van hyperplasie. Enkele CHMP-leden waren echter van mening dat de ingediende gegevens onvoldoende waren om aan te tonen dat dit niet het geval is met 0,5 mg E2. De steekproef in het onderzoek KLIM/PD/11/USA kan worden beschouwd als te klein voor het trekken van definitieve conclusies aangaande de veiligheid van E2 0,5 mg voor het endometrium, zelfs bij een behandeling van 2 jaar. Bij Pickar J.H. et al werd het verband tussen de behandelduur en de incidentie van hyperplasie ook waargenomen bij de lage dosis van 0,3 mg CEE.

### c. Continue combinatietherapie versus sequentiële therapie bij de preventie van hyperplasie of carcinoom van het endometrium

Het Cochrane-overzicht (Lethaby et al, 2004) en de analyse van de beschikbare observatiegegevens (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) duiden erop dat toevoeging van progestageen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus de verhoogde incidentie van endometriumkanker, veroorzaakt door oestrogeen alleen, vermindert maar niet geheel elimineert; en dat continu gecombineerde HST de kans op endometriumkanker niet verhoogt. Het CHMP merkte echter op dat de sterkte E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg niet bestudeerd was. Het enige onderzoek waarin NETA 0,1 mg werd bestudeerd was het onderzoek KLIM/PD/7/USA van Novo Nordisk, dat door enkele CHMP-leden werd beschouwd als niet overtuigend. De gegevens over hogere doseringen NETA of andere progestagenen mogen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar NETA 0,1 mg.

Na kennisname van de bovenstaande argumenten was de meerderheid van de CHMP-leden van mening dat de gepresenteerde gegevens het belang aantonen van de doseringen van oestrogeen en progestageen in verband met de kans op endometriumkanker. Deze gegevens, samen met de gegevens over het effect op endometriumhyperplasie, bevestigen op overtuigende wijze de hypothese dat een continu gecombineerd doseringsschema het endometrium beschermt tegen hyperplasie en neoplasie, een beschermend effect dat zowel relatief als absoluut lijkt te zijn (dat wil zeggen een kleinere kans dan bij onbehandelde vrouwen); bovendien lijkt het beschermende effect toe te nemen met de behandelduur. Deze waarneming is ook consistent met de bekende farmacodynamische effecten op het endometrium van toevoeging van progestagenen, dat wil zeggen verlaging van de oestrogeenreceptor (ER)-spiegels en atrofie van het endometrium. Op grond van al deze gegevens was de meerderheid van het CHMP van mening dat Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA veilig is op het gebied van hyperplasie en –neoplasie van het endometrium en dat het een gewenste, alternatieve, laaggedoseerde hormoonsuppletie therapie is met een positieve baten/risicoverhouding.

## **REDENEN**

Overwegende dat

- de veiligheid van Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA voor het endometrium voldoende aangetoond is door middel van de ingediende gegevens;
- het onderzoek naar het product met 1 mg estradiol/0,1 mg NETA wijst op een voldoende beschermend effect tegen hyperplasie van het endometrium, hoewel de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval voor de incidentieraming voor hyperplasie de geadviseerde waarde in de richtlijn overschrijdt;
- de kans op hyperplasie met Activelle 0.5 mg estradiol/0.1 mg NETA lager is dan met het product dat 1 mg estradiol/0,1 mg NETA bevat, omdat het de helft van de dosis oestrogeen van het huidige verkrijgbare HST-product bevat;
- de toevoeging van een progestageen gedurende 12 dagen van een behandelcyclus van een maand als voldoende wordt beschouwd om het endometrium te beschermen tegen een overmatige kans

op hyperplasie (en uiteindelijk endometriumkanker); bij een continue combinatie neemt het beschermende effect nog toe;

adviseert het CHMP goedkeuring de vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Activelle en aanverwante namen (zie bijlage I).

**BIJLAGE III**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Activelle en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg/0,1 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere filmomhulde tablet bevat:

Estradiol 0,5 mg (als hemihydraat) en norethisteronacetaat 0,1 mg.

Hulpstof: elke filmomhulde tablet bevat lactosemonohydraat 37,5 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6 mm. De tabletten zijn gegraveerd met NOVO 291 aan de ene kant en de APIS aan de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Hormonale substitutietherapie (HST) van de symptomen van oestrogeendeficiëntie bij vrouwen meer dan één jaar na de menopauze.

Er is beperkte ervaring met deze behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Activelle is een continue gecombineerde hormonale substitutietherapie, bedoeld voor gebruik bij vrouwen met een intacte uterus. Iedere dag, zonder onderbreking, dient één tablet oraal te worden ingenomen, bij voorkeur omstreeks dezelfde tijd.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van menopauzale symptomen dient de laagste doeltreffende dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Indien er een onvoldoende verlichting van de symptomen is na drie maanden behandeling, moet een hoger gedoseerd product, bv. Activelle 1 mg/0,5 mg tabletten, overwogen worden.

Bij vrouwen met amenorroe die geen HST innemen of bij vrouwen die overschakelen van een ander continu gecombineerd HST-product, kan de behandeling met Activelle starten op een willekeurige dag. Bij vrouwen die overschakelen van een sequentiële HST, dient de behandeling onmiddellijk na de onttrekkingsbloeding te starten.

Indien de patiënt vergeten is een tablet in te nemen, dient deze zo spoedig mogelijk ingenomen te worden binnen de volgende twaalf uur. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen
- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker of voorgeschiedenis van borstkanker
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Vroegere idiopathische of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening of voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag de HST alleen worden opgestart voor symptomen die de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

#### Medisch onderzoek/Opvolging

Voordat met hormonale substitutietherapie (HST) wordt gestart of voor het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familie-anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (in het bijzonder gynaecologisch en borstsonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandeling wordt een regelmatig medisch onderzoek eveneens aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie sectie “Borstkanker” hieronder). Controles, met inbegrip van mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor opsporing, hierbij rekening houdend met de individuele klinische behoeften.

#### Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of is verergerd tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Activelle, in het bijzonder:

- leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- voorgeschiedenis van trombo-embolie of de aanwezigheid van risicofactoren daarvoor (zie verder)
- risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij een eerste graadsfamilielid)
- hypertensie
- leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- cholelithiasis
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematosus
- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose.

### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient te worden gestaakt bij contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk
- het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn.

### Endometriumhyperplasie

Langdurig gebruik van oestrogenen alleen verhoogt het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom (zie rubriek 4.8). De toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, vermindert dit risico aanzienlijk.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als zij na enige tijd behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dient de oorzaak te worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium uit te kunnen sluiten.

### Borstkanker

Een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, de *Women's Health Initiative* (WHI) studie, en epidemiologische studies waaronder de *Million Women Study* (MWS), hebben gerapporteerd dat er bij vrouwen die verscheidene jaren oestrogenen, oestrogeen-progestageencombinaties of tibolon als HST hebben gebruikt een verhoogd risico bestaat van borstkanker (zie rubriek 4.8). Voor alle HST wordt een verhoogd risico duidelijk na een paar jaar gebruik en dit blijft stijgen met de duur van de inname; dit risico neemt af tot het basisniveau binnen een paar jaar (hoogstens vijf) na het beëindigen van de behandeling.

De MWS-studie toonde dat het relatieve risico van borstkanker met geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) en estradiol (E2) groter was wanneer een progestageen werd toegevoegd, zowel sequentieel als continu, en ongeacht het type progestageen. Er was geen bewijs van een verschil in risico tussen de verschillende toedieningswegen.

In de WHI-studie werd het gebruik van continue gecombineerde geconjugeerde equine oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat (CEE + MPA) in verband gebracht met borstkankers die iets groter waren en vaker lokale lymfeknooppmetastasen vertoonden dan bij gebruik van placebo.

HST, vooral oestrogeen-progestageencombinaties, kan de dichtheid van de mammografische beelden verhogen, wat storend kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

### Veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), namelijk een diepe veneuze trombose of een longembolie. Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek en meerdere epidemiologische studies toonden een twee- tot driemaal hoger risico bij gebruiksters van HST in vergelijking met onbehandelde vrouwen. Geschat wordt dat over een periode van 5 jaar ongeveer 3 gevallen van VTE per 1000 vrouwen die geen HST gebruiken worden gediagnosticeerd in de leeftijd van 50-59 jaar en 8 per 1000 in de leeftijd van 60-69 jaar. Geschat wordt dat per 1000 gezonde vrouwen die gedurende 5 jaar HST gebruiken er 2 tot 6 (beste schatting: 4) extra gevallen van VTE per 1000 zullen worden waargenomen in de leeftijd van 50-59 jaar en 5 tot 15 (beste schatting: 9) per 1000 vrouwen in de leeftijd van 60-69 jaar. De kans op een VTE is groter tijdens het eerste jaar van de HST-behandeling dan hierna.



Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn een positieve persoonlijke of familie-anamnese, ernstige obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>) en systemische lupus erythematodes (SLE). Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of met bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE. HST kan dit risico verhogen. Bij aanwezigheid van een persoonlijke of duidelijke familie-anamnese van trombo-embolie of herhaalde spontane abortus, dient eerst onderzoek plaats te vinden om een aanleg voor trombofilie uit te sluiten. Totdat een grondige evaluatie van de trombofiele factoren heeft plaatsgehad of antistollingstherapie is gestart, dient het gebruik van HST bij deze patiënten als gecontraïndiceerd te worden beschouwd. Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van HST te worden gemaakt.

Het risico op VTE kan tijdelijk verhoogd zijn bij langdurige immobilisatie, ernstige traumata of grote chirurgische ingrepen. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan profylactische maatregelen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, met name bij buik- of orthopedische chirurgie van de onderste ledematen, dient overwogen te worden de HST zo mogelijk vier tot zes weken voor de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Indien zich een VTE ontwikkelt nadat de therapie is begonnen, dient deze gestaakt te worden. Patiënten moet verteld worden dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij mogelijke trombo-embolische symptomen (nl. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

### Coronaire hartziekten

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken hebben geen cardiovasculair voordeel aangetoond met een continue gecombineerde behandeling met geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat (MPA). Twee grote klinische onderzoeken (WHI en HERS d.w.z. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) toonden een mogelijk verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit tijdens het eerste jaar van de behandeling en geen globaal voordeel. Er zijn slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken die de effecten op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit bij gebruik van andere HST-producten hebben onderzocht. Daarom is het onduidelijk of bovengenoemde bevindingen ook van toepassing zijn op andere HST-producten.

### Cerebrovasculair accident (CVA)

In een grote gerandomiseerde klinische onderzoek (WHI-studie) werd, als secundaire uitkomst, een verhoogd risico op ischemisch CVA gemeld bij gezonde vrouwen tijdens een continue gecombineerde behandeling met geconjugeerde oestrogenen en MPA. Geschat wordt dat per 1000 vrouwen die geen HST gebruiken over een periode van 5 jaar ongeveer 3 gevallen van CVA worden gediagnosticeerd in de leeftijd van 50-59 jaar en 11 in de leeftijd van 60-69 jaar. Geschat wordt dat per 1000 vrouwen die gedurende 5 jaar geconjugeerde oestrogenen en MPA gebruiken er 0 tot 3 (beste schatting: 1) extra gevallen van CVA zullen worden waargenomen in de leeftijd van 50-59 jaar en 1 tot 9 (beste schatting: 4) in de leeftijd van 60-69 jaar. Het is onbekend of dit verhoogde risico ook van toepassing is op andere HST-producten.

### Ovariumcarcinoom

In sommige epidemiologische studies werd bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan het langdurig gebruik (ten minste 5-10 jaar) van oestrogeenmonotherapie geassocieerd met een toename van het risico op ovariumcarcinoom. Het is onduidelijk of het langdurig gebruik van gecombineerde HST verschilt van het risico van het gebruik van oestrogenen alleen.

## Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve zorgvuldig gecontroleerd worden. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve bestanddelen van Activelle in de circulatie zal toenemen.

Vrouwen met een voorafbestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens een oestrogeenbehandeling of een hormonale substitutietherapie, omdat in zeldzame gevallen een sterke toename van de plasmatriglyceriden, welke kan leiden tot pancreatitis, werd gerapporteerd tijdens oestrogeenbehandeling.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine-bindend globuline (TBG), wat kan leiden tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, *protein bound iodine*), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay) of de T3-spiegels (radio-immunoassay). De resine-opname van T3 neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook toenemen in het serum, zoals het cortisol-bindend globuline (CBG) en het geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine en ceruloplasmine).

Er is geen sluitend bewijs voor een verbetering van de cognitieve functies. Er was in de WHI-studie enige indicatie van hoger risico van waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met gebruik van continue gecombineerde CEE en MPA boven de leeftijd van 65 jaar. Het is niet bekend of deze bevindingen ook gelden voor jongere postmenopauzale vrouwen of andere HST-producten.

Activelle bevat lactosemonohydraat. Patiënten met één van de volgende zeldzame erfelijke ziektes dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken: galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van middelen die bekend staan als inductoren van geneesmiddel-metaboliserende enzymen, met name van cytochroom P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige inhibitoren, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen stimuleren.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Actieve bestanddelen die de werking van de microsomale geneesmiddel-metaboliserende leverenzymen remmen, bijvoorbeeld ketoconazol, kunnen de bloedspiegels van de werkzame bestanddelen van Activelle doen toenemen.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Activelle is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien tijdens behandeling met Activelle een zwangerschap optreedt, dient deze behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Gegevens over een beperkt aantal vrouwen die tijdens hun zwangerschappen aan norethisteron waren blootgesteld tonen aan dat norethisteron ongewenste effecten had op de foetus. Bij hogere doses dan deze, die normaalgesproken voor anticonceptie en HST worden gebruikt, werd masculinisatie van vrouwelijke foetussen waargenomen.

Tot dusver hebben de resultaten van de meeste epidemiologische studies geen teratogeen of foetotoxisch effect aangetoond bij accidentele foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen.

### Borstvoeding

Activelle is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens klinische studies met Activelle is vaginale bloeding. Bij 11% van de vrouwen tijdens maand 1, 15% van de vrouwen tijdens maand 4 en 11% van de vrouwen op het einde van de zesde maand van de behandeling werden bloedingen of spotting vastgesteld. Hieronder worden alle bijwerkingen weergegeven die frequenter zijn opgetreden bij patiënten behandeld met Activelle in vergelijking met placebo en die, in het algemeen, gerelateerd kunnen zijn aan de behandeling.

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak ≥ 1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1000; &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10000; &lt; 1/1000</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Vulvovaginale mycotische besmetting, zie ook "Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen"		
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid, zie ook "Huid- en onderhuidaandoeningen"	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Vochtretentie, zie ook "Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen"	
<b>Psychische stoornissen</b>			Depressie of verergering van depressie  Nervositeit	

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak ≥ 1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1000; &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10000; &lt; 1/1000</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Buikpijn Misselijkheid	Opgezette buik Dyspepsie	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Pruritus of urticaria Alopecia Acne	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Rugpijn Nekpijn Pijn aan de extremiteiten	Kramp in de benen	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Vaginale bloeding	Verdikking van het endometrium Vulvovaginale mycotische infectie	Pijnlijke borsten Onbehaaglijk gevoel in de borsten	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Perifeer oedeem	

### Borstkanker

Volgens aanwijzingen uit een groot aantal epidemiologische studies en één gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, *Women's Health Initiative* (WHI), stijgt het totale risico op borstkanker met de duur van het gebruik van HST bij vrouwen die HST gebruiken of recent gebruikt hebben.

Voor HST met oestrogenen alleen zijn de schattingen van het relatieve risico (RR) op basis van een heranalyse van de originele gegevens van 51 epidemiologische studies (waarin > 80% van de HST met alleen oestrogeen) en op basis van de epidemiologische studie, *Million Women Study* (MWS) vergelijkbaar, met respectievelijk 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) en 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

Voor HST met combinatiepreparaten van oestrogeen plus progestageen hebben verschillende epidemiologische studies een algemeen hoger risico gerapporteerd voor borstkanker dan met oestrogeen alleen.

De MWS rapporteerde dat, vergeleken met vrouwen die nooit de therapie gebruikt hadden, het gebruik van verschillende types van HST met oestrogeen-progestageencombinaties geassocieerd werd

met een hoger risico van borstkanker (RR = 2,00; 95% CI: 1,88- 2,12) dan bij gebruik van oestrogeen alleen (RR = 1,30; 95% CI: 1,21-1,40) of bij gebruik van tibolon (RR = 1,45; 95% CI: 1,25-1,68).

De WHI-studie rapporteerde een schatting van het relatieve risico van 1,24 (95% CI: 1,01-1,54) na 5,6 jaar gebruik van gecombineerde HST met oestrogeen-progestageen (CEE + MPA) voor alle gebruiksters, vergeleken met placebo.

De absolute risico's berekend uit de MWS- en de WHI-studie worden hieronder weergegeven:

De MWS heeft geschat, aan de hand van de bekende gemiddelde incidentie van borstkanker in geïndustrialiseerde landen, dat:

- Voor vrouwen die geen HST gebruiken, er naar verwachting bij ongeveer 32 vrouwen per 1000 een borstkanker zal worden gediagnosticeerd in de leeftijdscategorie van 50 tot 64 jaar.
- Voor 1000 huidige of recente gebruiksters van HST, er in de overeenkomstige periode het volgende aantal bijkomende gevallen zal worden gediagnosticeerd:
  - Voor gebruiksters van hormonale substitutietherapie met oestrogeen alleen
    - tussen 0 en 3 (beste schatting: 1,5) over 5 jaar gebruik
    - tussen 3 en 7 (beste schatting: 5) over 10 jaar gebruik.
  - Voor gebruiksters van gecombineerde HST met oestrogeen plus progestageen,
    - tussen 5 en 7 (beste schatting: 6) over 5 jaar gebruik
    - tussen 18 en 20 (beste schatting: 19) over 10 jaar gebruik.

In de WHI-studie werd geschat dat na 5,6 jaar follow-up van vrouwen tussen 50 en 79 jaar er 8 bijkomende gevallen van invasieve borstkanker te wijten zouden zijn aan een gecombineerde HST met oestrogeen plus progestageen (CEE + MPA) per 10000 patiënten-jaren.

Volgens berekeningen uit de experimentele gegevens, wordt er geschat dat:

- Voor 1000 vrouwen in de placebogroep,
  - er ongeveer 16 gevallen van invasieve borstkanker over 5 jaar zouden worden gediagnosticeerd
- Voor 1000 vrouwen die HST met de oestrogeen-progestageencombinatie (CEE + MPA) gebruiken, het aantal bijkomende gevallen
  - tussen 0 en 9 (beste schatting: 4) over 5 jaar gebruik zou bedragen.

Het aantal bijkomende gevallen van borstkanker bij vrouwen die HST gebruiken is globaal vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd waarop zij starten (bij vrouwen tussen 45-65 jaar) (zie rubriek 4.4).

### Endometriumkanker

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico van endometriumhyperplasie en endometriumkanker met de duur van het gebruik van oestrogeenmonotherapie. Volgens gegevens uit epidemiologische studies is de beste schatting van het risico voor vrouwen die geen HST gebruiken, dat bij ongeveer 5 per 1000 vrouwen naar verwachting endometriumkanker zal worden gediagnosticeerd tussen 50 en 65 jaar. Afhankelijk van de behandelingsduur en de dosis oestrogeen, varieert de gerapporteerde toename van het risico van endometriumkanker bij gebruiksters van oestrogeen alleen met een factor 2 tot 12 vergeleken met niet-gebruiksters. De toevoeging van een progestageen aan de oestrogenen vermindert dit hogere risico aanzienlijk.

### Ervaring na toelating op de geneesmiddelenmarkt

Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, waarbij een causaal verband met de behandeling met Activelle 1 mg/0,5 mg mogelijk wordt geacht. De frequentie van deze spontaan gerapporteerde bijwerkingen is zeer zelden (< 1/10000 patiënte-jaar). Post-marketingverzameling van bijwerkingen is onderhevig aan onderschatting, in het bijzonder voor gewone en welbekende bijwerkingen van geneesmiddelen. De beschreven frequenties moeten in deze context geïnterpreteerd worden:

- Neoplasmata, zowel benigne als maligne (incl. kysten en poliepen): endometriumkanker

- Psychische stoornissen: slapeloosheid, angst, afname of toename van libido
- Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid
- Oogaandoeningen: visusstoornissen
- Bloedvataandoeningen: verergering van hypertensie
- Maagdarmsstelselaandoeningen: dyspepsie, braken
- Lever- en galaandoeningen: galblaasaandoeningen, galstenen, verergering of terugkeer van galstenen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: seborroe, huiduitslag, angioneurotisch oedeem
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pruritus
- Onderzoeken: gewichtsafname, verhoogde bloeddruk.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd in de literatuur in verband met een oestrogeen/progestageen-behandeling:

- Goedaardige en kwaadaardige oestrogeenafhankelijke tumoren (bv. endometriumcarcinoom)
- Veneuze trombo-embolie, nl. diepe veneuze been- of bekkentrombose en longembolie is meer frequent bij vrouwen die een hormonale substitutietherapie gebruiken dan bij niet-gebruiksters (voor meer informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4)
- Myocardinfarct en cerebrovasculair accident
- Galblaasaandoening
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie (voor meer informatie, zie rubriek 4.4)

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering kan zich manifesteren als misselijkheid en braken. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.

ATC-code: G03F A01

Oestrogeen en progestageen voor continue gecombineerde hormonale substitutietherapie (HST).

Estradiol: Het werkzame bestanddeel is het synthetisch  $17\beta$ -estradiol, chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het substitueert het verlies aan oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht de symptomen van de menopauze.

Norethisteronacetaat: Omdat oestrogenen de proliferatie van het endometrium stimuleren, leiden oestrogenen alleen tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en -kanker. Toevoeging van een progestageen vermindert het risico op endometriumhyperplasie door oestrogenen bij vrouwen bij wie de baarmoeder niet verwijderd is maar neemt dit risico niet weg.

Verlichting van de menopauzale symptomen wordt bereikt vanaf de eerste weken van de behandeling. Vanaf week 3 werd bij de groep die behandeld werd met 0,5 mg estradiol een daling van het gemiddeld aantal matige tot ernstige opvliegers vastgesteld die statistisch significant ( $p \leq 0,001$ ) was vergeleken met de placebogroep. Deze reductie bleef gehandhaafd tot het einde van de studie in week 24.

Activelle is een continu gecombineerd HST-product dat  $17\beta$ -estradiol en norethisteroneacetaat bevat om regelmatige onttrekkingsbloedingen die optreden bij cyclische of sequentiële HST te vermijden. Amenorroe (geen bloedingen noch spotting) trad op bij 89% van de vrouwen in maand 6 van de

behandeling. Bloedingen en/of spotting kwamen voor bij 11 tot 15% van de vrouwen tijdens de eerste zes maanden van de behandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van Activelle wordt het  $17\beta$ -estradiol geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Het ondergaat een first-pass metabolisme in de lever en andere ingewandsorganen en bereikt een maximale plasmaconcentratie binnen de 5-8 uur. Na toediening van twee Activelle tabletten was de gemiddelde maximale plasmaconcentratie 24 pg/ml (CV 38%). De halfwaardetijd van  $17\beta$ -estradiol is ongeveer 15 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is. Het metabolisme van  $17\beta$ -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen, maar ook in de doelwitorganen en leidt tot de vorming van minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder estron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogensulfaten en -glucuronides. Geconjugeerde oestrogenen worden uitgescheiden in de gal, waar ze worden gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische cyclus) en hoofdzakelijk geëlimineerd via de urine in biologisch inactieve vorm.

Na orale toediening van een tablet Activelle wordt norethisteronacetaat snel geabsorbeerd en omgezet in norethisteron (NET). Een first-pass metabolisme vindt plaats in de lever en andere ingewandsorganen en de maximale plasmaconcentratie van ca. 2,4 ng/ml CV 41% (na toediening van twee tabletten Activelle) wordt binnen 0,5-1,5 uur bereikt. De terminale halfwaardetijd van NET is ongeveer 9-11 uur. NET bindt zich aan SHBG (36%) en aan albumine (61%). De belangrijkste metabolieten zijn isomeren van  $5\alpha$ -dihydro-NET en van tetrahydro-NET, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden als sulfaat- of glucuronide-conjugaten.

De farmacokinetiek van estradiol wordt niet beïnvloed door norethisteronacetaat.

De farmacokinetiek is niet bestudeerd bij ouderen.

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Ten gevolge van belangrijke verschillen tussen diersoorten en tussen dier en mens hebben de preklinische resultaten slechts een beperkte voorspelbare waarde bij de mens.

Onderzoeken bij dieren vertonen een letaal effect op het embryo van estradiol en estradiolvaleraat zelfs bij betrekkelijk kleine doses; afwijkingen van de urogenitale tractus en een feminisatie van de mannelijke foetus werden vastgesteld.

Zoals andere progestagenen induceert norethisteron een masculinisatie van de vrouwelijke foetus bij ratten en apen. Embryoletale effecten werden waargenomen na toediening van hoge doses norethisteron.

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor de mens buiten deze die reeds in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken zijn vermeld.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Talk

Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:

Hypromellose  
Triacetine  
Talk

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. De kalenderverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 x 28 tabletten of 3 x 28 tabletten in kalenderverpakkingen.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit 3 delen:

- de bodem is in gekleurd ondoorzichtig polypropyleen
- de externe cirkel is in transparant polystyreen
- de centrale schijf is in gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

[nationaal te implementeren]



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Activelle en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg/0,1 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

estradiol/norethisteronacetaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Iedere filmomhulde tablet bevat:  
estradiol 0,5 mg (als hemihydraat),  
norethisteronacetaat 0,1 mg

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Activelle bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
1 x 28 filmomhulde tabletten  
3 x 28 filmomhulde tabletten

[nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

Niet in de koelkast bewaren

De kalenderverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DE KALENDERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Activelle en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg/0,1 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

estradiol/norethisteronacetaat  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

28 filmomhulde tabletten

**6. OVERIGE**

**7. FABRIKANT**

Novo Nordisk A/S

## **BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

**Activelle en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg/0,1 mg, filmomhulde tabletten**  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

estradiol/norethisteronacetaat

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is Activelle en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Activelle inneemt
3. Hoe wordt Activelle gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Activelle
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS ACTIVEELLE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Activelle behoort tot een groep geneesmiddelen voor hormonale substitutietherapie (HST), een zogenaamd continu gecombineerd HST-product dat elke dag wordt ingenomen zonder onderbreking.

Activelle wordt voorgeschreven voor de verlichting van onaangename symptomen zoals opvliegers, nachtelijk zweten en vaginale droogte, die voorkomen wanneer het oestrogeengehalte afneemt en de menstruatie stopt (menopauze).

Activelle is bedoeld voor vrouwen bij wie de baarmoeder niet is verwijderd en bij wie de menstruatie al minstens één jaar is gestopt.

De ervaring met Activelle bij de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ACTIVEELLE INNEEMT

**Neem Activelle niet in**

Als één van de onderstaande aandoeningen op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts**. Start niet met het innemen van Activelle:

- als u **allergisch** (overgevoelig) bent voor estradiol, norethisteronacetaat of voor één van de andere bestanddelen van Activelle (zie lijst in rubriek 6. “Aanvullende informatie”)
- als u **borstkanker** heeft of heeft gehad, of indien het vermoed wordt
- als u **kanker van het baarmoederslijmvlies** (endometrium) heeft, of indien een dergelijke oestrogeenafhankelijke kanker vermoed wordt
- als u **vaginale bloedingen** heeft die niet door uw arts zijn gediagnosticeerd
- als u endometriumhyperplasie heeft (overmatige groei van het baarmoederslijmvlies) die niet behandeld wordt
- als u een **bloedprop** heeft (zoals een diepe veneuze trombose of longembolie) of in het verleden heeft gehad zonder duidelijke oorzaak, bv. in verband met een operatie of zwangerschap

- als u recent een **hartinfarct, beroerte** heeft gehad of als u **angina** (hartkramp) heeft
- als u een **leverziekte** heeft of heeft gehad en uw leverwaarden niet zijn genormaliseerd
- als u **porfyrie** heeft (een leverenzymaandoening).

### Wees extra voorzichtig met Activelle

**Informeer uw arts** als u één van de volgende aandoeningen heeft (of heeft gehad). Eventueel zal uw arts uw behandeling dan nauwkeuriger opvolgen. In zeldzame gevallen kunnen deze aandoeningen weer optreden of verergeren tijdens de behandeling met Activelle.

- als u een **aandoening aan het baarmoederslijmvlies** heeft, zoals myoom (goedaardig gezwel), endometriose (aanwezigheid van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder), of als u endometriumhyperplasie heeft gehad (overmatige groei van het baarmoederslijmvlies)
- als u een **voorgeschiedenis van bloedproppen** (trombose) heeft of risicofactoren op het ontwikkelen van bloedproppen (deze risicofactoren en symptomen van vorming van bloedproppen zijn vermeld in rubriek 4, “*Andere bijwerkingen van gecombineerde HST*”)
- als een **naast familielid borstkanker heeft gehad** of andere vormen van oestrogeen gerelateerde kanker (endometriumkanker)
- als u een **hoge bloeddruk** heeft
- als u een **leverziekte** heeft, zoals een leveradenoom (goedaardig gezwel)
- als u een **nier- of hartafwijking** heeft
- als u **diabetes** of **galstenen** heeft
- als u **epilepsie** of **astma** heeft
- als u **migraine** of **ernstige hoofdpijn** krijgt
- als u **systemische lupus erythematoses** heeft (SLE, een auto-immuunziekte van het collageen, die veel organen kan aantasten)
- als u een **verhoogd vetgehalte** in uw bloed heeft (hypertriglyceridemie)
- als u **otosclerose** heeft (gehoorverlies, soms in verband gebracht met zwangerschap).

### Medische controle

Voordat u begint met het innemen van Activelle zal uw arts u informeren over de risico's en voordelen van de behandeling (zie ook rubriek 4, “*Andere bijwerkingen van gecombineerde HST*”). Voordat u met de behandeling start en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, zal uw arts beoordelen of Activelle een geschikte behandeling voor u is.

Afhankelijk van uw algemene gezondheidstoestand zal uw arts aangeven hoe vaak u een periodieke controle dient te hebben,.

Als u een naast familielid heeft (moeder, zus, grootmoeder van moeders- of vaderskant), die een ernstige ziekte heeft gehad, bijvoorbeeld het optreden van een bloedprop of borstkanker, kunt u ook een verhoogd risico hebben. Daarom moet u uw arts altijd ernstige aandoeningen van naaste familieleden melden; dat geldt ook voor elke verandering die u aan uw borsten opmerkt.

Naast regelmatige medische controles bij uw arts is het aangewezen om:

- regelmatig **uw borsten te controleren** op veranderingen, zoals kuiltjes of deukjes in de huid, veranderingen aan de tepel, of knobbels die u kunt zien of voelen
- regelmatig een **borstonderzoek** (mammografie) en een **uitstrijkje** te laten uitvoeren.

Als een **bloedonderzoek moet worden uitgevoerd**, vertel dan uw arts dat u Activelle gebruikt, want oestrogenen kunnen de resultaten van bepaalde laboratoriumonderzoeken beïnvloeden.

Informeer uw arts als u een **operatie moet ondergaan**. Om het risico op een bloedprop te verlagen, kan het nodig zijn dat u 4 tot 6 weken voorafgaande aan de operatie stopt met het gebruik van deze tabletten. Uw arts zal u vertellen wanneer u de behandeling kunt hervatten.

### Stop met het innemen van Activelle

Stop met het innemen van Activelle en raadpleeg onmiddellijk uw arts, bij één van de volgende situaties:

- als u voor de eerste keer **migraine-achtige hoofdpijn** krijgt



- als u **gele verkleuring van de huid of van de ogen** (*geelzucht*) krijgt of andere leverstoornissen
- als uw **bloeddruk omhoog gaat** tijdens het gebruik van Activelle
- als u **zwanger** wordt
- bij één van de aandoeningen vermeld in rubriek 2, “*Neem Activelle niet in*”.

### **Inname van Activelle met andere geneesmiddelen**

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Activelle verminderen:

- geneesmiddelen tegen **epilepsie** (zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine)
- geneesmiddelen tegen **tuberculose** (zoals rifampicine, rifabutine)
- geneesmiddelen tegen **HIV-infecties** (zoals nevirapine, efavirenz, ritonavir en nelfinavir)
- geneesmiddelen op basis van kruiden die **Sint-Janskruid** (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Andere geneesmiddelen kunnen de activiteit van Activelle doen toenemen:

- geneesmiddelen die **ketoconazol** (tegen schimmelinfectie) bevatten.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, kruidenpreparaten of andere natuurproducten.

### **Inname van Activelle met voedsel en drank**

De tabletten kunnen ingenomen worden met of zonder voedsel of drank.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik geen Activelle als u zwanger bent of als u borstvoeding geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Activelle heeft geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Activelle**

Activelle bevat lactose. Indien u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Activelle inneemt.

## **3. HOE WORDT ACTIVELLE GEBRUIKT**

Volg bij het innemen van Activelle nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

### **Neem één tablet eenmaal per dag, iedere dag ongeveer op hetzelfde tijdstip.**

Neem de tablet in met een glas water.

**Neem iedere dag zonder onderbreking een tablet.** Wanneer de 28 tabletten van een kalenderverpakking opgebruikt zijn, begint u onmiddellijk met de volgende kalenderverpakking.

Zie “INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK” aan het einde van de bijsluiter voor aanwijzingen voor het gebruik van de kalenderverpakking.

U kunt de **behandeling met Activelle starten** op iedere gewenste dag. Indien u echter overstapt van een HST-product waarbij u maandelijks bloedingen heeft, dient de behandeling te worden begonnen direct nadat de bloeding is opgehouden.

Uw arts dient ernaar te streven de laagste dosis voor te schrijven voor een zo kort mogelijke periode die uw symptomen verlicht. Raadpleeg uw arts als uw overgangsklachten na drie maanden behandeling niet verminderd zijn.

### **Wat u moet doen als u meer van Activelle heeft ingenomen dan u zou mogen**

Wanneer u te veel Activelle heeft ingenomen, of als bijvoorbeeld een kind per ongeluk Activelle heeft ingenomen, raadpleeg uw arts of ziekenhuis voor een inschatting van het risico en voor advies. Van een overdosis Activelle kunt u misselijk worden en gaan braken.

### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Activelle in te nemen**

Als u bent vergeten uw tablet in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem deze dan alsnog binnen de eerstvolgende 12 uur in. Als meer dan 12 uur voorbij zijn, ga dan de volgende dag door als gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u een tablet bent vergeten, is er meer kans op een doorbraakbloeding of lichte bloedingen (spotting) tenzij uw baarmoeder is verwijderd.

### **Als u stopt met het innemen van Activelle**

Als u wilt stoppen met Activelle, overleg dan eerst met uw arts. Uw arts zal uitleggen wat de effecten zijn van het stopzetten van de behandeling en zal andere mogelijkheden met u bespreken.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Activelle bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

### **Bloedingen tijdens het gebruik van Activelle**

Activelle zal geen maandelijkse bloedingen veroorzaken, maar bij het eerste gebruik van de tabletten, ervaren veel vrouwen lichte vaginale bloedingen of spotting.

Indien u een doorbraakbloeding of spotting krijgt, is dit meestal geen reden tot bezorgdheid, vooral gedurende de eerste maanden van de behandeling met HST.

Echter, u dient uw arts zo spoedig mogelijk te raadplegen:

- als de bloedingen langer dan de eerste paar maanden aanhouden
- als de bloedingen beginnen na enige tijd HST te hebben gebruikt
- als de bloedingen aanhouden na stopzetting van de HST-behandeling.

Bij uw periodieke medische controles kan uw arts u vragen naar eventuele vaginale bloedingen tijdens het gebruik van Activelle. Het kan zinvol zijn om mogelijke bloedingen te noteren in een dagboek.

De frequentie van de hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen is bepaald met gebruikmaking van de volgende afspraak:

Zeer vaak (treedt bij meer dan 1 vrouw per 10 op)

Vaak (treedt bij 1 tot 10 vrouwen per 100 op)

Soms (treedt bij 1 tot 10 vrouwen per 1000 op)

Zelden (treedt bij 1 tot 10 vrouwen per 10000 op)

Zeer zelden (treedt bij minder dan 1 vrouw per 10000 op)

Onbekend (frequentie kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

- Vaginale bloeding.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

- Schimmelinfectie in de geslachtsorganen of vaginale ontsteking
- Overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie)

- Misselijkheid
- Buikpijn
- Pijn in de rug of de nek
- Pijn in armen of benen
- Hoofdpijn.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Depressie of verergering van een bestaande depressie
- Zenuwachtigheid
- Duizeligheid
- Migraine (zie “*Stop met het innemen van Activelle*” in rubriek 2)
- Pijn in de borsten of onbehaaglijk gevoel in de borsten
- Opgezette buik of onbehaaglijk gevoel in de buik
- Toename van het lichaamsgewicht door vochtophoping
- Zwelling van de armen of de benen (perifeer oedeem)
- Kramp in de benen
- Maagzuur (dyspepsie)
- Acne
- Haaruitval
- Jeuk of netelroos (urticaria).

#### **Andere bijwerkingen van gecombineerde HST**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na het innemen van geneesmiddelen die een oestrogeen/progestageen bevatten.

#### **Overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)**

Vrouwen met een intacte baarmoeder hebben een verhoogd risico op een abnormale groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie). Een langdurige behandeling met oestrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt ook het risico op kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker). De toevoeging van een progestageen aan het oestrogeen, zoals bij Activelle, vermindert dit verhoogd risico sterk.

#### **Borstkanker**

Elke vrouw loopt risico op het krijgen van borstkanker, zowel met als zonder HST. Er is een kleine verhoging van dit risico bij vrouwen die meer dan 5 jaar HST hebben gebruikt in vergelijking met vrouwen van dezelfde leeftijd die nooit HST hebben gebruikt. Dit risico neemt toe met de duur van de HST, maar neemt af tot het normaal niveau binnen een paar (maximaal vijf) jaar na stopzetting van de HST. Vrouwen die oestrogeen in combinatie met progestageen gebruiken lijken een groter risico te lopen dan vrouwen die alleen oestrogeen gebruiken.

Om een borstgezwel zo vroeg mogelijk te ontdekken, is het belangrijk uw borsten regelmatig te controleren op veranderingen en eventuele veranderingen met uw arts te bespreken. Laat ook regelmatig een medische controle doen, inclusief mammografie. Als u bezorgd bent over het borstkankerrisico, raadpleeg dan uw arts over de risico's en de voordelen van HST.

#### **Diepveneuze bloedproppen**

Elke vrouw loopt het risico een bloedprop te krijgen, of ze wel of geen HST gebruikt. Door HST kan het risico op bloedproppen in de aderen 2 tot 3 keer zo groot worden, vooral in het eerste jaar van de behandeling. Deze zijn niet altijd ernstig, maar een behandeling kan nodig zijn.

Het risico dat u een bloedprop krijgt is bovendien groter:

- als u ernstig overgewicht heeft
- als u al een bloedprop heeft gehad of als u een probleem met bloedproppen heeft gehad dat behandeling met een geneesmiddel als warfarine noodzakelijk maakte
- als een van uw naaste familieleden bloedproppen heeft gehad
- als u een miskraam heeft gehad

- als u langere tijd bedlegerig bent als gevolg van een operatie, letsel of ziekte
- als u een systemische lupus erythematoses heeft (SLE - auto-immuunziekte van het collageen, die veel organen kan aantasten).

**U zou een bloedprop kunnen hebben** als u last heeft van:

- een pijnlijke zwelling van uw been
- plotselinge pijn op de borst
- moeizame ademhaling.

**Raadpleeg zo spoedig mogelijk een arts.** Stop met het gebruik van HST totdat uw arts zegt dat het weer mag.

### **Hartaandoeningen**

Als u ooit een angina (hartkramp) of een hartinfarct heeft gehad, moet u met uw arts de risico's en de voordelen van een HST bespreken.

Er is geen bewijs voor gunstige effecten op de risico's op hart- en vaatziekten bij HST tijdens de menopauze.

Resultaten van twee klinische studies toonden aan dat vrouwen die een andere oestrogeen-progestageencombinatie dan die in Activelle gebruikten, een iets verhoogd risico op hart- en vaatziekten hadden tijdens het eerste jaar behandeling.

Voor andere HST-producten zijn er slechts beperkt gegevens beschikbaar van klinische studies over het effect op het risico op hart- en vaatziekten.

### **Beroerte**

Het risico op een beroerte is mogelijk licht verhoogd als u HST gebruikt.

Andere factoren die het risico op beroerte verhogen zijn:

- ouder worden
- hoge bloeddruk
- roken
- te hoog alcoholgebruik
- onregelmatige hartslag.

Als u:

- onverklaarde migraine-achtige hoofdpijnen met of zonder visuele stoornissen krijgt,
- raadpleeg zo spoedig mogelijk een arts.** Stop met het gebruik van HST totdat uw arts u zegt dat het weer mag.

### **Eierstokkanker**

Uit resultaten van klinische studies is er enig bewijs dat het gebruik van producten met alleen oestrogeen gedurende meer dan 5 jaar het risico op eierstokkanker doet toenemen bij vrouwen bij wie de baarmoeder is verwijderd. Het is nog niet bekend of andere soorten HST een vergelijkbare risicoverhogende werking hebben.

### **Dementie**

Er is geen bewijs dat HST de geheugenfunctie, leren en inschatten (cognitieve functies) verbetert.

Uit een klinische studie zijn er enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op dementie bij vrouwen ouder dan 65 jaar die met een oestrogeen-progestageencombinatie anders dan die in Activelle zijn begonnen. Het is niet bekend of deze resultaten ook van toepassing zijn op vrouwen die jonger dan 65 jaar zijn op het moment dat de behandeling begint, of op vrouwen die andere HST-producten gebruiken.

### **Galblaasaandoening**

Galblaasaandoening is gemeld na de behandeling met oestrogeen/progestageen.

### **Effecten op de huid**

Bruine pigmentvlekken op het gezicht, roodheid van de huid, inclusief ontsteking aan de handen of de benen (erythema multiforme), roze knobbeltjes of huiduitslag die eruitziet als een blauwe plek.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U ACTIVELLE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Activelle niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de kartonnen doos na de afkorting "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast bewaren.

De kalenderverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Activelle

- De werkzame bestanddelen zijn estradiol en norethisteronacetaat. Elke tablet bevat: estradiol 0,5 mg (als hemihydraat) en norethisteronacetaat 0,1 mg.
- De andere bestanddelen zijn: lactosemonohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose, triacetine en talk.

### Hoe ziet Activelle er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn wit, rond, met een doorsnee van 6 mm. De tabletten dragen de vermelding NOVO 291 gegraveerd aan de ene kant en het Novo Nordisk-logo (een Apis-stier) aan de andere kant.

Verpakkingsgrootten:

28 filmomhulde tabletten

3 x 28 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten

België: Activelle *minor*, filmomhulde tabletten

Bulgarije: Noviana™ филмирани таблетки

Tsjechië: Noviana potahované tablety

Denemarken: Activelle *low* filmovertrukne tabletter

Estland: Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Finland: Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

Frankrijk: Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimés pelliculés  
Duitsland: Noviana  
Hongarije: Noviana filmtabletta  
IJsland: Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg tablets filmhúðaðar töflur  
Ierland: Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg film-coated tablets  
Italië: Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite  
Letland: Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes  
Litouwen: Activelle 0,5 mg/0,1 mg plėvele dengtos tabletės  
Luxemburg: Activelle *minor*, comprimés pelliculés  
Nederland: Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmomhulde tabletten  
Noorwegen: Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert  
Portugal: 0,5 mg Estradiol + 0,1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película  
Roemenië: Noviana comprimate filmate  
Slovenië: Noviana™ filmsko obložene tablete  
Slowakije: Noviana filmom obalené tablety  
Spanje: Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película  
Zweden: Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
Verenigd Koninkrijk: Noviana film-coated tablets

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

### **Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

## **INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

### **Hoe wordt de kalenderverpakking gebruikt**

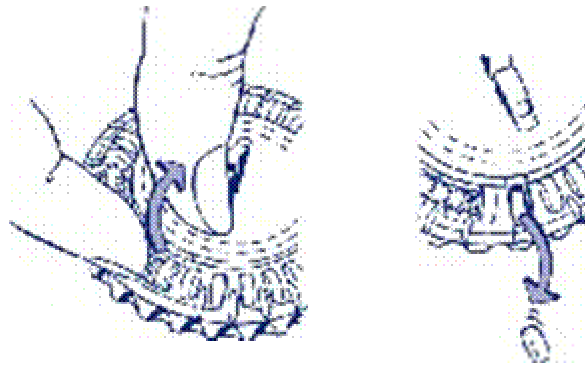
#### **1. Zet de draaischijf op de juiste dag**

Draai de binnenste schijf, zodat de dag van de week tegenover het kleine plastic lipje komt te staan.



#### **2. De inname van de eerste tablet**

Breek het plastic lipje en neem de eerste tablet er uit.



### 3. Draai de schijf elke dag

Draai de doorzichtige schijf één klik met de klok mee, zoals aangegeven door de pijl. Neem de volgende tablet er uit. Vergeet niet slechts één tablet per dag in te nemen.

*U kunt de doorzichtige schijf pas verder draaien als u de tablet die zich in de opening bevindt heeft verwijderd.*

