

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Activelle, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat estradiol 1 mg (als estradiolhemihydraat) en norethisteronacetaat 0,5 mg.

Hulpstof met bekend effect:
elke filmomhulde tablet bevat 37,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6 mm. De tabletten zijn voorzien van de inscriptie NOVO 288 aan de ene zijde en de Apis-stier aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die meer dan 1 jaar geen menstruatie hebben gehad.

Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Activelle dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen, of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Activelle is een continu gecombineerd HST product voor vrouwen met een intacte uterus. Iedere dag, zonder onderbreking, dient één tablet oraal te worden ingenomen, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden. (zie ook rubriek 4.4).

Indien na drie maanden onvoldoende respons optreedt in de vorm van verlichting van de symptomen, zou een overstap naar een combinatiepreparaat met een hogere dosering kunnen worden overwogen.

Bij vrouwen met amenorroe die geen hormoonsuppletie therapie (HST) krijgen of vrouwen die overschakelen van een ander continu gecombineerd HST-product, kan behandeling met Activelle worden aangevangen op iedere willekeurige dag. Bij vrouwen die overschakelen van een sequentieel HST regimen dient met de behandeling te worden begonnen direct na het stoppen van de onttrekkingsbloeding.

Als de patiënte een tablet heeft vergeten in te nemen, moet de tablet zo snel mogelijk binnen 12 uur worden ingenomen. Indien er meer dan 12 uur zijn verstreken, moet de tablet worden overgeslagen. Nadat een dosis is vergeten, is er meer kans op doorbraakbloedingen en spotting.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Aanwezigheid, verleden of verdenking van borstkanker
- Aanwezigheid, verleden of verdenking van andere hormoongevoelige tumoren (bv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden of bestaande veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombinetekort (zie rubriek 4.4)
- Actieve of eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoeningen (angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met hormoonsuppletie therapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Aanwijzingen betreffende het risico geassocieerd met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Vanwege het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans tussen de voor- en nadelen bij deze vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/vervolgonderzoek

Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borstsonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen bij gebruik. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie 'Borstkanker' hieronder).

Periodiek onderzoek van de borsten, gebruikmakend van geschikte beeldvormende materialen, bijv. mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen en hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

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

- Leiomyomen (uterusmyomen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (borstkanker bij eerstegraads familielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische Lupus Erythematodes
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

Redenen om de behandeling direct te staken:

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus verhoogt langdurig gebruik van alleen oestrogenen de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom. De gemelde toename van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogeen gebruiken is 2- tot 12-maal hoger in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stopzetten van de behandeling kan het risico meer dan 10 jaar na het gebruik van oestrogeen verhoogd blijven.

Bij vrouwen bij wie de baarmoeder niet verwijderd is kan het risico dat gepaard gaat met HST met alleen oestrogeen grotendeels voorkomen worden door cyclisch de oestrogeentherapie ten minste 12 dagen per maand/28 dagen-cyclus te combineren met een progestageen, of door een continu gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling te gebruiken.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na de eerste maanden van therapie aanhouden of indien dit optreedt na enige tijd tijdens de therapie, of als dit aanhoudt na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Borstkanker

Het algehele bewijs wijst op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die gecombineerde oestrogeen-progestageen HST of HST met alleen oestrogeen nemen. Dit risico is afhankelijk van de duur van HST-gebruik.

De gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, the Women's Health Initiative Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies, zijn consistent in de bevinding dat er bij vrouwen die verscheidene jaren oestrogeen-progestageen combinaties als hormoonsuppletie therapie hebben gebruikt een verhoogd risico bestaat op borstkanker dat na ongeveer 3 (1-4) jaar zal optreden (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

Hormoonsuppletie therapie is geassocieerd met een 1,3- tot 3-maal zo hoog risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico vergroten. Bij deze patiënten is HST daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Algemene erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder andere het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/periode na bevalling, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer, na electieve chirurgie, langdurige immobilisatie volgt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep te onderbreken. De behandeling mag niet eerder hervat worden totdat de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Bij vrouwen met geen eigen geschiedenis van VTE, maar met een eerstegraadsfamilielid met een geschiedenis van trombose op een jonge leeftijd kan screening worden aangeboden na zorgvuldige voorlichting over de beperkingen (alleen een deel van trombofiele gebreken wordt herkend tijdens screening).

Als een trombofiel gebrek wordt herkend dat niet gelijk is aan de trombose bij familieleden of als het gebrek 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van gebreken) is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die al een chronische anticoagulantia behandeling krijgen moeten de voordelen en risico's van het gebruik van HST zorgvuldig worden afgewogen.

In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu).

Coronaire hartziekten (CAD)

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CAD die gecombineerde oestrogeen-progestageen HST of HST met alleen oestrogeen kregen.

Het relatieve risico van CAD tijdens het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is enigszins verhoogd. Omdat het absolute basisrisico van CAD zeer sterk afhangt van leeftijd, is het aantal extra gevallen van CAD door gebruik van oestrogeen-progestageen zeer laag bij gezonde vrouwen die dicht bij hun menopauze zijn, maar dit neemt toe met het vorderen van de leeftijd.

Ischemische beroerte

Behandeling met gecombineerd oestrogeen-progestageen of met alleen oestrogeen gaat gepaard met een tot 1,5-voudige toename van het risico op een ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of periode na de menopauze. Omdat het basisrisico op een beroerte echter sterk afhangt van de leeftijd zal het algehele risico op een beroerte bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridaemie moeten nauwlettend gevolgd worden, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, de plasmatriglyceriden sterk stegen tijdens oestrogeentherapie, en hebben geleid tot pancreatitis.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebinding globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4-spiegels (kolom of RIA) of T3-spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T4- en T3-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sexhormoon-bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensinere-nine-substraat, alpha-1-antitrypsine en ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde hormoonsuppletie therapie gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met hepatitis-C-virus (HCV) infecties werden behandeld met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals estradiol) hadden vrouwen transaminasewaarden die vergelijkbaar waren aan vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen die

deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Activelle tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De metabolisering van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren, met name cytochroom P450 enzymen, welke betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (bijvoorbeeld phenobarbital, phenytoïne, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke remmers van het metabolisme, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die St. 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 bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeen-bevattende hormonale anticonceptiva, is aangetoond dat ze de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen bij gelijktijdige toediening vanwege de inductie van lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over convulsies verminderen. Hoewel de potentiële interactie tussen hormoonvervangings therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat er een vergelijkbare interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering van de controle over convulsies bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Farmacodynamische interacties

In klinische studies met HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir kwamen verhoogde ALAT-waarden tot meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor dan bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten zoals gecombineerde anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals estradiol) hadden vrouwen een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen dat andere oestrogenen kreeg, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de werkzaamheid van microsomale geneesmiddel-metaboliserende leverenzymen remmen, zoals ketoconazol, kunnen de bloedspiegel van de werkzame bestanddelen van Activelle doen toenemen.

Gelijktijdige toediening van ciclosporine en Activelle kan verhoogde bloedspiegels van ciclosporine, creatinine en transaminases veroorzaken door een verlaagde metabolisering van ciclosporine in de lever.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Activelle mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Activelle zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Klinisch is gebleken, uit een beperkt aantal zwangerschappen die blootgesteld waren aan Activelle, dat norethisteron ongewenste effecten had op de foetus. Bij hogere doses, dan die normaal voor anticonceptie en HST worden gebruikt, is masculinisatie van vrouwelijke foetussen waargenomen.

Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en andere progestagenen, geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Activelle mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek:

De meest frequent gemelde ongewenste effecten tijdens klinische studies met Activelle waren doorbraakbloedingen en pijnlijke/gevoelige borsten, in een frequentie van 10% tot 20% van de patiënten. Doorbraakbloeding treedt meestal op in de eerste maanden van de behandeling. Pijnlijke borsten verdwijnen meestal na een paar maanden therapie. Alle bijwerkingen die met een hogere frequentie in gerandomiseerde klinische studies zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Activelle ten opzichte van placebo, en zijn beoordeeld als waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd aan de behandeling, worden in de onderstaande tabel weergegeven:

Orgaansysteem	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100; <1/10	Soms ≥1/1.000; <1/100	Zelden ≥1/10.000; <1/1.000
Infecties en parasitaire aandoeningen		Genitale candidiasis of vaginitis, zie ook "Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en borsten"		
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid, zie ook "Huid- en onderhuidaandoeningen"	

Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochttretentie, zie ook “Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen”		
Psychische stoornissen		Depressie of verergering van depressie	Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, migraine of verergering van migraine		
Bloedvataandoeningen			Oppervlakkige tromboflebitis	Diepe veneuze trombo-embolie Longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid	Buikpijn, opgezette buik of onbehaaglijk gevoel in de buik Winderigheid of opgeblazen gevoel	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Alopecia Hirsutisme of acne Pruritus of urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn	Beenkrampen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke of gevoelige borsten Vaginale bloedingen	Oedeem of vergroting van de borsten Verergering of terugkeer of ontstaan van uterus fibromen Uterus fibromen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifere oedeem	Ineffectiviteit van het geneesmiddel	
Onderzoeken		Gewichttoename		

Ervaringen na toelating tot de geneesmiddelenmarkt:

Additioneel aan de bovengenoemde ongewenste bijwerkingen zijn de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, waarbij het causaal verband met de behandeling met Activelle als mogelijk wordt geacht. De frequentie van deze spontane bijwerkingen is zeer zelden (<1/10.000, niet bekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens). Post-marketing-ervaringen hebben te maken met te weinig meldingen, met name als het gaat om alledaagse en bekende geneesmiddelbijwerkingen. De aangegeven frequenties moeten in dat licht worden geïnterpreteerd:

- Neoplasmata, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen): Endometriumkanker
- Immuunsysteemaandoeningen: Gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties (bijv. anafylactische reactie/shock)
- Psychische stoornissen: Slapeloosheid, angst, verlaagd libido, verhoogd libido
- Zenuwstelselaandoeningen: Duizeligheid, beroerte
- Oogaandoeningen: Gezichtsstoornissen
- Bloedvataandoeningen: verergerde hypertensie
- Hartaandoeningen: Myocardinfarct
- Maagdarmsstelselaandoeningen: Dyspepsie, braken
- Lever- en galaandoeningen: Galblaasaandoeningen, cholelithiasis, verergerde cholelithiasis, terugkerende cholelithiasis
- Huid- en onderhuidaandoeningen: Seborrhoea, huiduitslag, angioneurotisch oedeem
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Endometriumhyperplasie, vulvovaginale pruritus
- Onderzoeken: gewichtsafname, verhoogde bloeddruk

Andere bijwerkingen die geassocieerd worden met behandeling met een oestrogeen/- progestageen:

- Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementia bij een leeftijd hoger dan 65 (zie rubriek 4.4).

Risico op borstkanker

Een tot 2-maal zo hoog risico op de diagnose borstkanker is gemeld bij vrouwen die gedurende meer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie gebruiken.

Het verhoogde risico bij gebruikers van een behandeling met alleen oestrogenen is lager dan het risico dat is waargenomen bij gebruikers van combinaties van oestrogeen-progestageen.

Het risiconiveau is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).

Het absolute risico geschat op basis van de resultaten uit het grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoek (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken staan hieronder beschreven:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat aanvullend risico op borstkanker na gebruik gedurende 5 jaar bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruikers gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 gebruikers van HST na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
Combinatie van oestrogeen-progestageen			
50	13,3	1,6	8,0

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).
Opmerking: Omdat de achtergrond frequentie van borstkanker verschilt per EU-land zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)
 Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

US WHI studies - Aanvullend risico op borstkanker na gebruik gedurende 5 jaar

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio en 95% BI	Extra gevallen per 1.000 gebruikers van HST gedurende 5 jaar (95% BI)
CEE met alleen oestrogeen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA met oestrogeen-progestageen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI-onderzoek bij vrouwen zonder uterus, dat geen verhoging van het risico op borstkanker aantoonde.

** Als de analyse beperkt wordt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor het onderzoek, was er geen verhoogd risico duidelijk tijdens de eerste 5 jaar behandeling. Na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.

Risico op endometriumkanker

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van HST met alleen oestrogeen niet aangeraden, omdat het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogeen en de oestrogeendosis, varieerde de verhoging van het risico op endometriumkanker tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen op elke 1.000 vrouwen in de leeftijd tussen 50 en 65.

De toevoeging van een progestageen aan de behandeling met alleen oestrogeen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het

gebruik gedurende 5 jaar van gecombineerde (sequentiële of continu) HST het risico op endometriumkanker niet (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal zo hoog relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. Dit is waarschijnlijker in het eerste jaar van HST-gebruik (zie rubriek 4.4). Resultaten uit de WHI-Studies worden hieronder beschreven.

WHI-Studies – aanvullend risico op VTE na gebruik gedurende 5 jaar

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio en 95% BI	Extra gevallen per 1.000 gebruikers van HST gedurende 5 jaar (95% BI)
Alleen oestrogeen, oraal*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Gecombineerd oestrogeen-progestageen, oraal			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Onderzoek bij vrouwen zonder uterus

Risico op aandoeningen van de kransslagaders

Het risico op aandoeningen van de kransslagaders is licht verhoogd bij gebruikers van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST die ouder zijn dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischaemische beroerte

Het gebruik van therapie met alleen oestrogeen en oestrogeen-progestageen gaat gepaard met een tot 1,5 zo hoog relatief risico op beroerte. Het risico op een hersenbloeding is niet verhoogd bij het gebruik van HST.

Dit relatieve risico hangt niet af van leeftijd of gebruiksduur, maar het basisrisico is zeer leeftijdsafhankelijk. Het algehele risico van een beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, neemt toe met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI-Studies gecombineerd – Aanvullend risico op een beroerte* na gebruik gedurende 5 jaar

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio en 95% BI	Extra gevallen per 1.000 gebruikers van HST gedurende 5 jaar (95% BI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Er is geen onderscheid gemaakt tussen een beroerte en een hersenbloeding

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinatiepreparaat, ATC code: G03FA01.

Werkingsmechanisme

Estradiol: Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon estradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Norethisteronacetaat: Synthetisch progestageen met een werking die vergelijkbaar is met die van progesteron, een natuurlijk vrouwelijk geslachtshormoon. Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom. Door toevoeging van een progestageen neemt het risico op endometriumhyperplasie door oestrogeen bij vrouwen van wie de baarmoeder niet verwijderd is, af.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies met Activelle versterkte de toevoeging van de norethisteronacetaat-component het verlichtend effect van 17β -estradiol op vasomotorische symptomen.

Een verlichting van de menopauzale symptomen wordt gedurende de eerste paar weken van de behandeling bereikt.

Activelle is een continue gecombineerd HST-product, dat kan worden toegepast om reguliere onttrekkingsbloedingen die optreden bij cyclische of sequentiële HST-behandeling, te voorkomen. Amenorroe (geen bloeding en spotting) trad op bij 90% van de vrouwen tijdens 9-12 maanden van de behandeling. Bij 27% van de vrouwen werd gedurende de eerste 3 maanden last van bloeding en/of doorbraakbloeding waargenomen en bij 10% na 10-12 maanden van gebruik.

Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis-gerelateerd. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.

De WHI-studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogenen of oestrogenen + progestageencombinaties) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

De effecten van Activelle op de bot-mineraal-dichtheid zijn onderzocht in 2-jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies bij postmenopauzale vrouwen (n=327 in één studie, inclusief 47 patiënten op Activelle en 48 op Kliogest (2 mg estradiol en 1 mg norethisteronacetaat); en n=135 bij de andere studie, inclusief 46 patiënten op Activelle). Alle vrouwen kregen een calciumsuppletie van 500 tot 1000 mg per dag.

Activelle voorkwam significant botverlies van de lumbale wervelkolom, van het heupgewricht, van het polsgewricht en van het gehele skelet in vergelijking tot met placebo behandelde vrouwen, die calciumsuppletie kregen. Bij vroeg postmenopauzale vrouwen (1 tot 5 jaar na de laatste menstruatie) die 2 jaar behandeld werden met Activelle was de procentuele verandering in bot-mineraal-dichtheid van lumbale wervelkolom, femur hals en trochanter ten opzichte van vóór de behandeling respectievelijk $4,8 \pm 0,6\%$, $1,6 \pm 0,7\%$ en $4,3 \pm 0,7\%$ (gemiddeld \pm SEM). Met de hogere gecombineerde dosis van 2 mg E₂ en 1 mg norethisteronacetaat (Kliogest) was een procentuele verandering te zien van respectievelijk $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ en $5,0 \pm 0,9\%$. Het percentage vrouwen waarbij de totale bot-mineraal-dichtheid gehandhaafd bleef of verbeterde tijdens de behandeling met Activelle en Kliogest was respectievelijk 87% en 91% na 2 jaar behandeling. Bij een studie uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar, gaf behandeling van 2 jaar met Activelle een toename in de bot-mineraal-dichtheid van de lumbale wervelkolom van $5,9 \pm 0,9\%$, van het heupgewricht van $4,2 \pm 1,0\%$, van het polsgewricht van $2,1 \pm 0,6\%$ en van het gehele skelet van $3,7 \pm 0,6\%$ te zien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie van 17 β -estradiol

Na orale toediening van 17 β -estradiol in gemicroniseerde vorm, vindt snel absorptie plaats vanuit het maagdakanaal. Het ondergaat voor een groot deel first-pass metabolisme in de lever en andere organen. Na het toedienen van een enkelvoudige dosis bereikt 17 β -estradiol een maximale plasmaconcentratie van ca. 35 pg/ml (21-52 pg/ml) binnen 5-8 uur. De halfwaardetijd van 17 β -estradiol is ongeveer 12-14 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie van 17 β -estradiol

Metabolisme van 17 β -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen maar ook in doelwitorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogeensulfaten en -glucuronides. Oestrogenen worden uitgescheiden met de gal, waar ze worden gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische kringloop) en hoofdzakelijk geëlimineerd in urine in biologisch inactieve vorm.

Absorptie en distributie van norethisteronacetaat

Na orale toediening wordt norethisteronacetaat snel geabsorbeerd en omgezet in norethisteron (NET). First-pass metabolisme vindt plaats in de lever en andere organen. Na het toedienen van een enkelvoudige dosis wordt de maximale plasmaconcentratie van norethisteron van ca. 3,9 ng/ml (1,4 - 6,8 ng/ml) binnen 0,5-1,5 uur bereikt. De halfwaardetijd van NET is ongeveer 8-11 uur. NET bindt zich aan SHBG (36%) en aan albumine (61%).

Biotransformatie en eliminatie van norethisteronacetaat

De belangrijkste metabolieten zijn isomeren van 5 α -dihydro-NET en van tetrahydro-NET, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden als sulfaat- of glucuronide-conjugaten.

De farmacokinetische eigenschappen zijn niet bestudeerd bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Omdat er merkbare verschillen zijn tussen dierlijke soorten en tussen dieren en mensen, geven de resultaten van preklinische studies een beperkte waarde aan de voorspelling voor de toediening van oestrogenen bij mensen.

Bij experimentele dieren gaf estradiol of estradiolvalraat al bij relatief lage doses een letaal effect op het embryo; misvorming van het urogenitale systeem en vervrouwelijking van de mannelijke foetussen werden waargenomen.

Zoals andere progestagen veroorzaakte norethisteron vermannelijking van de vrouwelijke foetussen bij ratten en apen. Bij hoge doses norethisteron werden letale effecten op het embryo waargenomen.

Preklinische gegevens die gebaseerd zijn op conventionele studies van de bij herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit geven geen aanvulling op de gegevens, die reeds in andere paragrafen van deze SPC-tekst zijn vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Copovidon
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:

Hypromellose
Triacetine
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast bewaren. Bewaar de kalenderverpakking in het kartonnen doosje ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1x28 of 3x28 tabletten in kalenderverpakkingen.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit de volgende 3 delen:

- de bodem van gekleurd ondoorzichtig polypropyleen;
- het ringvormige deksel van transparant polystyreen;
- de draaischijf met dagaanduiding van gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novo Nordisk B.V.
Flemingweg 8
2408 AV Alphen aan den Rijn

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

RVG 22819

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 1998

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.5: 25 September 2024