

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Activelle 1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

1 mg estradiol (als estradiolhemihydraat) en 0,5 mg norethisteronacetaat.

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 gegraveerd met NOVO 288 aan de ene kant en met de Apis-stier aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) voor de symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die meer dan 1 jaar geleden hun laatste menstruatie hadden.

Preventie van osteoporose bij vrouwen in de menopauze die een verhoogd risico op breuken vertonen en die geen andere geneesmiddelen, goedgekeurd voor de preventie van osteoporose, verdragen of voor wie deze geneesmiddelen tegenaangewezen zijn.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Activelle is een continue gecombineerd HST, bedoeld voor gebruik bij vrouwen met een intacte baarmoeder.

Iedere dag, zonder onderbreking, dient één tablet oraal te worden ingenomen, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

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

Indien er onvoldoende verlichting van de symptomen is na 3 maanden behandeling, kan een overschakeling naar een hoger gedoseerd gecombineerd preparaat aangewezen zijn.

Bij vrouwen in amenorroe die geen HST innemen of bij vrouwen die overschakelen van een ander continu gecombineerd HST-product, kan de behandeling met Activelle starten op gelijk welke dag. Bij

vrouwen die overschakelen van een sequentiële HST dient de behandeling onmiddellijk na de dervingsbloeding te starten.

Indien de patiënte vergeten is een tablet in te nemen, dient deze zo spoedig mogelijk ingenomen te worden binnen de volgende 12 uur. Indien meer dan 12 uur verstreken zijn, dient de tablet weggegooid te worden. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding en spotting verhogen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gekend is
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Gekende trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie (zie rubriek 4.4))
- Actieve of vroegere arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening of voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn
- Gekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen
- Porfyrie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden opgestart voor symptomen die de levenskwaliteit 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.

De gegevens omtrent de risico's verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

#### Medisch onderzoek/opvolging

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (met inbegrip van gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatige medische onderzoeken aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, met inbegrip van geschikte beeldvormingsinstrumenten, bv. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening en aangepast aan de individuele klinische behoeften.

#### Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is

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

- leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)

- risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bv. borstkanker bij familielid in de eerste graad
- hypertensie
- leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire verwikkelingen
- cholelithiasis
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematoses
- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose.

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een contra-indicatie en in de volgende situaties:

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

#### Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van oestrogenen alleen. Er wordt een verhoging van het risico op endometriumkanker gerapporteerd tussen 2 tot 12 bij gebruiksters van een oestrogeen alleen, vergeleken met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeen-dosis (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico verhoogd blijven gedurende meer dan 10 jaar.

Dit extra risico geassocieerd met HST op basis van oestrogeen alleen, wordt voorkomen door toevoeging van een progestageen, ofwel cyclisch gedurende ten minste 12 dagen per maand/28 dagen cyclus, ofwel in een continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

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

#### Borstkanker

De algemene evidentie wijst op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling of HST met alleen oestrogeen, afhankelijk van de duur van de inname van de HST.

De gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de *Women's Health Initiative* (WHI) studie en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies, zijn consistent in het vinden van een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageen HST, dat duidelijk wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (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.

HST, vooral gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandelingen, verhoogt de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische opsporing van borstkanker.

### Ovariumkanker

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 5 jaar van gebruik, maar weer progressief 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

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. De kans op een VTE is groter tijdens het eerste jaar van de HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en het gebruik van HST kan bijdragen aan dit risico. Daarom is HST gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder meer gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, een belangrijke chirurgische ingreep, verlengde immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen profylactische maatregelen overwogen te worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas worden hervat als de patiënte weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zou screening aangeboden kunnen worden na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een beperkt deel van de trombofiele defecten wordt geïdentificeerd bij screening).

Indien een trombofiel defect vastgesteld wordt, geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van trombose of indien het defect 'ernstig' is (bv. antitrombine-, proteïne S-, proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie krijgen, dient een zorgvuldige afweging van de risico-batenbalans van het gebruik van HST te worden gemaakt.

Ingeval zich een VTE ontwikkelt na de aanvang van de behandeling, dient deze onderbroken te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij het optreden van mogelijke trombo-embolische symptomen (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

### Coronaire hartziekten

Gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben geen bescherming tegen myocardinfarct aangetoond bij vrouwen met of zonder coronaire hartziekte die een HST met oestrogeen-progestageencombinatie of met oestrogeen alleen kregen.

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende het gebruik van een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten op basisniveau sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het extra aantal gevallen van coronaire hartziekten als gevolg van het gebruik van een oestrogeen-progestageenbehandeling, heel laag bij gezonde vrouwen die dicht bij de menopauze zijn, maar dit risico zal stijgen naarmate de leeftijd stijgt.

#### Ischemisch cerebrovasculair accident

Behandelingen met oestrogeen-progestageencombinatie en oestrogeen alleen worden geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Aangezien het risico op een beroerte op basisniveau echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het totale risico op een ischemisch cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

#### Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie van dichtbij gevolgd worden.

Vrouwen met een voorafbestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig opgevolgd worden tijdens een oestrogeen- of een hormonale substitutietherapie, omdat zeldzame gevallen van een sterke toename van de plasmatriglyceriden die leidde tot pancreatitis, werden gerapporteerd tijdens oestrogeenbehandeling bij deze vrouwen.

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van de spiegels 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. De serumspiegels van andere bindingseiwitten, zoals het cortisol-bindend globuline (CBG, *cortisol binding globulin*) en het sekshormoon-bindend globuline (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) kunnen ook toenemen, respectievelijk resulterend in een stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-I-antitrypsine en ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er is enige indicatie van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het innemen van een continue gecombineerde HST of oestrogeen alleen na de leeftijd van 65 jaar.

#### Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van de ALAT-waarden van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Bovendien werden bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ook

verhogingen van de ALAT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen, zoals CHC, gebruikten. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatie glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Activelle tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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

Ritonavir, telaprevir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige enzym-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.

#### Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir voor de behandeling van HCV-infecties, kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de werking van de microsomale geneesmiddel-metaboliserende leverenzymen remmen, bv. ketoconazol, kunnen de bloedspiegels 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 verlaagd metabolisme van ciclosporine in de lever.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Activelle is niet aangewezen tijdens de zwangerschap.

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

Klinisch tonen gegevens over een beperkt aantal vrouwen blootgesteld tijdens hun zwangerschap aan dat norethisteron ongewenste effecten had op de foetus. Bij hogere doses dan deze die normaal voor

orale anticonceptiemiddelen en HST worden gebruikt, werd masculinisatie van vrouwelijke foetussen waargenomen.

Tot op heden 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 aangewezen tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Geen data beschikbaar.

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

Activelle heeft geen bekend effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Klinische ervaring

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinische studies met Activelle zijn vaginale bloedingen en pijnlijke, gespannen borsten, gemeld bij ongeveer 10% tot 20% van de patiëntes. Vaginale bloedingen traden meestal op in de eerste maanden van de behandeling. Pijn aan de borsten verdween gewoonlijk na enkele maanden behandeling. In de tabel hieronder worden alle ongewenste effecten weergegeven die tijdens gerandomiseerde klinische studies vaker zijn opgetreden bij patiëntes behandeld met Activelle in vergelijking met placebo en die in het algemeen gerelateerd kunnen zijn aan de behandeling.

<b>Systeem/Organen</b>	<b>Zeer vaak ≥ 1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000; &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000; &lt; 1/1.000</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Genitale candidiasis of vaginitis Zie ook 'Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen'		
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid Zie ook 'Huid- en onderhuidaandoeningen'	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Vochttretentie Zie ook 'Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen'		

<b>Systeem/Organen</b>	<b>Zeer vaak ≥ 1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000; &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000; &lt; 1/1.000</b>
<b>Psychische stoornissen</b>		Depressie of verergering van depressie	Nervositeit	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn, migraine of verergering van migraine		
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Oppervlakkige tromboflebitis	Diepe veneuze trombo-embolie Longembolie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Misselijkheid	Buikpijn, opgezet buik of onbehaaglijk gevoel in de buik Winderigheid of opgeblazen gevoel	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Alopecia, hirsutisme, of acne Pruritus of urticaria	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Rugpijn	Beenkrampen	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Pijnlijke of gespannen borsten Vaginale bloeding	Oedeem of vergroting van de borsten Verergering of heroptreden van baarmoederfibromen, baarmoederfibromen		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Perifeer oedeem	Onwerkzaamheid van het geneesmiddel	
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtstoename		

Ervaring na toelating op de geneesmiddelenmarkt

Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, en worden na algemene beoordeling beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Activelle. De frequentie van deze spontaan gemelde bijwerkingen is zeer zelden (< 1/10.000, niet



bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Het verzamelen van bijwerkingen na toelating op de geneesmiddelenmarkt wordt waarschijnlijk onderschat, in het bijzonder betreffende de meest voorkomende en goedgekende bijwerkingen van de geneesmiddelen. De beschreven frequenties moeten in deze context geïnterpreteerd worden:

- Neoplasmata, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen): endometriumkanker
- Immuunsysteemaandoeningen: veralgemeende overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie/shock)
- Psychische stoornissen: slapeloosheid, angst, vermindering van het libido, verhoging van het libido
- Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, cerebrovasculair accident
- Oogaandoeningen: gezichtsstoornissen
- Hartaandoeningen: myocardinfarct
- Bloedvataandoeningen: verergering van hypertensie
- Maagdarmsstelselaandoeningen: dyspepsie, braken
- Lever- en galaandoeningen: galblaasaandoeningen, galstenen, verergering van galstenen, heroptreden van galstenen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: seborroe, huiduitslag, angioneurotisch oedeem
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pruritus
- Onderzoeken: gewichtsafname, verhoogde bloeddruk.

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd met oestrogeen-progestageenbehandelingen:

- Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie na 65 jaar (zie rubriek 4.4).

#### Risico op borstkanker

Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling volgden gedurende meer dan 5 jaar. Het verhoogde risico bij gebruiksters van een behandeling met alleen oestrogeen is lager dan het risico vastgesteld bij gebruiksters van een oestrogeen-progestageencombinatie.

De mate van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).

Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hierna weergegeven:

#### **Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies**

#### **Geschat bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

**Geschat bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

**US WHI-studies – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruikperiode van 5 jaar (95% BI)
<b>Geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) alleen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE + medroxyprogesteronacetaat oestrogeen-progestageencombinaties**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder die geen verhoging toonden van het risico op borstkanker.

\*\* Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST volgden vóór de studie, zag men geen verhoogd risico gedurende de eerste 5 jaar van behandeling. Na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Het risico op endometriumkanker bij vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken, is ongeveer 5 per 1.000.

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

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen alleen en de oestrogeendosis, varieert het verhoogd risico op endometriumkanker in de epidemiologische studies van 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan de behandeling met oestrogeen alleen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogd risico voorkomen. In de *Million Women Study* is er geen verhoogd risico aangetoond op endometriumkanker bij het gebruik gedurende 5 jaar van een gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR gelijk aan 1,0 (0,8-1,2)).

Risico op ovariumkanker

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% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 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 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

### Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het optreden van dit soort bijwerkingen is waarschijnlijker in de loop van het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies zijn hierna weergegeven:

#### **WHI-studies – Bijkomend risico op VTE over een gebruikperiode van 5 jaar**

<b>Leeftijdscategorie (in jaren)</b>	<b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar</b>	<b>Relatief risico en 95% BI</b>	<b>Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruikperiode van 5 jaar (95% BI)</b>
<b>Oraal oestrogenen alleen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Orale oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder.

### Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een HST met oestrogeen-progestageencombinatie boven de 60 jaar (zie rubriek 4.4).

### Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen alleen en oestrogeen-progestageenbehandeling is geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragische beroerte is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Het relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of duur van het gebruik, maar het basisrisico is sterk afhankelijk van de leeftijd. Het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken zal stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

#### **Gecombineerde WHI-studies – Bijkomend risico op ischemisch cerebrovasculair accident\* over een gebruikperiode van 5 jaar**

<b>Leeftijdscategorie (in jaren)</b>	<b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over 5 jaar</b>	<b>Relatief risico en 95% BI</b>	<b>Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een gebruikperiode van 5 jaar (95% BI)</b>
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

### 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 nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 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: G03FA01.

#### Werkingsmechanisme

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

Oestrogenen voorkomen het verlies van botmassa na de menopauze of na ovariëctomie.

Norethisteronacetaat: Synthetisch progestageen met een gelijkaardige werking als progesteron, een natuurlijk vrouwelijk geslachtshormoon. 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.

#### Farmacodynamische effecten

In klinische studies met Activelle versterkt de toevoeging van norethisteronacetaat het effect van het 17 $\beta$ -estradiol op de verlichting van de vasomotorische symptomen.

Verlichting van de menopauzale symptomen wordt bereikt tijdens de eerste weken van de behandeling.

Activelle is een continue gecombineerde HST, die wordt toegediend om regelmatige dervingsbloedingen die optreden bij cyclische of sequentiële HST te vermijden. Amenorroe (geen bloedingen noch spotting) trad op bij 90% van de vrouwen na 9-12 maanden behandeling. Bloedingen en/of spotting werden waargenomen bij 27% van de vrouwen tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en bij 10% van de vrouwen na 10-12 maanden behandeling.

Oestrogeendeficiëntie bij de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botombouw en een afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming is doeltreffend zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST vermindert de botmassa met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Gegevens uit de WHI-studie en de meta-analyses van studies tonen aan dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico op heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kunnen ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is beperkt.

Het effect van Activelle op de botmineraaldichtheid werd onderzocht in 2, twee jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies bij postmenopauzale

vrouwen (n = 327 in één studie waarvan 47 patiëntes op Activelle en 48 op Kliogest (2 mg estradiol en 1 mg norethisteronacetaat); en n = 135 in een andere studie waarvan 46 op Activelle). Alle vrouwen kregen een calciumsupplement van 500 tot 1.000 mg per dag. Activelle voorkwam op significante wijze het botverlies van de wervelkolom, van de heupen, van de distale radius en van het gehele skelet in vergelijking met vrouwen die placebo en calciumsupplement kregen.

Bij vroeg-postmenopauzale vrouwen (1 tot 5 jaar na de laatste menstruatie) was de procentuele verandering in botmineraaldichtheid van wervelkolom, femurhals en -trochanter ten opzichte van vóór de behandeling na 2 jaar behandeling met Activelle respectievelijk  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  en  $4,3 \pm 0,7\%$  (gemiddelde  $\pm$  SD), terwijl de gecombineerde hoger gedoseerde behandeling met 2 mg estradiol en 1 mg NETA (Kliogest) respectievelijk de volgende waarden gaf:  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  en  $5,0 \pm 0,9\%$ . Het percentage vrouwen bij wie de botmineraaldichtheid behouden bleef of toenam tijdens de behandeling met Activelle en Kliogest was respectievelijk 87% en 91% na twee jaar behandeling. Tijdens een studie uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar, heeft behandeling met Activelle gedurende twee jaar de botmineraaldensiteit verhoogd als volgt: ter hoogte van de wervelkolom met  $5,9\% \pm 0,9\%$ , de heup met  $4,2\% \pm 1,0\%$ , de distale radius met  $2,1\% \pm 0,6\%$  en het gehele skelet met  $3,7\% \pm 0,6\%$ .

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie van $17\beta$ -estradiol

Na orale toediening van  $17\beta$ -estradiol in gemicroniseerde vorm, vindt snel absorptie plaats vanuit het maagdarmkanaal. Het ondergaat een belangrijk first-pass metabolisme in de lever en andere intestinale organen en bereikt een maximale plasmaconcentratie van ca. 35 pg/ml (waarden tussen 21 en 52 pg/ml) binnen de 5-8 uur. De halfwaardetijd van  $17\beta$ -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 $17\beta$ -estradiol

Het metabolisme van  $17\beta$ -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen, maar ook in de doelorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogeensulfaten en -glucuronides. Oestrogenen worden uitgescheiden met de gal, gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische cyclus) en hoofdzakelijk geëlimineerd via de urine in biologisch inactieve vorm.

### Absorptie en distributie van norethisteronacetaat

Na orale toediening wordt norethisteronacetaat snel geabsorbeerd en omgezet in norethisteron (NET). Een belangrijk first-pass metabolisme vindt plaats in de lever en andere intestinale organen en de maximale plasmaconcentratie van ca. 3,9 ng/ml (waarden tussen 1,4 en 6,8 ng/ml) wordt binnen 0,5-1,5 uur bereikt. De terminale 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  $5\alpha$ -dihydro-NET en van tetrahydro-NET, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden als sulfaat- of glucuronide-conjugaten.

De farmacokinetische eigenschappen werden niet bestudeerd bij ouderen.

## 5.3 Gegevens uit het 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 beperkt voorspelbare waarde van toediening van oestrogenen bij de mens.

Bij onderzoek bij dieren toonden estradiol of estradiolvaleraat een embryoletaal effect, reeds bij relatief kleine doses; afwijkingen van de urogenitale tractus en een feminisatie van de mannelijke foetus werden vastgesteld.

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

Preklinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel bij herhaalde dosering, duiden niet op een bepaald risico voor de mens buiten deze die reeds in andere rubrieken van deze SPK worden besproken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Copovidon  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulsel:

Hypromellose  
Triacetine  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **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 in gekleurd ondoorzichtig polypropyleen.
- het cirkelvormig deksel in transparant polystyreen.
- de centrale schijf in gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Novo Nordisk Pharma  
Internationalelaan 55  
1070 Brussel  
België

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

BE196515

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/09/1998  
Datum van laatste verlenging: 04/2014

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

Datum van herziening: 06/2023  
Datum van goedkeuring: 06/2023