



פברואר 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: עדכון עלוני התכשיר Activelle Film-coated tablets

חברת נובו נורדיסק בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשיר.

חומרים פעילים:

Estradiol (as hemihydrate) 1mg
Norethisterone Acetate 0.5mg

ההתוויות הרשומות לתכשיר:

- Hormone replacement therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in women more than one year after menopause.
- Prevention of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of future fractures who are intolerant of , or contraindicated for, other medicinal products approved for the prevention of osteoporosis.

The experience treating women older than 65 years is limited.

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתו מציינ טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון).
נא לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו המכילים את כלל העדכונים.

עדכונים לעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Breast cancer

The overall evidence ~~shows~~ suggests an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen ~~and possibly also~~ or oestrogen-only HRT that is dependent on the duration of taking HRT.

The randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative study (WHI), and a meta-analysis of prospective epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen HRT that becomes apparent after about 3 (1-4) years (see section 4.8).

~~The excess risk becomes apparent within a few years of use, but returns to baseline within a few (at most 5) years.~~ Results from a large meta-analysis showed that after stopping treatment, the excess risk will decrease with time and the time needed to return to baseline depends on the duration of prior HRT use. When HRT was taken for more than 5 years, the risk may persist for 10 years or more.

...

4.8 Undesirable effects

...

Breast cancer risk

An up to 2-fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined oestrogen-progestagen therapy for more than 5 years.



The Any increased risk in users of oestrogen-only therapy is substantially lower than that seen in users of oestrogen-progestagen combinations.

The level of risk is dependent on the duration of use (see section 4.4).

Absolute risk estimations based on R-results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and the largest meta-analysis of prospective epidemiological studies y (MWS) are presented below:

Million Women Largest meta-analysis of prospective epidemiological S-studies y – Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use in women with BMI 27 (kg/m²)

Age at start HRT range (years)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 5 years period (50-54 years)*	Risk ratio**	Additional cases per 1,000 HRT users after 5 years use (95% CI)
Oestrogen-only HRT			
50-65	13.3 9-12	1.2	2.7 1-2 (0-3)
Combined oestrogen-progestagen			
50-65	13.3 9-12	1.6 4-7	8.0 6 (5-7)

* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in developed countries women with BMI 27 (kg/m²).

** Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use.

Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

Estimated additional risk of breast cancer after 10 years' use in women with BMI 27 (kg/m²)

Age at start HRT (years)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 10 year period (50-59 years)*	Risk ratio	Additional cases per 1,000 HRT users after 10 years
Oestrogen-only HRT			
50	26.6	1.3	7.1
Combined oestrogen-progestagen			
50	26.6	1.8	20.8

* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in women with BMI 27 (kg/m²).

Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

...

עדכונים לעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

.....

סרטן שד

ישנן ראיות לכך עדויות מצביעות על כך שנטילת טיפול הורמונלי חלופי המכיל משולב של אסטרוגן- במשולב עם פרוגסטגן ייתכן שגם-או המכיל אסטרוגן בלבד מגבירה את הסיכון לסרטן השד. הסיכון הנוסף תלוי במשך הזמן בו את נוטלת טיפול הורמונלי חלופי. הסיכון המוגבר תלוי במשך הנטילה של הטיפול ההורמונלי החלופי. הסיכון הנוסף מתברר בתוך 3 שנות טיפול. מספר שנים. אולם, הוא חוזר לרמה הרגילה בתוך מספר שנים (5 לכל היותר) מזמן לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי החלופי. הסיכון הנוסף פוחת עם הזמן, אך עשוי להימשך 10 שנים או יותר אם נוטלת טיפול הורמונלי חלופי במשך יותר מ-5 שנים.

השוואה

בקרב נשים בגילאים בין 50 עד ל-5479, שאינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, בממוצע, 9 עד 17 מתוך 1,000 בממוצע, יאובחנו עם סרטן שד במהלך תקופה של 5 שנים.
בקרב נשים בגיל 50, שמתחילות ליטול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד למשך 5 שנים, יהיו 16-17 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 0 עד 3 מקרים נוספים).
בקרב נשים בגיל 50 עד 79, שמתחילות ליטול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן ופרוגסטגן לתקופה של 5 שנים, יהיו 13 עד 23 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר, 4 עד 8 מקרים נוספים).
בקרב נשים בגילאים 50 עד 59 שאינן לוקחות טיפול הורמונלי חלופי, 27 מתוך 1,000 בממוצע, יאובחנו עם סרטן שד במהלך תקופה של 10 שנים.
בקרב נשים בנות 50 המתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד, למשך 10 שנים, יהיו 34 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 7 מקרים נוספים).
בקרב נשים בגיל 50 המתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי משולב אסטרוגן-פרוגסטגן, למשך 10 שנים, יהיו 48 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 21 מקרים נוספים).

העלוניים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום: נובו נורדיסק בע"מ, רח' עתיר ידע 1, כפר-סבא 4464301, ישראל.
טלפון: 09-7630444, פקס: 09-7630456.

בברכה,
שלומית צור
רוקחת ממונה
נובו נורדיסק בע"מ