

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES, TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular(es) de Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de Administración</u>
Austria		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Austria	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bélgica		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Bélgica	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bulgaria		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Checa		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana potahované tablety	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle low filmovertrukne tabletter	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Estonia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia		Novo Nordisk A/S	Activelle 0,5 mg/0,1	Estradiol (como hemihidrato) 0.5	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular(es) de Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de Administración</u>
		Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	mg tabl.	mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	recubiertos con película	
Francia		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Francia	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana filmdabletta	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmhúðaðar töflur	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle Tablets	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular(es) de Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de Administración</u>
Italia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Letonia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Lituania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Bélgica	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Países Bajos	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Noruega		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular(es) de Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de Administración</u>
		DK-2880 Bagsværd Dinamarca		mg	película	
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Rumanía		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana comprimato filmate	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Eslovaca		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Eslovenia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca		Activelle	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road	Noviana film-coated tablets	Estradiol (como hemihidrato) 0.5 mg + Noretisterona acetato 0.1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular(es) de Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de Administración</u>
		UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Reino Unido				

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ACTIVELLE Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg es un producto utilizado como tratamiento hormonal sustitutivo (THS) combinado continuo que contiene 0,5 mg de estradiol (E2) y 0,1 mg de acetato de noretisterona (NETA). Está indicado para la administración una vez al día a mujeres posmenopáusicas con el útero intacto. Contiene una dosis menor y una proporción más baja de estrógeno/progestágeno que el Activelle actualmente aprobado, que contiene 1 mg de E2 y 0,5 mg de NETA.

La remisión realizada de conformidad con el apartado 4 del artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE fue notificada al CHMP el 3 de marzo de 2008, ya que Alemania y Francia consideraron que la solicitud no era aceptable. Ambos Estados concluyeron que la seguridad endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg no había quedado suficientemente demostrada según la directriz del CHMP relativa a los productos para THS (EMA/CHMP/021/97 rev 1). El 19 de marzo de 2008 se completó una lista de preguntas que incidían en las cuestiones que había que examinar en ese procedimiento. Las dos cuestiones examinadas fueron las siguientes:

Seguridad endometrial

Se pidió al solicitante/TAC que demostrara la seguridad endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg por las siguientes razones:

- Los datos sobre la seguridad endometrial no cumplen los requisitos de la directriz europea relativa a la investigación clínica de medicamentos utilizados como tratamiento hormonal sustitutivo para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (EMA/CHMP/021/97 rev1).
- Los datos sobre la seguridad endometrial se extrapolaron de otra combinación que contiene 1,0 mg de estradiol y 0,1 mg de acetato de noretisterona (NETA). En este estudio, el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95% para la incidencia de hiperplasia endometrial fue mayor que el límite superior del 2 % y, por tanto, no se consideró aceptable.
- La seguridad endometrial de la combinación de un estrógeno y un progestágeno en la nueva proporción de 0,5 mg/0,1 mg no puede extrapolarse de la dosis de Activelle ya autorizada, que contiene 1 mg de estradiol y 0,5 mg de NETA. En la dosis de Activelle ya autorizada, la proporción entre NETA y E2 es de 1:2, mientras que en la dosis nueva de Activelle esa proporción es de 1:5.

Resumen del Dictamen del CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg es un THS combinado continuo que contiene la mitad de la dosis de estradiol (E2) y la quinta parte de la dosis de acetato de noretisterona (NETA) que en la combinación de dosis fijas conocida del Activelle ya autorizado (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Esto significa que las dosis de E2 y NETA se han reducido en un 50% y un 80%, respectivamente. Por consiguiente, el nuevo producto contiene un progestágeno conocido en una dosis menor que la ya comercializada y una nueva proporción de estrógeno/progestágeno (1:5 en lugar de 1:2).

Según la directriz relativa a la investigación clínica de medicamentos utilizados como tratamiento hormonal sustitutivo en los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1), para poder autorizar la comercialización de un medicamento tiene que demostrarse claramente su seguridad endometrial. En dicha directriz se afirma que “cuando se trate de una nueva combinación de estrógeno/progestágeno (es decir, una nueva pauta de administración o una nueva dosis) o de un progestágeno nuevo en una combinación fija, se tendrán que presentar datos endometriales, salvo que se trate de un progestágeno conocido, administrado por la misma vía y en la misma dosis de progestágeno que en la combinación fija conocida con estrógeno, siempre que los datos sobre la seguridad endometrial puedan extrapolarse de la combinación fija y la exposición a estrógeno sea similar o menor”.

Siguiendo esta recomendación, el solicitante presentó los datos de un estudio (KLIM/PD/7/USA) en el que se había examinado la seguridad endometrial de la combinación de E2 1 mg y NETA 0,1 mg. Sin

embargo, algunos miembros del CHMP advirtieron que dicho estudio no demostraba la seguridad endometrial de la combinación de E2 1 mg y NETA 0,1 mg, puesto que el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95% para la frecuencia observada de hiperplasia endometrial era de 2,90% y, por tanto, sobrepasaba el límite aceptable del 2%.

- Los datos agrupados de distintas combinaciones de estrógeno/progestágeno autorizadas recientemente como THS secuencial y continuo en Europa indican que la incidencia de hiperplasia y de otros resultados endometriales adversos más graves fue aproximadamente del 0,26% durante el primer año de tratamiento, valor que está muy por debajo de la incidencia de hiperplasia del 0,8% observada en el estudio de KLIM/PD/USA. Una nueva combinación no debería producir una frecuencia mayor de hiperplasia que las combinaciones autorizadas recientemente.
- La proporción de endometrio proliferativo (71%) fue mayor, mientras que la proporción de endometrio atrófico fue menor (19%) de lo esperado con un tratamiento combinado continuo. Además, una muestra de endometrio procedente de una mujer que había recibido la combinación de E2 1 mg/NETA 0,1 mg se clasificó como estado “proliferativo alterado”. Conforme a la directriz europea, las biopsias endometriales deben clasificarse, aplicando criterios normalizados, en las categorías generales de atróficas, proliferativas, secretoras, hiperplasia sin atipia, hiperplasia con atipia, cáncer y otras. La categoría “proliferativa alterada” que se utiliza en el estudio KLIM/PD/7/USA no está bien definida y normalmente no se reconoce. Corresponde a un endometrio anormal y su distinción de la hiperplasia no está tan clara.
- Para el cálculo de la tasa de incidencia de hiperplasia endometrial y el intervalo de confianza bilateral del 95%, si el tejido obtenido en la biopsia es insuficiente y el grosor endometrial es ≥ 5 mm, debería repetirse la biopsia o bien excluirse a la paciente del cálculo. En este estudio, 7 de las muestras no tenían tejido suficiente y el grosor endometrial era > 4 mm (el valor de corte para el grosor endometrial se fijó en 4 mm). Por consiguiente, esas 7 muestras tendrían que haberse excluido del cálculo final.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, algunos miembros del CHMP consideraron que el estudio KLIM/PD/7/USA no demostraba la seguridad endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg.

No obstante, la mayoría de los miembros del CHMP respaldó el planteamiento del solicitante/TAC de proporcionar una alternativa en dosis muy bajas de una THS combinada continua. Dado que en algunos ensayos se han demostrado los efectos negativos del THS combinado en el riesgo de cáncer de mama y la existencia de complicaciones cardiovasculares, la recomendación general para la THS es tratar únicamente a las mujeres con síntomas importantes que afecten de forma negativa a su calidad de vida.

La mayoría de los miembros del CHMP consideró que el solicitante/TAC había justificado debidamente por qué no se realizó un estudio de biopsias endometriales con la dosis exacta, al contrario que con Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Tras examinar otros ensayos realizados con distintas dosis de 1) estrógenos solos (sin oposición), 2) combinaciones secuenciales de estrógeno-progestágeno y 3) combinaciones continuas de estrógeno-progestágeno, el CHMP consideró razonable y científicamente aceptable la extrapolación de que esta combinación continua de estrógeno-progestágeno en dosis bajas provocaría una tasa de hiperplasia endometrial considerablemente menor que la observada con una combinación que contiene una dosis de estrógeno dos veces mayor.

En una revisión sistemática de 30 ensayos aleatorizados y controlados, el tratamiento con estrógenos solos en dosis moderadas o altas, en comparación con un placebo, se asoció a un incremento significativo de las tasas de hiperplasia endometrial y se observó un aumento de dichas tasas con la duración del tratamiento (Lethaby y cols., base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2004;3). En esa revisión, la adición de un progestágeno como tratamiento continuo fue más eficaz que el tratamiento secuencial para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial en tratamientos prolongados. Se constató una mayor incidencia de hiperplasia cuando el progestágeno se administró cada tres meses que cuando se administró de forma secuencial todos los meses. No se apreciaron diferencias significativas en la tasa de hiperplasia endometrial con combinaciones continuas de estrógeno-progestágeno en comparación con el placebo al cabo de 12 y 24 meses. Esta revisión sistemática permite pensar, por tanto, que una pauta combinada continua en dosis bajas, como la de Activelle 0,5 mg/0,1 mg, conferiría una protección endometrial suficiente.

Datos adicionales sobre los efectos de las combinaciones de estrógeno-progestágeno de uso continuo en la hiperplasia endometrial.

Se pidió al solicitante que presentara datos adicionales procedentes de ensayos clínicos y observacionales sobre la relevancia de los efectos de las combinaciones de estrógeno-progestágeno de uso continuo en la hiperplasia endometrial o el cáncer de endometrio.

Resumen del dictamen del CHMP

El CHMP consideró que el solicitante había presentado los siguientes argumentos para justificar la seguridad endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. el efecto proliferativo de los estrógenos solos sobre el endometrio depende de la dosis,
- b. este efecto proliferativo de los estrógenos solos depende del tiempo, sobre todo cuando se administran dosis altas,
- c. el tratamiento combinado continuo de larga duración confiere una mayor protección que el tratamiento secuencial en la prevención de la hiperplasia o del carcinoma endometriales.

a. Dependencia de la dosis del efecto proliferativo producido por los estrógenos solos

La dependencia de la dosis del efecto proliferativo que tienen los estrógenos administrados solos sobre el endometrio se corroboró con los datos del estudio KLIM/PD/11/USA en el caso de E2 (0,5 mg y 1 mg) y del estudio de Pickar y cols. en el de los estrógenos equinos conjugados (EEC, 0,3 a 0,625 mg).

- Estudio KLIM/PD/11/USA:

Este estudio se centró en la prevención de la osteoporosis, pero se evaluó también la seguridad endometrial de E2 0,5 mg o 1 mg en solitario durante 2 años. Cabe destacar que el tamaño de la muestra era muy pequeño (de 22 a 29 mujeres) y que no se indican los intervalos de confianza del 95% para la incidencia de hiperplasia. También hay que señalar que el control del grosor endometrial mediante resonancia pélvica mostró un aumento significativo, incluso con 0,5 mg de E2, lo que no se observó en el grupo de placebo. Por consiguiente, a pesar del incremento dependiente de la dosis en la incidencia de hiperplasia, los datos podrían considerarse insuficientes para extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad endometrial de E2 0,5 mg.

- Pickar J.H. y cols.:

El objetivo de este estudio fue determinar la seguridad endometrial del tratamiento con dosis bajas de EEC (0,3, 0,45 y 0,625 mg) durante dos años. Los datos señalan una relación de dosis-respuesta entre los EEC solos y el riesgo de hiperplasia. En el estudio KLIM/PD/11/USA, el tamaño de la muestra puede considerarse insuficiente para extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad endometrial.

En conclusión, el CHMP aceptó que el efecto proliferativo de los estrógenos solos sobre el endometrio depende de la dosis administrada. No obstante, algunos miembros del CHMP consideraron que, aunque la incidencia de hiperplasia observada con la nueva dosis de E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg tendría que ser menor que la advertida con la combinación E2 1 mg/NETA 0,1 mg, no se ha podido demostrar claramente que esté dentro de un intervalo aceptable según la Directriz europea.

b. Dependencia de la duración del tratamiento del efecto proliferativo producido por los estrógenos solos

Se ha confirmado que el uso de estrógenos solos en mujeres con el útero intacto se asocia a una incidencia de hiperplasia que aumenta gradualmente con la duración del tratamiento. No obstante, algunos miembros del CHMP consideraron que los datos presentados eran insuficientes para respaldar que no sucede así con E2 0,5 mg. El tamaño de la muestra del estudio KLIM/PD/11/USA puede considerarse demasiado pequeño como para extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad endometrial de E2 0,5 mg, incluso con tratamientos de 2 años. En el estudio de Pickar J.H. y cols. se observó también una relación entre la duración del tratamiento y la incidencia de hiperplasia con la dosis baja de 0,3 mg de EEC.

c. El tratamiento combinado continuo frente al tratamiento secuencial en la prevención de la hiperplasia o el carcinoma endometriales

La revisión de Cochrane (Lethaby y cols., 2004) y el análisis de los datos observacionales disponibles (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 1998, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 1997, Pukkala 2001, Weiderpass 1999) indican que la adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo reduce, pero posiblemente no elimine del todo, el aumento de la incidencia de cáncer de endometrio causado por los estrógenos solos; y que el THS combinado continuo no eleva el riesgo de cáncer de endometrio. Sin embargo, el CHMP señaló que las dosis estudiadas no incluían las de E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. El único estudio en el que se examinó la dosis de 0,1 mg de NETA fue el KLIM/PD/7/USA de Novo Nordisk, que algunos miembros del CHMP consideraron poco concluyente. Por consiguiente, los datos obtenidos con la dosis más alta de NETA o con otros progestágenos no pueden extrapolarse a la dosis de 0,1 mg de NETA.

Tras valorar los argumentos anteriores, la mayoría de los miembros del CHMP opinó que los datos presentados demuestran la importancia del tipo de tratamiento con estrógeno-progestágeno para la asociación con el riesgo de cáncer de endometrio. Estos datos, junto con los datos sobre los efectos de la hiperplasia endometrial, apoyan de manera convincente la hipótesis de que el tratamiento combinado continuo protege el endometrio tanto de la hiperplasia como de la neoplasia, un efecto protector que parece ser tanto relativo como absoluto (es decir, el riesgo es menor que cuando la mujer no recibe tratamiento alguno) y que parece aumentar con la duración del tratamiento. Esta observación es también compatible con los efectos farmacodinámicos conocidos sobre el endometrio de la adición de progestágenos, por ejemplo, regulación a la baja de los niveles de receptores estrogénicos y atrofia endometrial. Tras examinar todos esos datos, la mayoría del CHMP consideró que Activelle (0,5 mg de estradiol/0,1 mg de NETA) es seguro en cuanto al riesgo de hiperplasia y neoplasia endometriales y que constituye una alternativa necesaria como tratamiento hormonal sustitutivo en dosis bajas, con una relación favorable entre beneficio y riesgo.

MOTIVOS

Considerando

- que la seguridad endometrial del producto Activelle (0,5 mg de estradiol/0,1 mg de NETA) ha quedado suficientemente probada con los datos presentados;
- que en cuanto al riesgo de hiperplasia endometrial, el estudio realizado con el producto que contiene 1 mg de estradiol/0,1 mg de NETA indica un efecto protector suficiente, si bien con una estimación del límite superior del intervalo de confianza para la incidencia de hiperplasia que sobrepasa la recomendación de la directriz;
- que el riesgo de hiperplasia con Activelle (0,5 de mg estradiol/0,1 de mg NETA) es menor que con el producto 1 mg de estradiol/0,1 de mg NETA, ya que contiene la mitad de la dosis que el producto de THS ya comercializado;
- que la adición de un progestágeno durante 12 días del ciclo de tratamiento mensual se considera suficiente para proteger el endometrio frente a un aumento del riesgo de hiperplasia (y, a la larga, de cáncer endometrial), e incluso durante períodos más largos, y que una combinación continua aportará más efectos protectores;

el CPMP ha recomendado que se concedan las autorizaciones de comercialización cuyos resúmenes de las características del producto, etiquetados y prospectos se incluyen en el Anexo III para Activelle y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Activelle y nombres asociados (véase el Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimidos recubiertos de película [Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de película contiene:
0,5 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,1 mg de acetato de noretisterona.

Excipiente: Cada comprimido recubierto de película contiene lactosa monohidrato 37,5 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, blanco, redondo, biconvexo con un diámetro de 6 mm. Los comprimidos van grabados con NOVO 291 en una cara y el toro APIS en la otra cara.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres con más de un año de menopausia.

La experiencia en el tratamiento de mujeres de más de 65 años es limitada.

4.2 Posología y forma de administración

Activelle es un producto de terapia hormonal sustitutiva combinada continua para utilizar en mujeres con el útero intacto. Se debe tomar 1 comprimido al día por vía oral sin interrupción, preferentemente a la misma hora cada día.

Tanto al inicio como en la continuación del tratamiento de síntomas post-menopáusicos, se debe utilizar durante el menor tiempo posible la dosis efectiva mas baja (ver también sección 4.4).

Si la respuesta después de tres meses no es suficiente para el alivio satisfactorio de los síntomas, se debe considerar el cambio a un producto con una dosis más alta, por ej. comprimidos de Activelle 1 mg/0,5 mg. En mujeres con amenorrea y que no están en tratamiento hormonal sustitutivo o en mujeres que han estado usando otro producto de THS continuo combinado, el tratamiento con los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg puede comenzarse cualquier día que convenga. En mujeres que cambian desde regímenes de THS secuenciales, el tratamiento debe comenzar inmediatamente después de haber finalizado la hemorragia.

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, el comprimido olvidado deberá tomarse tan pronto como sea posible dentro de las 12 horas siguientes. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de una hemorragia o manchado inesperado.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Cáncer de mama conocido, sospecha o historia previa de cáncer de mama

- Tumores malignos estrógeno-dependientes conocidos o sospechados (por ej. Carcinoma de endometrio)
- Hemorragia genital no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso idiopático actual o previo (por ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o historia de enfermedad hepática, en tanto que los resultados de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Porfiria

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, la THS solamente se debe iniciar cuando los síntomas afectan de forma adversa a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento al menos anualmente y la THS solamente se debe mantener en tanto que el beneficio sobrepase al riesgo.

Examen médico/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica completa, tanto personal como familiar. En las exploraciones físicas (incluyendo pelvis y mamas) se deben tener en cuenta la historia así como las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos adaptados a cada mujer en cuanto a su naturaleza y a su frecuencia. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben ser comunicados a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama”).

Se deben realizar pruebas incluyendo la de mamografía, de acuerdo con los métodos de revisión actualmente aceptados, y modificados según las necesidades clínicas del individuo.

Condiciones que necesitan supervisión

Si alguna de las condiciones siguientes están presentes, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, la paciente debe ser controlada atentamente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg, en particular:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Historia de trastornos tromboembólicos o factores de riesgo de tales condiciones (ver más abajo)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos (por ej. Cáncer de mama hereditario en 1º grado)
- Hipertensión
- Alteraciones hepáticas (por ej. adenoma hepático)
- Diabetes Mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Historia de hiperplasia de endometrio (ver más abajo)

- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para una retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento se debe discontinuar en caso de aparecer una contraindicación (ver sección 4.3) y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Aparición de dolor de cabeza tipo migraña

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados (ver sección 4.8). La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo en mujeres no hysterectomizadas reduce este riesgo en gran medida.

Se pueden presentar hemorragias y manchado inesperados durante los primeros meses de tratamiento. Si se presentan hemorragias o manchado inesperados después de estar en tratamiento algún tiempo, o continúan después de haber interrumpido el tratamiento, se debe investigar el motivo, lo que puede incluir biopsia endometrial para descartar la malignización del endometrio.

Cáncer de mama

Se ha informado de un aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos, combinaciones de estrógenos-progestágenos o tibolona como THS durante varios años, a través de un ensayo randomizado, placebo-controlado, llamado Women's Health Initiative Study (WHI), y estudios epidemiológicos, incluyendo el Million Woman Study (MWS) (ver Sección 4.8).

Para todos los productos de THS, se evidencia un riesgo excesivo a los pocos años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, pero vuelve a la basal en unos pocos años (como máximo cinco) después de suspender el tratamiento.

En el estudio MWS, el riesgo relativo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (EEC) o estradiol (E2) fue mayor cuando se añadió un progestágeno, bien secuencialmente o de forma continua e independientemente del tipo de progestágeno. No hubo evidencia de una diferencia en el riesgo entre las diferentes vías de administración.

En el estudio WHI, el producto utilizado, compuesto por estrógeno equino conjugado combinado continuo y acetato de medroxi-progesterona (EEC + AMP) estuvo asociado con casos de cáncer de mama que fueron ligeramente mayores en tamaño y que de forma más frecuente presentaron metástasis de nódulos linfáticos locales en comparación con placebo.

La THS, especialmente el tratamiento combinado estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar de forma adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso

La THS va asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar trombo-embolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Un ensayo controlado randomizado y estudios epidemiológicos encontraron un riesgo de 2 a 3 veces superior en usuarias en comparación con no usuarias. Para no usuarias se estima que el número de casos de TEV que ocurrirán en un período de 5 años es aproximadamente de 3 por 1000 mujeres, en edades comprendidas entre 50-59 años y de 8 por 1000 mujeres, en edades comprendidas entre 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número de casos adicionales de TEV en un período de 5 años estará entre 2 y 6 (mejor estimación= 4) por 1000 mujeres en edades comprendidas entre 50-59 años y entre 5 y 15 (mejor estimación = 9) por 1000 mujeres en edades comprendidas entre e 60-69 años. La aparición de esta casuística será más probable durante el primer año de THS que más tarde.

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen una historia personal o historia familiar de tromboembolismo, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas sobre TEV.

En pacientes con una historia de TEV o trombofilia conocida tienen un mayor riesgo de TEV. La THS puede suponer un riesgo añadido. Se debe investigar si hay historia personal o familiar importante de trombo-embolismo o abortos espontáneos recurrentes de la paciente, a fin de excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de la THS en tales pacientes debe considerarse como contraindicado. Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo de utilizar la THS.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente por inmovilización prolongada, trauma o cirugía mayor. Como en el post-operatorio de cualquier paciente, se debe prestar una atención escrupulosa a las medidas profilácticas para prevenir TEV después de la cirugía. Cuando está indicada una inmovilización prolongada después de cirugía electiva, particularmente abdominal o cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, se debe considerar una suspensión temporal de la THS de cuatro a seis semanas antes de la cirugía, si es posible. No se debe restaurar el tratamiento hasta que la paciente haya recuperado completamente la movilidad.

Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, se debe suspender el medicamento. Se debe advertir a las pacientes que contacten con su médico inmediatamente cuando experimenten un posible síntoma de tromboembolismo (por ejemplo, inflamación dolorosa en una de las piernas, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

A partir de los ensayos clínicos randomizados controlados, no hay evidencia de beneficio cardiovascular con la combinación continua de estrógenos conjugados y acetato de medroxi-progesterona (AMP). Dos ensayos clínicos importantes (WHI y HERS, es decir, Heart and estrogen/progestin Replacement Study) mostraron un posible aumento en el riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general. Para otros productos de THS hay solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados randomizados que examinan los efectos sobre morbilidad o mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, es incierto si estos hallazgos también se pueden extender a otros productos de THS.

Ictus

Un ensayo clínico randomizado, extenso (ensayo WHI) encontró, como resultado secundario, un aumento del riesgo de ictus isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento con la combinación continua de estrógenos conjugados y AMP.

Para mujeres que no utilizan la THS, se estima que el número de casos de ictus que ocurrirán en un periodo de 5 años es de aproximadamente 3 por 1000 mujeres, en edades comprendidas entre 50-59 años

y del 11 por 1000 mujeres, en edades comprendidas entre 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y AMP durante 5 años, el número de casos adicionales estará entre 0 y 3 (mejor estimación = 1) por 1000 usuarias, en edades comprendidas entre 50-59 años y entre 1 y 9 (mejor estimación = 4) por 1000 usuarias, en edades comprendidas entre 60-69 años. Se desconoce si el aumento de riesgo también se extiende a otros productos de THS.

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso a largo plazo de productos de THS que contienen solamente estrógenos (al menos 5-10 años) en mujeres histerectomizadas, se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer de ovario. Es incierto si el uso a largo plazo de la THS combinada conlleva un riesgo diferente que productos conteniendo solamente estrógenos.

Otras condiciones

Los estrógenos pueden ocasionar retención de fluidos, y por tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser controladas cuidadosamente. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser observadas atentamente, ya que se espera que el nivel de principios activos circulantes en los comprimidos de Activelle 0,5mg / 0,1 mg aumente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia previa, deben ser controladas atentamente durante la terapia de sustitución estrogénica o la THS, ya que se ha informado de casos raros de gran aumento en los triglicéridos del plasma que dan lugar a pancreatitis, en caso de tratamiento con estrógenos.

Los estrógenos aumentan la GUT (globulina unida a tiroideas), dando lugar a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína unida al yodo (PUY), los niveles de T4 (mediante columna o por radioinmunoensayo) o los niveles T3 (mediante radioinmunoensayo). La captación de T3 está disminuida, reflejando la GUT elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se han alterado. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, es decir la globulina unida a corticoides (GUT), globulina unida a hormonas sexuales (GUHS) dando lugar a un aumento en los corticoesteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. No se han modificado las concentraciones de hormona biológicamente activa o libre. Otras proteínas en plasma pueden estar aumentadas (substrato angiotensina/renina, alfa-I-antitripsina, y ceruloplasmina).

No hay evidencia concluyente de una mejoría en la función cognitiva. Hay alguna evidencia procedente del ensayo WHI de un aumento en el riesgo de una probable demencia en mujeres que empiezan a utilizar EEC combinado continuo y AMP después de los 65 años. Se desconoce si los hallazgos afectan a mujeres post-menopáusicas más jóvenes o a otros productos de THS.

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de estrógenos y progestágenos puede verse aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce /sabe actúan como inductoras de enzimas metabolizadoras de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450 tales como anticonvulsivantes (por ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) y anti-infecciosos (por ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores fuertes, por contraste exhiben propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Las preparaciones de hierbas que contienen hipérico o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede producir una disminución del efecto y cambios en el perfil hemorrágico uterino.

Los principios activos que inhiben la actividad microsomal hepática de enzimas metabolizantes de medicamentos, por ej. Ketoconazol, pueden aumentar los niveles circulantes de los principios activos de los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg.

4.6 Embarazo y lactancia

Los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg no están indicados durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Activelle 0,5 mg/0,1 mg, se debe retirar el tratamiento inmediatamente.

Los datos relativos a un número limitado de exposiciones en caso de embarazo, indican efectos adversos de la noretisterona sobre el feto. Con dosis superiores a las normalmente utilizadas en formulaciones de THS, se ha observado masculinización de los fetos hembra.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha relativos a la exposición involuntaria del feto a la combinación de los estrógenos y progestágenos, indican que no hay efectos teratógenos o feto-tóxicos.

Lactancia

Los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg no están indicados durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

EL acontecimiento adverso que se ha notificado con más frecuencia en los ensayos clínicos con comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg fue la hemorragia vaginal. Se ha informado de casos de hemorragia y manchado en el 11% de las mujeres en el mes 1, 15% de las mujeres en el mes 4 y 11% de las mujeres al final del ensayo de 6 meses. Todos los acontecimientos adversos observados que ocurren con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Activelle 0,5 mg/0,1 mg en comparación con el grupo placebo, y que a juicio general están posiblemente relacionados con el tratamiento, se presentan a continuación:

Clasificación por Sistemas y órganos	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100; <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 <1/100	Raro ≥1/10.000; <1/1.000
Infecciones e infestaciones		Infección micótica vulvovaginal, ver tb. “Trastornos del aparato reproductor y de la mama”		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, ver tb. “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Retención de fluidos, ver tb. “Trastornos generales y	

			alteraciones en el lugar de administración”	
Trastornos psiquiátricos			Depresión o agravamiento de la depresión, Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Migraña Mareos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náusea	Distensión abdominal Dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito o Urticaria Alopecia Acné	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Dolor de cuello Dolor en las extremidades	Calambres en las piernas	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal	Engrosamiento del endometrio Infección micótica vulvovaginal	Dolor en las mamas Molestias en las mamas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema periférico	

Cáncer de mama

De acuerdo con la evidencia procedente de un gran número de estudios epidemiológicos y de un ensayo randomizado, placebo controlado, el estudio Women’s Health Initiative (WHI), el riesgo general de cáncer de mama aumenta cuando se prolonga el uso de la terapia hormonal en usuarias de la THS, tratadas actual o recientemente con dicha terapia.

Para THS solamente con estrógenos, la estimación del riesgo relativo (RR) procedente de un re-análisis de los datos originales de 51 estudios epidemiológicos (en los que >80% de la THS utilizada fue sólo con estrógenos) y del estudio epidemiológico Million Women Study (MWS), son similares a 1.35 (95% CI 1.21 – 1.49) y 1.30 (95% CI 1.21 – 1.40), respectivamente.

Para la THS combinada de estrógenos más progestágenos, diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que en general hay un riesgo de cáncer de mama más elevado que con estrógenos solos.

El estudio MWS informó que, comparado con no usuarias, el uso de distintos tipos de la THS combinada estrógenos–progestágenos estuvo asociada con un riesgo superior de cáncer de mama ((RR= 2.00, 95% CI (1.88-2.12)) que con el uso de estrógenos solos ((RR= 1.30, 95% CI (1.21 -1.40)) o con el uso de tibolona ((RR= 1.45; 95% CI (1.25-1.68)).

El ensayo clínico WHI informó de un riesgo estimado de 1.24 (95% CI, 1.01-1.54) después de 5.6 años de uso de la THS combinada estrógenos-progestágenos (EEC + AMP) en todas las usuarias comparado con placebo.

Los riesgos absolutos calculados a partir del estudio MWS y el ensayo WHI se presentan a continuación:

El estudio MWS ha estimado, a partir del conocimiento de la incidencia media de cáncer de mama en países desarrollados que:

- Se espera que aproximadamente 32 de cada 1000 mujeres que no utilizan la THS, tengan cáncer de mama diagnosticado entre las edades de 50 y 64 años.
- Por cada 1000 usuarias actuales o recientes de la THS, el número de casos adicionales durante el período correspondiente será:
 - En usuarias de terapia sustitutiva de estrógenos solamente,
 - Entre 0 y 3 (mejor estimación = 1.5) durante 5 años de uso
 - Entre 3 y 7 (mejor estimación = 5) durante 10 años de uso
 - En usuarias de la THS combinada estrógenos más progestágenos,
 - Entre 5 y 7 (mejor estimación = 6) durante 5 años de uso
 - Entre 18 y 20 (mejor estimación = 19) durante 10 años de uso

El ensayo WHI estimó que después de 5.6 años de seguimiento de mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años, 8 casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 mujeres tratadas al año, podrían ser debidos a la THS combinada estrógenos-progestágenos (EEC + AMP)

De acuerdo a los cálculos de los datos del ensayo, se estimó que:

- Por cada 1000 mujeres en el grupo placebo,
 - podrían diagnosticarse aproximadamente 16 casos de cáncer de mama invasivo en 5 años
- Por cada 1000 mujeres que utilizan la THS combinada estrógeno-progestágeno (EEC + AMP), el número de casos adicionales sería,
 - De entre 0 y 9 (mejor estimación = 4) durante 5 años de uso

El número de casos adicionales de cáncer de mama en mujeres que utilizan la THS es en términos generales similar para mujeres que inician la THS independientemente de la edad al comienzo del uso (entre las edades de 45-65) (ver sección 4.4).

Cáncer de Endometrio

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio aumenta cuando se prolonga la utilización de estrógenos sin oposición. De acuerdo a los datos procedentes de los estudios epidemiológicos, la mejor estimación del riesgo es que de las mujeres que no están utilizando la THS, se espera que aproximadamente 5 de cada 1000 tengan cáncer de endometrio diagnosticado entre las edades de 50 y 65 años. Dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos, el aumento de riesgo de cáncer de endometrio informado entre usuarias de estrógenos sin oposición es entre

2 y 12 veces superior en comparación con el de las no usuarias. Añadiendo un progestágeno a la terapia única con estrógeno, se reduce enormemente este aumento del riesgo.

Experiencia Post-comercialización

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, las presentadas a continuación se han obtenido de forma espontánea y son juzgadas por lo general como posiblemente relacionadas con el tratamiento de Activelle. La tasa de reporte de estas reacciones adversas espontáneas es muy rara (< 1/10,000 pacientes al año). La experiencia post-comercialización está sujeta a una información deficiente, en especial con relación a reacciones de poca importancia y bien conocidas. En este sentido se deben tener en cuenta las frecuencias presentadas.

- Neoplasma benigno y maligno (quistes y pólipos incluidos): Cáncer endometrial.
- Trastornos psiquiátricos: Insomnio, ansiedad, descenso de la libido, aumento de la libido.
- Trastornos en el sistema nervioso: Mareo
- Trastornos oculares: alteraciones visuales
- Trastornos vasculares: Hipertensión agravada
- Trastornos gastrointestinales: Dispepsia, vómitos
- Trastornos hepatobiliares: Enfermedad de la vesícula biliar, coledocitis, coledocitis agravada, coledocitis recurrente.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Seborrea, urticaria, edema angioneurótico
- Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: Hiperplasia endometrial, prurito vulvovaginal.
- A investigar: Disminución del peso, aumento de la presión sanguínea.

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento estrógenos/progestágenos:

- Neoplasma benigno y maligno estrógeno-dependiente, por ej. Cáncer endometrial
- Tromboembolismo venoso, es decir trombosis venosa o profunda de la pierna o pélvica y embolismo pulmonar; es más frecuente entre usuarias de la THS que entre las no usuarias (para más información, ver secciones 4.3 y 4.4)
- Infarto de miocardio e Ictus
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Alteraciones de la piel y subcutáneas: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable (para más información, ver sección 4.4)

4.9 Sobredosis

La sobredosis se puede manifestar con náuseas y vómitos. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas,

Código ATC: G03F A01

Estrógenos y progestágenos para Terapia hormonal sustitutiva (THS) combinada continua.

Estradiol: El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos.

Acetato de noretisterona: Debido a que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. La adición de un

progestágeno reduce, pero no elimina por completo, el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no-histerectomizadas.

El alivio de los síntomas menopáusicos se consigue durante las primeras semanas de tratamiento. En la semana 3, la disminución en la media del número de sofocos de moderados a graves para el grupo de tratamiento de estradiol 0,5 mg fue estadísticamente significativo ($p \leq 0,001$) cuando se comparó con el grupo placebo. Esta reducción permaneció hasta la finalización del estudio en la semana 24.

Activelle es un producto de la THS continua combinada conteniendo 17 β -estradiol y acetato de noretisterona con la intención de evitar la retirada regular de la hemorragia asociada con la THS secuencial o cíclica. La amenorrea (no hemorragia ni manchado) se observó en un 89% de las mujeres en el mes 6 de tratamiento. La hemorragia y/o manchado apareció entre el 11 y 15% de las mujeres durante los primeros seis meses de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg, 17 β -estradiol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, sufre un metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración pico en plasma a las 5-8 horas. Después de la administración de dos comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg la media de la concentración pico en plasma fue de 24 pg/ml (CV 38 %). La semivida del 17 β -estradiol es de aproximadamente 15 horas. Circula unido a GUHS (37%) y a la albúmina (61%), mientras que solamente un 1 – 2% está sin unir. El metabolismo del 17 β -estradiol ocurre principalmente en el hígado y el intestino pero también en otros órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, incluyendo la estrona, catecolestrona y diversos sulfatos de estrógenos y glucurónidos. Los estrógenos conjugados se excretan por la bilis, donde se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y principalmente por la orina en forma biológicamente inactiva.

Después de la administración de los comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg, acetato de noretisterona se absorbe rápidamente y se transforma en noretisterona (NET). Sufre un metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración pico en plasma de aproximadamente 2,4 ng/ml CV 41% (después de la administración de dos comprimidos de Activelle 0,5 mg/0,1 mg) entre 0,5 y 1,5 horas. La semivida terminal de NET es de aproximadamente 9 - 11 horas. NET circula unido a GUHS (36%) y a la albúmina (61%). Los metabolitos más importantes son isómeros de 5 α -dihidro-NET y de tetrahidro-NET, que son excretados principalmente en la orina como sulfatos o glucurónidos conjugados.

La farmacocinética de estradiol no está influida por el acetato de noretisterona.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes ancianos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad grave por estrógenos es baja. Debido a las grandes diferencias entre especies animales y entre los animales y los seres humanos, los resultados preclínicos tienen un valor limitado para predecir el efecto en los seres humanos.

Estudios en animales han mostrado efectos letales embrionarios de estradiol o valerato de estradiol incluso con dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de los fetos macho.

Como otros progestágenos, noretisterona causa la virilización de fetos hembra en ratas y monos. Se observaron efectos letales embrionario a altas dosis de noretisterona.

Los datos de los estudios no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos, más allá de los ya descritos en otras secciones del resumen de características de producto.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Estearato magnésico

Cubierta:

Hipromelosa
Triacetina
Talco

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 x 28 comprimidos ó 3 x 28 comprimidos en envases disco-calendario.

El envase disco-calendario, que contiene 28 comprimidos, está constituido por las siguientes 3 partes:

- la base, de polipropileno coloreado opaco
- la tapa, con forma de anillo, de poliestireno transparente
- el disco central, de poliestireno coloreado opaco

No todos los tamaños están comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

{Día/mes/año}

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Activelle

y nombres asociados (véase el Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimidos recubiertos con película [Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene:
estradiol 0.5 mg (como hemihidrato),
acetato de noretisterona 0.1 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Activelle contiene lactosa. Ver prospecto para más información.

4. FORMA FARMACEUTICAL Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos
1 x 28 comprimidos recubiertos
3 x 28 comprimidos recubiertos
[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VIA (S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD/

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar por encima de 25°C

No refrigerar

Mantener el envase en el embalaje de cartón para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NUMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Activelle 0.5 mg/0.1 mg

**INFORMACIÓN MINIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS
PRIMARIOS PARTICULARES TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

ETIQUETA DEL DISPENSADOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Activelle

y nombres asociados (véase el Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimidos recubiertos con película }>[Ver Anexo I

- Para completar a nivel nacional]

estradiol/acetato de noretisterona

Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD/

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

28 comprimidos recubiertos con película

6. OTROS

7. FABRICANTE

Novo Nordisk A/S

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Activelle y nombres asociados (véase el Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Estradiol/acetato de noretisterona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Activelle y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Activelle
3. Cómo tomar Activelle
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Activelle
6. Información adicional

1. QUÉ ES ACTIVELLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Activelle pertenece a un grupo de medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS), que se denominan THS continua combinada que se toman cada día sin interrupción.

Activelle está indicada para aliviar los síntomas molestos, como los sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal, que aparecen cuando los niveles de estrógenos disminuyen y desaparece el período (menopausia)

Activelle se receta a mujeres a las que no se le ha quitado el útero (útero intacto) y cuyos períodos han desaparecido hace más de un año.

La experiencia en el tratamiento con Activelle a mujeres mayores de 65 años es limitada.

2. ANTES DE TOMAR ACTIVELLE

No tome Activelle

Si le ocurre alguno de los siguientes casos, **hable con su médico**. No comience a tomar Activelle:

- Si es **alérgica** (hipersensible) al estradiol, acetato de noretisterona o a cualquiera de los componentes de Activelle (ver en la sección 6. *Información adicional*)
- Si tiene o ha tenido **cáncer de mama** o sospecha de tenerlo
- Si tiene **cáncer de útero** (endometrio) o si sospecha que pueda tenerlo
- Si tiene cualquier **hemorragia vaginal**, que no ha sido diagnosticada por su médico

- Si tiene **hiperplasia endometrial** (excesivo crecimiento de la mucosa que recubre el útero) que no está siendo tratada
- Si tiene o ha tenido **trombos en la sangre** (como la trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar) o ha tenido anteriormente formación de coágulos sanguíneos sin causa obvia, por ej. en relación con cirugía o embarazo.
- Si ha tenido recientemente un **ataque al corazón, ictus** o tiene **angina**
- Si tiene o ha tenido **alteraciones del hígado** y los resultados de función hepática todavía no han vuelto a la normalidad.
- Si tiene **porfiria** (enfermedad enzimática del hígado)

Tenga especial cuidado con Activelle

Si usted tiene (o ha tenido) alguna de las siguientes situaciones, hable con su médico. Su médico entonces seguirá su tratamiento más de cerca. Raramente, estas situaciones podrán volver o empeorar durante el tratamiento con Activelle:

- Si tiene algún **problema que haya afectado a la mucosa que recubre el útero**, tal como un mioma (tumor tisular benigno), endometriosis (presencia de mucosa uterina fuera del útero) o ha tenido hiperplasia de endometrio (excesivo crecimiento del útero)
- Si ha tenido en el pasado **coágulos en la sangre** (trombosis) o ha tenido factores de riesgo de coágulos sanguíneos (estos factores de riesgo y los síntomas de coagulación sanguínea se enumeran en la sección 4. *Otros efectos adversos de la THS combinada*)
- Si alguno de los **familiares inmediatos ha tenido cáncer de mama**, u otro tipo de cáncer relacionado con los estrógenos (cáncer de endometrio)
- Si tiene la **presión sanguínea elevada**
- Si tiene una **alteración hepática** tal como el adenoma hepático (un tumor benigno)
- Si tiene alteraciones de los riñones o del corazón
- Si tiene **diabetes o piedras en la vesícula**
- Si tiene **epilepsia o asma**
- Si tiene **migrañas o dolores de cabeza fuertes**
- Si tiene **lupus eritematoso sistémico (LES, enfermedad autoinmune del colágeno que puede afectar a muchos sistemas de órganos)**
- Si tiene **altos niveles de grasa en la sangre** (hipertrigliceridemia)
- Si tiene **otosclerosis** (pérdida progresiva de audición relacionada a veces con el embarazo)

Exámenes médicos:

Antes de empezar a tomar Activelle, su médico le informará sobre los riesgos y los beneficios del tratamiento (ver también sección 4. *Posibles efectos adversos*). Antes de comenzar el tratamiento y de forma regular durante el mismo, su médico evaluará si Activelle es apropiado para usted. Su médico le advertirá de la frecuencia con que debe realizarse los exámenes médicos, teniendo en cuenta su estado general de salud.

Si tiene un familiar cercano (madre, hermana, abuela materna o paterna) que haya tenido una enfermedad grave, por ej. trombos en la sangre o cáncer de mama, puede tener un riesgo mayor de sufrir algún efecto adverso.

Por ello, siempre debe comentar con su médico las enfermedades graves que han tenido sus familiares más cercanos y también debe comentarle cualquier cambio que usted observe o pueda encontrar en sus mamas.

Además de los controles regulares que realice con su médico, debe asegurarse de:

- **Comprobar sus mamas** de forma regular para detectar posibles cambios, tales como formación de hoyuelos o depresiones en la piel, cambios en el pezón o cualquier bulto que pueda ver o sentir
- Realizar de forma regular una **mamografía** y un **frotis cervical** (citología)

Si **necesita un análisis de sangre**, dígame a su médico que está tomando Activelle, ya que los estrógenos pueden afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

Si le van a **operar**, hable con su médico. Puede necesitar suspender la toma de los comprimidos 4 a 6 semanas antes de la operación, para reducir el riesgo de formación de coágulos en la sangre. Su médico le dirá cuando debe comenzar de nuevo el tratamiento.

Retirada del tratamiento con Activelle

Si está experimentando alguna de las situaciones siguientes, suspenda el tratamiento con Activelle y contacte con su médico inmediatamente:

- Si tiene **dolor de cabeza- tipo migraña** por primera vez
- Si desarrolla **coloración amarillenta de la piel y los ojos** (ictericia) u otros problemas hepáticos
- Si tiene un **aumento de la presión sanguínea** mientras está tomando Activelle
- Si se queda **embarazada**
- Si le ocurren **alguna de las situaciones** descritas en la sección 2. “No tome Activelle”

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden disminuir el efecto de Activelle:

- Medicamentos utilizados para la **epilepsia** (tales como fenobarbital, fenitoína y carbamacepina)
- Medicamentos utilizados para la **tuberculosis** (tales como rifampicina, rifabutina)
- Medicamentos utilizados para las **infecciones por VIH** (tales como nevirapina, efavirenz, ritonavir y nelfinavir)
- Hierbas medicinales que contengan la **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*)

Otros medicamentos pueden aumentar los efectos de Activelle:

- Medicamentos que contienen **Ketoconazol** (un fungicida)

Hable con su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluyendo los medicamentos que ha adquirido sin receta, hierbas medicinales o cualquier otro producto natural.

Uso de Activelle con alimentos y bebida

Se puede tomar los comprimidos con o sin alimentos o bebida.

Embarazo y lactancia

No tome Activelle si está embarazada o en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Activelle no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas de forma segura.

Información importante sobre alguno de los componentes de Activelle

Activelle contiene lactosa. Si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, hable con su médico antes de empezar a usar Activelle.

3. CÓMO TOMAR ACTIVELLE

Siga exactamente las instrucciones que su médico le haya dado
Consulte con su médico o farmacéutico en caso de duda.

Tome un comprimido una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día.

Tome el comprimido con un vaso de agua.

Tome un comprimido cada día sin interrupción. Después de tomar los 28 comprimidos del envase disco-calendario, deberá continuar con uno nuevo.

Para las instrucciones de uso del envase disco-calendario ver “INSTRUCCIONES DE USO” al final de este prospecto.

Usted puede **comenzar el tratamiento con Activelle** cualquier día de la semana. Sin embargo, si se ha cambiado desde otro producto de terapia hormonal sustitutiva (THS) con hemorragia mensual, comience el nuevo tratamiento justamente después de haber terminado la hemorragia.

Su médico debe recetarle la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible, que le proporcione el alivio de los síntomas. Hable con su médico si no experimenta alivio de los síntomas después de tres meses de tratamiento.

Si toma más Activelle del que debiera

Si ha tomado más Activelle de lo que debe, o si por ejemplo un niño ha tomado Activelle de forma accidental, consulte con su médico o con el hospital para valorar el riesgo.
Cualquier sobredosis de Activelle puede producir mareo o vómitos.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91562 04 20.

Si olvidó tomar Activelle

Si ha olvidado tomar el comprimido correspondiente a la hora habitual, intente tomarlo dentro de las siguientes 12 horas. Si han pasado más de 12 horas, tome el comprimido siguiente a la hora que le corresponde. No tome 2 comprimidos al mismo tiempo por haber olvidado la toma de 1 comprimido.

El olvido de la toma de algún comprimido puede aumentar la posibilidad de hemorragia y manchado inesperados, a no ser que le hayan quitado el útero.

Si interrumpe el tratamiento con Activelle

Si usted quiere interrumpir el tratamiento con Activelle, hable en primer lugar con su médico. Su médico le explicará los efectos de interrumpir el tratamiento y discutirá otras posibilidades.

En caso de duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Activelle puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Hemorragias con Activelle

Activelle no producirá hemorragias mensuales de forma regular, pero con los primeros comprimidos muchas mujeres pueden experimentar ligeras hemorragias o manchados vaginales.

Si usted tiene hemorragias o manchados inesperados, no debe preocuparse por ello, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con THS.

Debe contactar con su médico lo antes posible:

- Si la hemorragia se mantiene después de pasar los primeros meses
- Si la hemorragia comienza después de estar tomando la THS durante un tiempo
- Si la hemorragia continúa después de interrumpir la THS

Su médico puede preguntarle si ha tenido alguna hemorragia vaginal debida al tratamiento de Activelle cuando se realice los controles periódicos. Podrá serle de ayuda anotar cualquier hemorragia que se le presente en un diario.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se enumeran a continuación, se puede definir como:

Muy frecuentes: (afecta a más de 1 usuaria de cada 10)

Frecuentes (afecta entre 1 y 10 usuarias de cada 1.000)

Raros (afecta entre 1 y 10 usuarias de cada 10.000)).

Muy raros (afecta a menos de 1 usuaria de cada 10.000)

Desconocidos (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Efectos adversos muy frecuentes

- Hemorragia vaginal

Efectos adversos frecuentes

- Infección por hongos en los genitales o inflamación vaginal
- Crecimiento excesivo de la mucosa que recubre el útero (hiperplasia endometrial)
- Sensación de mareo
- Dolor abdominal (estómago)
- Dolor en la espalda o el cuello
- Dolor en los brazos o en las piernas
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Depresión o empeoramiento de una depresión existente
- Nerviosismo
- Mareos
- Migraña (ver “*Retirada del tratamiento con Activelle*” en la sección 2)
- Dolor o molestias en las mamas
- Inflamación o distensión del abdomen (estómago)
- Aumento de peso producido por retención de fluidos
- Inflamación de brazos y piernas (edema periférico)
- Calambres en las piernas
- Acidez (dispepsia)
- Acné
- Caída del pelo
- Picor o urticaria

Otros efectos adversos de la terapia hormonal sustitutiva combinada

Se han informado los siguientes efectos adversos después de tomar productos de estrógenos/progestágenos:

Crecimiento excesivo de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de útero (cáncer endometrial)

En mujeres con el útero intacto, es mayor el riesgo de crecimiento excesivo de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial). El tratamiento con estrógenos sin oposición durante largos periodos de tiempo también aumenta el riesgo de cáncer de la mucosa que recubre el útero (cáncer endometrial). Añadiendo un progestágeno, como el contenido en Activelle, se reduce de forma importante este riesgo.

Cáncer de mama

En todas las mujeres hay un riesgo de padecer cáncer de mama independientemente de que esté o no en THS. Hay un pequeño aumento del riesgo en mujeres que han estado usando THS durante mas de 5 años comparado con mujeres de la misma edad que nunca han estado con este tratamiento.

El riesgo aumenta con la duración de la toma de la THS, pero vuelve a su normalidad después de unos años (como mucho 5) de haber dejado la THS. El riesgo parece ser mayor en mujeres que utilizan estrógenos en combinación con progestágenos cuando se comparó con el uso de estrógenos solamente.

Para poder detectar un tumor de mama lo antes posible, es importante hacer exámenes de forma regular en las mamas y cualquier cambio observado debe hablarlo con su médico, sin demora. También se deben realizar exámenes médicos regularmente, incluyendo la mamografía. Si a usted le preocupa el riesgo de padecer cáncer de mama, debe hablar con su médico sobre los riesgos y beneficios de la THS.

Formación de trombos en las venas

En todas las mujeres hay un riesgo de formación de coágulos en las venas independientemente de estar tomando o no THS.

La THS puede aumentar el riesgo de formación de trombos en las venas de 2-3 veces, especialmente en el primer año de tratamiento.

Estos, no siempre son graves, pero pueden necesitar un tratamiento.

Puede ser más propenso a tener trombos en las venas:

- Si tiene sobrepeso
- Si ha tenido trombos anteriormente o ha tenido algún problema de coagulación que ha necesitado tratamiento con medicamentos, como la Warfarina
- Si alguno de sus familiares cercanos ha tenido trombos
- Si ha tenido un aborto
- Si ha estado postrado en la cama por un período de tiempo prolongado después de una operación, lesión o enfermedad
- Si ha tenido lupus eritematoso sistémico (**LES, enfermedad autoinmune del colágeno que puede afectar a muchos sistemas de órganos**)

Puede tener riesgo de formación de trombos si usted tiene:

- Inflamación de la pierna con dolor
- Repentino dolor en el pecho
- Dificultad para respirar

Consulte con su médico lo antes posible. Interrumpa el tratamiento con la THS hasta que su médico le diga que puede continuar.

Enfermedad cardiaca

Si ha tenido angina o ha sufrido un ataque cardiaco, debe hablar con su médico sobre los riesgos y beneficios de la THS.

No hay evidencia de los efectos beneficiosos de la THS sobre el riesgo cardiovascular en la menopausia. Los resultados procedentes de dos ensayos clínicos mostraron que las mujeres, que utilizan otro tipo de combinación estrógeno/progestágeno diferente al de Activelle, tienen un ligero aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en el primer año de uso.

Para otros productos de THS, solamente hay datos limitados procedentes de ensayos clínicos que examinaron el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Ictus

Si está utilizando una THS el riesgo de padecer un ictus está ligeramente aumentado.

Otros factores que también aumentan el riesgo de ictus son:

- La edad
- Presión sanguínea elevada
- Fumar
- Beber mucho alcohol
- Latido cardíaco acelerado

Si tiene:

- Dolores de cabeza tipo migraña inexplicables, con o sin alteración de la visión.

Consulte con su médico lo antes posible. Interrumpa el tratamiento con THS hasta que su médico le diga que puede continuar.

Cáncer de ovario

A partir de los ensayos clínicos hay alguna evidencia de aumento en el riesgo de cáncer de ovario con el uso de productos que contienen solo estrógenos durante más de 5 años entre las mujeres a las que se les ha extirpado el útero. Todavía no se conoce si otros tipos de THS aumentan el riesgo de cáncer de ovario de forma similar.

Demencia

No hay evidencia de que la THS aumente los procesos de memoria, aprendizaje y juicio (función cognitiva). A partir de los ensayos clínicos hay alguna evidencia de aumento del riesgo de demencia entre las mujeres mayores de 65 años, quienes comenzaron a utilizar otro tipo de combinación estrógenos/progestágenos distinta a Activelle. No se sabe si estos resultados también son de aplicación a mujeres menores de 65 años cuando comienzan el tratamiento o en mujeres que están tomando otras preparaciones de THS.

Enfermedad de la vesícula biliar

Se han informado casos de enfermedad de la vesícula biliar después del tratamiento con estrógenos/progestágenos.

Efectos sobre la piel

Manchas pigmentadas de color marrón en la cara, enrojecimiento de la piel incluyendo inflamación en las manos y las piernas (eritema multiforme) de color rosa o una erupción con aspecto de magulladura.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ACTIVELLE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use ActiveLle después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar por encima de 25°C.

No refrigerar.

Mantener el envase en el cartón exterior con el fin de protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ActiveLle

- Los principios activos de ActiveLle son: estradiol y acetato de noretisterona. Cada comprimido contiene 0.5 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0.1 mg de acetato de noretisterona– Los demás componentes son: lactosa monohidrato, almidón de maíz, hidroxipropil-celulosa, estearato magnésico, hipromelosa, triacetina y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son blancos, redondos con un diámetro de 6 mm. Los comprimidos tienen grabada la palabra “NOVO 291” en una de las caras y el logo de Novo Nordisk (toro Apis) en la otra cara.

Presentaciones:

1 x 28 comprimidos recubiertos

3 x 28 comprimidos recubiertos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

Titular de la Autorización de Comercialización y Responsable de la Fabricación

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten

Bélgica - ActiveLle minor comprimés pelliculés

Bulgaria - Noviana™ филмирани таблетки

República Checa - Noviana potahované tablety

Dinamarca - ActiveLle low filmovertrukne tabletter

Estonia - ActiveLle low 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Finlandia - ActiveLle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

Francia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé
 Alemania - Noviana
 Hungría - Noviana filmtabletta
 Islandia - Activelle® low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur
 Irlanda - Activelle low 0.5mg/0.1mg film-coated tablets
 Italia - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
 Letonia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
 Lituania - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
 Luxemburgo - Activelle minor comprimés pelliculés
 Países Bajos - Activelle filmomhulde tabletten
 Noruega - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
 Portugal - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
 Rumanía – Noviana comprimate filmate
 Eslovenia - Noviana™ filmsko obložene tablete
 Eslovaquia - Noviana filmom obalené tablety
 España - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos con película
 Suecia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
 Reino Unido - Noviana film-coated tablets

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

[Para completar a nivel nacional]

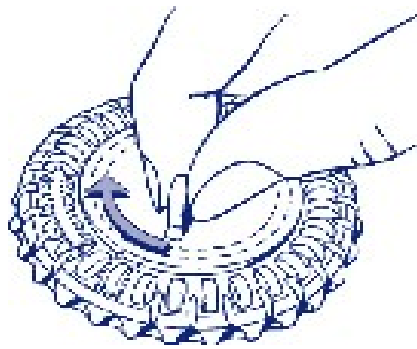
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}.

INSTRUCCIONES DE USO

Cómo utilizar el envase disco-calendario

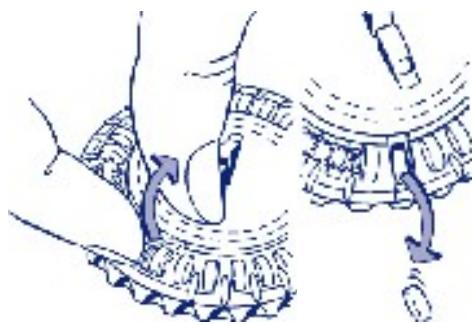
1. Colocar el indicador del día

Girar el disco interior y fijar el día de la semana frente a la apertura cerrada con una lengüeta.



2. Cómo extraer el primer comprimido

Romper la lengüeta de plástico y extraer el primer comprimido.



3. Mover el dial cada día

Al día siguiente, simplemente girar un espacio el disco transparente en la dirección de las agujas del reloj, según indica la flecha. Extraer el siguiente comprimido. Recuerde tomar solamente un comprimido una vez al día.

El disco transparente solamente se puede girar una vez que se ha extraído el comprimido correspondiente.

