

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL FARMACO, VIA DI  
SOMMINISTRAZIONE, RICHIEDENTE/TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione in Commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	N/A	Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3 AT-1010 Vienna Austria	Activelle 0,5mg/0,1mg filmtabletten	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Belgio	N/A	Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Bruxelles Belgio	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Bulgaria	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana™ филмирани таблетки	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Repubblica Ceca	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana potahované tablety	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Danimarca	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Estonia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle <i>low</i> 0,5 mg/0,1 mg	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione in Commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
		DK-2880 Bagsværd Danimarca	ðhukese polümeerikattega tablett	emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg		
Finlandia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Francia	N/A	Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Parigi La Defence Cedex Francia	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Germania	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Ungheria	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana filmtabletta	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Islanda	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle® low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg +	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione in Commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
				Noretisterone acetato 0.1 mg		
Irlanda	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle <i>low</i> 0.5mg/0.1mg film-coated tablets	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Italia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film	Estradiolo (come emiidrato) 0,5 mg + Noretisterone acetato 0,1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Lettonia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Lituania	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Lussemburgo	N/A	Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Bruxelles Belgio	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione in Commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Olanda	N/A	Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Olanda	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Norvegia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmbrasjert	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Portogallo	N/A	ISDIN L.D.A. Rua Ilha dos Amores, lote 4.08.01X Parque das Nações - Zona Norte Santa Maria dos Olivais PT- 1990-118 Lisboa Portogallo	0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Romania	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana comprimato filmate	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Repubblica Slovacca	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana filmom obalené tablety	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione in Commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>(Nome di fantasia) Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
				acetato 0.1 mg		
Slovenia	N/A	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Noviana™ filmsko obložene tablete	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Spagna	N/A	Novo Nordisk Pharma S.A Via de los Poblados, 3 Parque empresarial Cristalia ES-28033 Madrid Spagna	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Svezia	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denmark	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danimarca	Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Gran Bretagna	N/A	Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley, West Sussex Gran Bretagna	Noviana film- coated tablets	Estradiolo (come emiidrato) 0.5 mg + Noretisterone acetato 0.1 mg	Compresse rivestite con film	Orale

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ACTIVELLE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg è un prodotto per la terapia ormonale sostitutiva combinata continua contenente 0,5 mg di estradiolo (E2) e 0,1 mg di noretisterone acetato (NETA). Il medicinale è indicato per la somministrazione una volta al giorno alle donne in post-menopausa con un utero intatto. Si tratta di un dosaggio più basso con un rapporto più basso tra estrogeno e progestinico rispetto all'Activelle già approvato, che contiene 1 mg di E2 e 0,5 mg di NETA.

La procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29(4) della direttiva 2001/83/CE è stata notificata al CHMP il 3 marzo 2008 perché Germania e Francia non consideravano accettabile la domanda. Entrambi i paesi ritenevano che la sicurezza endometriale di Activelle 0,5 mg/0,1 mg non fosse stata sufficientemente dimostrata in base alla linea guida del CHMP per i prodotti per la terapia ormonale sostitutiva (EMEA/CHMP/021/97 rev 1). Il 19 marzo 2008 è stato completato un elenco di domande che mettevano in evidenza le questioni di cui discutere durante questa procedura. Le due questioni erano le seguenti:

#### Sicurezza endometriale

Al richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di dimostrare la sicurezza endometriale di Activelle 0,5 mg/0,1 mg per i seguenti motivi:

- i dati sulla sicurezza endometriale non sono conformi alla linea guida europea sulla sperimentazione clinica dei medicinali per la terapia ormonale sostitutiva per i sintomi da carenza estrogenica nelle donne in post-menopausa (EMEA/CHMP/021/97 rev 1).
- i dati sulla sicurezza endometriale sono stati estrapolati da un'altra combinazione contenente 1,0 mg di estradiolo e 0,1 mg di noretisterone acetato (NETA). In questo studio, il limite superiore dell'IC al 95% a due code dell'incidenza di iperplasia endometriale era più alto del limite superiore del 2% e quindi non viene considerato accettabile.
- la sicurezza endometriale della combinazione di estrogeno e progestinico per la nuova proporzione di 0,5 mg/0,1 mg non può essere estrapolata dalla dose già autorizzata di Activelle, che contiene 1 mg di estradiolo e 0,5 mg di NETA. Nella dose già autorizzata di Activelle, il rapporto tra NETA ed E2 è di 1:2, mentre nel nuovo dosaggio di Activelle questa proporzione è di 1:5.

#### Sintesi del parere del CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg è un medicinale per la terapia ormonale sostitutiva combinata continua che contiene metà della dose di estradiolo (E2) e un quinto della dose di noretisterone acetato (NETA) rispetto all'Activelle a combinazione fissa già autorizzata (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Ciò significa che le dosi di E2 e NETA sono ridotte, rispettivamente, del 50% e dell'80%. Pertanto, questo nuovo prodotto contiene un noto progestinico ad una dose più bassa rispetto alla dose già commercializzata ed una nuova proporzione estrogeno/progestinico (1:5 invece di 1:2).

Secondo la linea guida sulla sperimentazione clinica dei medicinali per la terapia ormonale sostitutiva dei sintomi da carenza estrogenica nelle donne in post-menopausa (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1) la sicurezza endometriale deve essere dimostrata senza ombra di dubbio prima dell'approvazione. La linea guida dichiara che "per una nuova combinazione di estrogeno/progestinico (ad es. nuovo programma di somministrazione o nuovo dosaggio) oppure un nuovo progestinico in combinazione fissa, sono necessari i dati endometriali, fatta eccezione per un progestinico già conosciuto con la stessa via di somministrazione e lo stesso dosaggio di progestinico della combinazione fissa nota con l'estrogeno, in cui i dati sulla sicurezza endometriale possono essere estrapolati dalla combinazione fissa se l'esposizione all'estrogeno è simile o inferiore".

Nel rispetto di questa raccomandazione, il richiedente ha fornito dati di uno studio (KLIM/PD/7/USA) che sperimentava la sicurezza endometriale della combinazione di E2 1 mg e NETA 0,1 mg. Tuttavia, alcuni membri del CHMP hanno notato che questo studio non era riuscito a dimostrare la sicurezza endometriale della combinazione di E2 1 mg e NETA 0,1 mg, dal momento che il limite superiore dell'intervallo di

confidenza al 95% a due code della frequenza osservata di iperplasia endometriale era del 2,90% e superava il limite accettabile del 2%.

- Dati cumulativi di diverse combinazioni recentemente autorizzate in Europa per la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni/progestinici sequenziale e continua mostrano che l'incidenza di iperplasia o di esiti endometriali indesiderati più seri era di circa lo 0,26% durante il primo anno di trattamento, che è ben al di sotto dell'incidenza di iperplasia osservata dello 0,8% nello studio KLIM/PD/7/USA. Una nuova combinazione non dovrebbe indurre una frequenza più alta di iperplasia rispetto alle combinazioni autorizzate di recente.
- La percentuale di endometrio proliferativo (71%) era più alta mentre la percentuale di endometrio atrofico era più bassa (19%) di quanto previsto per una combinazione continua. Inoltre, un campione endometriale di una donna che riceveva la combinazione E2 1 mg/NETA 0,1 mg è stato considerato come stato di "proliferazione disordinata". Secondo la linea guida europea, le biopsie endometriali devono essere classificate, secondo i criteri standardizzati, nelle classi generiche di atrofica, proliferativa, secretiva, iperplasia senza atipie, iperplasia con atipie, cancro e altre. La classe "proliferativa disordinata" usata nello studio KLIM/PD/7/USA non è ben definita e di solito non viene riconosciuta. Corrisponde ad un endometrio anomalo e la distinzione dall'iperplasia non è così chiara.
- Per il calcolo del tasso d'incidenza di iperplasia endometriale e dell'intervallo di confidenza al 95% a due code, in caso di tessuto insufficiente ottenuto dalla biopsia e di spessore endometriale  $\geq 5$  mm, la biopsia deve essere ripetuta oppure la paziente deve essere esclusa dal calcolo. Nel presente studio, 7 campioni presentavano tessuto insufficiente e spessore endometriale  $> 4$  mm (il valore di soglia per lo spessore endometriale era di 4 mm). Di conseguenza, questi 7 campioni avrebbero dovuto essere esclusi dal calcolo finale.

Tenendo conto dei punti di cui sopra, alcuni membri del CHMP erano del parere che la sicurezza endometriale di Activelle 0,5 mg/0,1 mg non potesse essere sostenuta dallo studio KLIM/PD/7/USA.

Tuttavia, la maggioranza dei membri del CHMP appoggiava l'offerta da parte del richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un'alternativa a bassissimo dosaggio per la terapia ormonale sostitutiva continua combinata. Dal momento che vi sono studi che dimostrano gli effetti negativi della terapia ormonale sostitutiva combinata sul rischio di cancro al seno e di complicanze cardiovascolari, la raccomandazione generale per la terapia ormonale sostitutiva è di trattare solo le donne con sintomi severi che influiscono negativamente sulla loro qualità della vita.

La maggior parte dei membri del CHMP ha ritenuto che il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio avesse giustificato in misura adeguata il motivo per cui non fosse stato condotto uno studio con biopsie endometriali sulla dose precisa, diversamente da quanto è avvenuto per Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Sulla base di diversi altri studi su varie dosi di 1) estrogeni non contrastati, 2) combinazioni sequenziali estrogeno-progestinico e 3) combinazioni continue estrogeno-progestinico, il CHMP ha considerato ragionevole e scientificamente accettabile l'estrapolazione del fatto che questa combinazione continua estrogeno-progestinico a basso dosaggio porterebbe ad un'incidenza di iperplasia endometriale notevolmente inferiore rispetto a quella osservata con una combinazione contenente due volte la dose di estrogeno.

In un'analisi sistematica di 30 studi controllati randomizzati, la terapia a base di estrogeni a moderato o ad alto dosaggio non contrastati, confrontata con il placebo, è stata associata ad un significativo aumento del tasso di iperplasia endometriale con un'incidenza maggiore in caso di durata più lunga del trattamento (Lethaby et al. database delle analisi sistematiche di Cochrane 2004;3). In questa analisi, l'aggiunta di progestinici come terapia continua era più efficace della terapia sequenziale nel ridurre il rischio di iperplasia endometriale in caso di durata più lunga del trattamento. C'erano segni di una più alta incidenza d'iperplasia quando il progestinico veniva somministrato ogni tre mesi rispetto a quando il progestinico veniva somministrato in maniera sequenziale ogni mese. Non c'era nessuna differenza significativa nell'incidenza di iperplasia endometriale delle combinazioni estrogeno-progestinico continue rispetto al placebo dopo 12 e 24 mesi. Questa analisi sistematica, quindi, sostiene che un regime a basso dosaggio combinato continuo, come quello di Activelle 0,5 mg/0,1 mg, offrirebbe una protezione endometriale sufficiente.

### Dati aggiuntivi sugli effetti dei prodotti combinati estrogeno-progestinico continui sull'iperplasia endometriale.

Al richiedente è stato chiesto di fornire dati aggiuntivi, derivanti da studi clinici e osservazionali, attinenti agli effetti dei prodotti combinati estrogeno-progestinico continui sull'iperplasia endometriale o sul cancro dell'endometrio.

### Sintesi del parere del CHMP

Il CHMP ha tenuto conto del fatto che il richiedente aveva addotto i seguenti argomenti a sostegno della sicurezza endometriale di Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. l'effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati sull'endometrio è dipendente dal dosaggio,
- b. tale effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati dipende dal tempo, specialmente per gli estrogeni ad alto dosaggio,
- c. la terapia combinata continua nel lungo periodo è più protettiva della terapia sequenziale nella prevenzione dell'iperplasia o del carcinoma endometriale.

#### **a. Dipendenza dal dosaggio dell'effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati**

La dipendenza dal dosaggio dell'effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati sull'endometrio era sostenuta dai dati dello studio KLIM/PD/11/USA per l'E2 (0,5 mg e 1 mg) e da Pickar et al per gli estrogeni coniugati equini (CEE, 0,3 - 0,625 mg).

- Studio KLIM/PD/11/USA:

Questo studio si concentrava sulla prevenzione dell'osteoporosi ma veniva anche valutata la sicurezza endometriale dell'E2 non contrastato 0,5 mg o 1 mg per 2 anni. Bisogna tenere conto del fatto che le dimensioni del campione erano molto ridotte (tra 22 e 29 donne) e che non sono dichiarati intervalli di confidenza al 95% per l'incidenza d'iperplasia. Si può anche notare che il monitoraggio dello spessore endometriale mediante ecografia pelvica mostrava un notevole aumento, anche con l'E2 da 0,5 mg, che non veniva segnalato nel gruppo placebo. Pertanto, nonostante l'aumento associato al dosaggio dell'incidenza d'iperplasia, i dati potrebbero essere considerati insufficienti a trarre conclusioni certe in merito alla sicurezza endometriale dell'E2 da 0,5 mg.

- Pickar J.H. et al.:

L'obiettivo di questo studio era quello di stabilire la sicurezza endometriale di 2 anni di trattamento con estrogeni coniugati equini a basso dosaggio (0,3, 0,45 e 0,625 mg). I dati suggeriscono una relazione dose-risposta tra estrogeni coniugati equini non contrastati e rischio d'iperplasia. Per quanto riguarda lo studio KLIM/PD/11/USA, le dimensioni del campione potrebbero essere considerate troppo ridotte per trarre conclusioni certe in merito alla sicurezza endometriale.

In conclusione, il CHMP ha convenuto sul fatto che l'effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati sull'endometrio dipende dalla dose di estrogeni. Tuttavia, alcuni membri del CHMP hanno considerato che, anche se l'incidenza osservata d'iperplasia con la nuova dose E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg dovrebbe essere inferiore a quella osservata con la combinazione E2 1 mg/NETA 0,1 mg, non è dimostrato senza ombra di dubbio che tale incidenza rientrerà in valori accettabili per quanto riguarda la linea guida europea.

#### **b. Dipendenza dalla durata dell'effetto proliferativo degli estrogeni non contrastati**

È stato accertato che l'impiego di estrogeni non contrastati nelle donne con un utero intatto è associato ad un'incidenza in graduale aumento di iperplasia in funzione della durata del trattamento. Tuttavia, alcuni membri del CHMP erano del parere che i dati forniti non siano sufficienti a sostenere che questo non avviene con l'E2 da 0,5 mg. Le dimensioni del campione dello studio KLIM/PD/11/USA potrebbero essere considerate insufficienti per poter trarre conclusioni certe in merito alla sicurezza endometriale dell'E2 0,5 mg, anche per un trattamento di 2 anni. Nello studio di Pickar J.H. et al, la relazione tra durata del

trattamento e incidenza d'iperplasia è stata anche osservata con la dose bassa di 0,3 mg di estrogeni coniugati equini.

### **c. Terapia combinata continua a confronto con la terapia sequenziale nella prevenzione dell'iperplasia o del carcinoma endometriale**

L'analisi di Cochrane (Lethaby et al 2004) e l'analisi dei dati osservazionali disponibili (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) suggeriscono che l'aggiunta del progestinico per almeno 12 giorni a ciclo riduce, ma potrebbe non eliminare completamente, l'aumento dell'incidenza di cancro dell'endometrio causato dagli estrogeni non contrastati; e che la terapia ormonale sostitutiva continua combinata non aumenta il rischio di cancro dell'endometrio. Tuttavia, il CHMP ha osservato che i dosaggi studiati non comprendevano E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. L'unico studio che sperimentava la dose di NETA da 0,1 mg era lo studio di Novo Nordisk KLIM/PD/7/USA, che alcuni membri del CHMP hanno ritenuto inconcludente. Pertanto, i dati della dose più alta di NETA o di altri progestinici non possono essere estrapolati per la dose di NETA da 0,1 mg.

Prendendo atto dei suddetti argomenti, la maggior parte dei membri del CHMP era del parere che i dati presentati dimostrano l'importanza del tipo di regime estrogeno-progestinico per l'associazione con il rischio di cancro dell'endometrio. Questi dati, insieme ai dati sugli effetti sull'iperplasia endometriale, sostengono in maniera convincente l'ipotesi secondo cui un regime combinato continuo protegge l'endometrio sia dall'iperplasia che dalla neoplasia, un effetto protettivo che sembra essere sia relativo che assoluto (ovvero conferisce un rischio più basso rispetto alle donne non sottoposte al trattamento) e che sembra aumentare con la durata di assunzione. Tale osservazione è anche coerente con i noti effetti farmacodinamici dell'aggiunta di progestinici sull'endometrio, ad es. riduzione dei livelli dei recettori degli estrogeni e atrofia endometriale. Sulla base di tutti questi dati, la maggior parte del CHMP era del parere che Activelle 0,5 mg estradiolo/0,1 mg NETA è sicuro in termini di rischio di iperplasia e neoplasia dell'endometrio e che offre una necessaria alternativa di sostituzione ormonale a basso dosaggio con un profilo di rischi-benefici favorevole.

## MOTIVI

Considerando che

- la sicurezza endometriale del prodotto Activelle 0,5 mg estradiolo/0,1 mg NETA è sufficientemente sostenuta dai dati presentati.
- a livello dell'iperplasia endometriale, lo studio sul prodotto 1 mg estradiolo/0,1 mg NETA indica un effetto protettivo adeguato, seppur con un limite di confidenza superiore del calcolo dell'incidenza d'iperplasia che supera la raccomandazione della linea guida.
- il rischio d'iperplasia con Activelle 0,5 mg estradiolo/0,1 mg NETA è inferiore a quello del prodotto 1 mg estradiolo/0,1 mg NETA contenente metà della dose rispetto al prodotto già disponibile in commercio per la terapia ormonale sostitutiva.
- l'aggiunta di un progestinico per 12 giorni di un ciclo di trattamento mensile si considera sufficiente per proteggere l'endometrio da un eccessivo rischio di iperplasia (e, di conseguenza, di cancro dell'endometrio), e anche periodi più lunghi e una combinazione continua conferiscono maggiori effetti protettivi.

il CHMP ha raccomandato il rilascio della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio per Activelle e denominazioni associate (cfr. Allegato I) i cui Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono contenuti nell'Allegato III.

**ALLEGATO III**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO  
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Activelle e nomi associati (vedere Allegato I) 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I – Da completare a livello nazionale]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Estradiolo 0,5 mg (come emiidrato) e noretisterone acetato 0,1 mg.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 37,5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Bianche, rotonde, biconvesse con diametro di 6 mm. Le compresse riportano incisa la scritta "NOVO 291" su un lato e "APIS" sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica per le donne in menopausa da oltre un anno.

L'esperienza nel trattamento di donne oltre i 65 anni è limitata.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Activelle è una preparazione combinata continua indicata per la terapia ormonale sostitutiva nelle donne con utero integro. E' opportuno assumere per via orale una compressa una volta al giorno senza interruzione, preferibilmente sempre alla stessa ora.

Per l'inizio ed il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali è opportuno ricorrere alla più bassa dose efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Il passaggio ad un prodotto combinato a dose più elevata, ad esempio Activelle 1 mg/0,5 mg compresse, deve essere preso in considerazione se la risposta dopo tre mesi di trattamento è insufficiente per alleviare i sintomi in modo soddisfacente.

Nelle donne in amenorrea non in terapia ormonale sostitutiva, o in quelle che stanno cambiando terapia da un'altra TOS combinata continua, il trattamento con Activelle può essere iniziato in qualsiasi momento. Nelle donne che stanno cambiando terapia da TOS sequenziale, si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la fine delle mestruazioni.

Se la paziente dovesse dimenticare di assumere una compressa, questa deve essere presa il prima possibile entro 12 ore. Saltare una dose può aumentare la probabilità di sanguinamento e spotting.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- Carcinoma della mammella noto, pregresso o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti noti o sospetti (es. carcinoma endometriale)
- Sanguinamenti genitali non classificati
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa idiopatica pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Tromboembolia arteriosa recente o attiva (es. angina, infarto del miocardio)
- Epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatie o mancata normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica
- Porfiria

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della post menopausa, la TOS deve essere iniziata solo se i sintomi peggiorano la qualità della vita. In tutti i casi, un'attenta analisi del rischio/beneficio deve essere eseguita almeno ogni anno e la TOS deve proseguire solo se i benefici superano i rischi.

#### Esame clinico/follow-up

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, si deve valutare l'anamnesi personale e familiare. L'esame clinico (comprendente l'esame obiettivo della pelvi e delle mammelle) deve essere guidato da tale raccolta anamnestica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso del farmaco. Durante il trattamento si raccomanda di effettuare periodici controlli clinici di frequenza e natura da adattare a ciascuna donna. Si devono informare le donne circa la necessità di avvisare il proprio medico o l'infermiera relativamente a qualsiasi cambiamento dovesse verificarsi a carico delle mammelle (vedere paragrafo "Carcinoma Mammario" di seguito). In accordo con le procedure di screening attuali e con le singole necessità cliniche delle pazienti si deve procedere ad indagini, tra cui la mammografia.

#### Condizioni che necessitano di una supervisione

Nel caso in cui qualsiasi delle seguenti condizioni dovesse presentarsi, essersi manifestata precedentemente, e/o essersi aggravata durante una gravidanza o un trattamento ormonale pregresso, si deve valutare attentamente la donna. E' da considerare che tali condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Activelle, in particolare:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- Anamnesi positiva o fattori di rischio per disordini tromboembolici (vedere oltre)
- Fattori di rischio per neoplasie estrogeno-dipendenti, es. ereditarietà di primo grado per carcinoma della mammella
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza complicanze vascolari
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistemico

- Storia di iperplasia dell'endometrio (vedere oltre)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

#### Ragioni per una immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso sussistano controindicazioni e nelle seguenti situazioni:

- Ittero e deterioramento della funzionalità epatica
- Incremento significativo della pressione arteriosa
- Comparsa di cefalea tipo emicrania

#### Iperplasia endometriale

Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni da soli, vengono somministrati per periodi prolungati (vedere paragrafo 4.8). L'aggiunta di un progestinico per almeno 12 giorni per ciclo in donne non isterectomizzate, riduce notevolmente tale rischio.

Sanguinamenti endometriali e spotting possono verificarsi nei primi mesi di trattamento. Se questi compaiono successivamente, o continuano dopo aver sospeso la terapia, è bene effettuare indagini per scoprirne la ragione; tra queste anche la biopsia dell'endometrio volta ad escludere neoplasie maligne.

#### Carcinoma mammario

Uno studio clinico randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Initiative study (WHI) e studi epidemiologici compreso il Million Women Study (MWS) hanno evidenziato un incremento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono estrogeni, combinazioni estro-progestiniche o tibolone come TOS per diversi anni (vedere paragrafo 4.8). Per tutte le TOS, un eccesso di rischio diventa evidente entro pochi anni di utilizzo e aumenta con la durata dell'assunzione ma ritorna allo stato iniziale entro pochi (al massimo cinque) anni dopo l'interruzione del trattamento.

Nel MWS, il rischio relativo di carcinoma mammario con gli estrogeni coniugati equini (CEE) o con l'estradiolo (E2) era più elevato quando veniva aggiunto un progestinico sia sequenziale che continuo indipendentemente dal tipo di progestinico. Non c'era alcuna evidenza di un diverso rischio tra le differenti modalità di somministrazione.

Nello studio WHI, l'utilizzo del prodotto combinato continuo di estrogeno equino coniugato e di medrossiprogesterone acetato (CEE+MPA), è stato associato al carcinoma mammario che era leggermente più esteso e aveva più frequentemente metastasi nei linfonodi locali rispetto al placebo.

La TOS, specialmente il trattamento combinato estro-progestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche che può interferire negativamente nell'individuazione radiologica del carcinoma mammario

#### Tromboembolie venose

La TOS si associa ad un rischio relativo più elevato di sviluppare tromboembolie venose (TEV), es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Uno studio randomizzato controllato e studi epidemiologici hanno dimostrato un incremento di tale rischio di due-tre volte nelle donne trattate rispetto a quelle non trattate. Per le donne non trattate si stima che il numero di episodi di TEV in un periodo di 5 anni sia di circa

3/1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni e 8/1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che nelle donne sane trattate con TOS per 5 anni, il numero di casi addizionali di TEV sia tra 2 e 6 (stima migliore = 4) per 1000 donne di età compresa tra 50-59 anni e tra 5 e 15 (stima migliore = 9) per 1000 donne di età compresa tra 60-69 anni. Il verificarsi di tali episodi è risultato essere più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi.

I fattori di rischio per la TEV generalmente riconosciuti comprendono un'anamnesi familiare positiva, l'obesità grave (Indice di Massa Corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>) ed il lupus eritematoso sistemico (LES). Non c'è consenso unanime relativamente al possibile ruolo favorente delle varici sugli episodi di TEV.

Le donne con una storia di TEV o con stati trombofilici noti presentano un rischio aumentato di TEV. La TOS può aggravare tale rischio. Un'anamnesi personale o familiare positiva per episodi tromboembolici, oppure la presenza di aborti spontanei, sono tutte eventualità che devono essere ben valutate al fine di escludere una predisposizione trombofilica. Finché non sia stata terminata la valutazione completa dei fattori trombofilici o iniziata una terapia anticoagulante, il ricorso alla TOS in tali donne è da considerare controindicato. Le donne già in trattamento con anticoagulanti necessitano di un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio della TOS.

Il rischio di TEV può aumentare transitoriamente in caso di immobilizzazione prolungata, grossi traumi o interventi chirurgici importanti. Come in tutti i pazienti, nel periodo post-operatorio va posta particolare attenzione alle misure di prevenzione della TEV secondaria ad interventi chirurgici. Qualora dopo un intervento chirurgico si ritenga di dover ricorrere a lunghi periodi di immobilizzazione, soprattutto in caso di chirurgia addominale o ortopedica a carico degli arti inferiori, è opportuno prendere in considerazione una sospensione temporanea della TOS 4-6 settimane prima, se possibile. Il trattamento non deve essere ripreso fino alla completa mobilizzazione della donna.

Se la TEV si sviluppa dopo aver iniziato la terapia, è bene sospendere subito il trattamento. Alle donne, qualora si presentino sintomi riferibili a possibili episodi tromboembolici (ad esempio tensione dolorosa alle gambe, dolore toracico improvviso, dispnea), deve essere raccomandato di contattare immediatamente il proprio medico.

### Coronaropatia (CAD)

Dagli studi randomizzati controllati disponibili non emergono evidenze su possibili benefici cardiovascolari nel trattamento combinato continuo con estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato (MPA). Due grandi studi clinici (WHI e HERS ovvero Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) hanno dimostrato un possibile aumento del rischio di morbidità cardiovascolare nel primo anno di trattamento e assenza di benefici. Per altri prodotti TOS ci sono soltanto dati limitati provenienti da studi randomizzati controllati che hanno esaminato gli effetti sulla morbidità o mortalità cardiovascolare. Pertanto, non è sicuro che tali conclusioni siano applicabili anche ad altri prodotti TOS.

### Ictus

Un vasto studio randomizzato (WHI-trial) ha dimostrato, come effetto secondario, un aumento del rischio di ictus ischemico in donne sane durante terapia combinata continua con estrogeni coniugati e MPA. Nelle donne non trattate con TOS, si stima che il numero di casi di ictus che si possono verificare in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di 50-59 anni e 11 per 1000 donne di 60-69 anni. Si stima che per le donne che usano estrogeni coniugati e MPA per 5 anni, il numero di casi aggiuntivi sia compreso tra 0 e 3 (stima migliore = 1) per 1000 donne di 50-59 anni e tra 1 e 9 (stima migliore = 4) per 1000 donne di 60-69 anni. Non è noto se tale incremento del rischio sia da estendersi anche ad altri prodotti della TOS.

## Carcinoma ovarico

In alcuni studi epidemiologici è stato dimostrato che l'utilizzo a lungo termine (almeno 5-10 anni) di prodotti della TOS contenenti solo estrogeni in donne isterectomizzate si associa ad un aumento del rischio di carcinoma ovarico. Non è certo che un uso prolungato di TOS combinate possa provocare un differente rischio rispetto ai prodotti contenenti solo estrogeni.

## Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e quindi è opportuno monitorare attentamente le donne affette da cardiopatie o nefropatie. Le donne con insufficienza renale terminale devono essere osservate con particolare attenzione poiché ci si può aspettare un aumento delle concentrazioni circolanti delle sostanze attive contenute in Activelle.

Anche le donne con pregressa ipertrigliceridemia devono essere attentamente monitorate durante tutto il periodo di trattamento estrogenico o di TOS, poiché sono stati riportati rari casi di forte incremento delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi con conseguente pancreatite.

Gli estrogeni inducono un aumento della globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG), favorendo un incremento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei totali, misurato come proteina legante lo iodio (PBI), i livelli di T4 (mediante cromatografia su colonna o dosaggio radioimmunologico) o i livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). L'uptake su resina di T3 è ridotto; ciò riflette l'incremento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi restano inalterate. Nel siero possono essere aumentate anche altre proteine di legame sieriche come la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), inducendo un aumento dei livelli circolanti di corticosteroidi e ormoni sessuali, rispettivamente. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono inalterate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato renina/angiotensina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Non c'è evidenza conclusiva di un miglioramento della funzione cognitiva. Dallo studio WHI c'è una qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la terapia combinata continua CEE e MPA dopo i 65 anni. Non è noto se i risultati possono applicarsi alle donne più giovani in post menopausa o ad altri prodotti per TOS.

Activelle contiene lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può aumentare con l'utilizzo concomitante di sostanze note nell'indurre gli enzimi del metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivi (es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli antinfettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, sebbene conosciuti come forti inibitori, di contro presentano proprietà inducenti quando usati in associazione con ormoni steroidei. Preparazioni erboristiche contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici.

Clinicamente, un incremento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può portare ad un effetto ridotto ed a variazioni del profilo di sanguinamento uterino.

Le sostanze attive che inibiscono l'attività degli enzimi microsomiali epatici deputati al metabolismo dei farmaci, es. ketoconazolo, possono aumentare i livelli circolanti dei principi attivi di Activelle.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Activelle non è indicato durante la gravidanza.

Se una gravidanza inizia durante il trattamento con Activelle compresse, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte riportano effetti avversi del noretisterone sul feto. A dosi più elevate di quelle usate nella contraccezione orale e nella TOS è stata osservata una mascolinizzazione dei feti femmina.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici su esposizioni fetali involontarie a combinazioni di estrogeni e progestinici indicano che non sussistono effetti teratogeni o fetotossici.

#### Allattamento

Activelle non è indicato durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti riportate negli studi clinici con Activelle sono stati i sanguinamenti vaginali. L'11% delle donne nel primo mese, il 15% delle donne al quarto mese e l'11% delle donne alla fine dello studio di 6 mesi, hanno riportato sanguinamento o spotting. In basso sono presentate tutte le reazioni avverse osservate con una frequenza più elevata nelle pazienti trattate con Activelle rispetto al placebo e che su giudizio globale sono verosimilmente correlati al trattamento.

<b>Classe organico-sistemica</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100; &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000; &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000; &lt;1/1.000</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Infezione micotica vulvovaginale, vedi anche "Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella"		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità, vedi anche "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo"	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Ritenzione idrica, vedi anche "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione"	
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Depressione o depressione aggravata	

<b>Classe organico-sistemica</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100; &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000; &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000; &lt;1/1.000</b>
			Nervosismo	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea	Emicrania Vertigini	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale Nausea	Distensione addominale Dispepsia	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Prurito o orticaria Alopecia Acne	
<b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dorsalgia Dolore al collo Dolori agli arti	Crampi alle gambe	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Emorragia vaginale	Ispessimento endometriale Infezione micotica vulvovaginale	Dolore mammario Fastidio al seno	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Edema periferico	

### Carcinoma mammario

In accordo con le evidenze provenienti da un gran numero di studi epidemiologici e da uno studio randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Initiative (WHI), il rischio complessivo di carcinoma mammario aumenta con l'aumentare della durata e/o della TOS in utilizzatrici in atto o recenti.

Per la TOS con i soli estrogeni, si stima che il rischio relativo (RR) evidenziato da una ri-analisi dei dati originali provenienti da 51 studi epidemiologici (nei quali >80% era in TOS con soli estrogeni) e provenienti dallo studio epidemiologico Million Women Study (MWS), è simile a 1,35 (95%IC 1,21 – 1,49) e 1,30 (95%IC 1,21 – 1,40) rispettivamente.

Per la TOS combinata con estrogeni più progestinici combinati, numerosi studi epidemiologici hanno riportato un rischio complessivo più elevato di carcinoma mammario rispetto la terapia con i soli estrogeni.

Il MWS ha riportato che, rispetto a chi non ha mai effettuato la terapia, l'utilizzo di vari tipi di TOS combinate estrogeno-progestiniche era associato ad un rischio più elevato di carcinoma mammario (RR=2,00,

95%IC 1,88 – 2,12) rispetto l'utilizzo di soli estrogeni (RR=1,30, 95%IC 1,21 – 1,40) o l'utilizzo del tibolone (RR=1,45, 95%IC 1,25 – 1,68).

Lo studio WHI ha riportato un rischio stimato di 1,24 (95%IC 1,01 – 1,54) dopo 5,6 anni di TOS combinata estro-progestinica (CEE+MPA) in tutte le utilizzatrici rispetto al placebo.

I rischi assoluti calcolati dagli studi MWS e WHI sono riportati *sotto*:

Il MWS ha stimato, sulla base dell'incidenza media conosciuta del carcinoma mammario nei paesi sviluppati, che:

- Per donne che non utilizzano la TOS ci si attende un carcinoma mammario diagnosticato tra i 50 ed i 64 anni in circa 32 ogni 1000.
- Per 1000 utilizzatrici di TOS in atto o recenti, il numero di casi aggiuntivi durante il periodo corrispondente sarà
  - Per le utilizzatrici della terapia sostitutiva con i soli estrogeni
    - Tra 0 e 3 (stima migliore = 1,5) per un uso di 5 anni
    - Tra 3 e 7 (stima migliore = 5) per un uso di 10 anni.
  - Per le utilizzatrici di TOS combinata estrogeni più progestinici
    - tra 5 e 7 (stima migliore = 6) per un uso di 5 anni
    - tra 18 e 20 (stima migliore = 19) per un uso di 10 anni.

Lo studio WHI ha stimato che dopo 5,6 anni di follow-up di donne tra i 50 ed i 79 anni, ulteriori 8 casi di carcinoma mammario invasivo sarebbero dovuti alla TOS combinata estro-progestinica (CEE+MPA) su 10.000 donne/anno.

In accordo con i calcoli effettuati con i dati dello studio clinico, si stima che:

- Per 1000 donne nel gruppo placebo (non in trattamento con TOS),
  - Circa 16 casi di carcinoma mammario invasivo sarebbero diagnosticati entro 5 anni.
- Per 1000 donne che hanno utilizzato TOS combinata estrogeni + progestinici (CEE + MPA), il numero di casi aggiuntivi sarebbero
  - tra 0 e 9 (stima migliore = 4) per un uso di 5 anni.

Il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario in donne che utilizzano TOS è per lo più simile per le donne che iniziano TOS a prescindere dall'età di inizio (tra i 45 ed i 65) (vedere paragrafo 4.4).

### Carcinoma endometriale

In donne con utero intatto, il rischio di iperplasia endometriale e di carcinoma endometriale aumenta con l'aumentare della durata dell'utilizzo di estrogeni non bilanciati. In accordo con i dati degli studi epidemiologici, la stima migliore del rischio è che in circa 5 donne non utilizzatrici di TOS ogni mille ci si aspetterà una diagnosi di carcinoma endometriale tra i 50 ed i 65 anni. A seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni, l'aumento del rischio di carcinoma endometriale riportato tra le utilizzatrici di estrogeni non bilanciati, varia da 2 a 12 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici. Aggiungendo un progestinico alla terapia con soli estrogeni, si riduce notevolmente tale elevato rischio.

### Esperienza post-marketing:

Oltre alle citate reazioni avverse al farmaco, vengono presentate di seguito le reazioni avverse riportate spontaneamente e considerate, secondo un giudizio complessivo, possibilmente correlate al trattamento con Activelle. L'incidenza di tali reazioni avverse è molto rara (<1/10.000 pazienti per anno).

Nella fase post-marketing le segnalazioni sono normalmente meno frequenti soprattutto per quel che riguarda le reazioni avverse banali e ben note. Le frequenze presentate devono perciò essere interpretate alla luce di ciò:

- Neoplasie benigne e maligne (inclusi cisti e polipi): carcinoma endometriale
- Disturbi psichiatrici: insonnia, ansia, riduzione della libido, aumento della libido
- Patologie del sistema nervoso: vertigini
- Patologie dell'occhio: disturbi della vista
- Patologie vascolari: ipertensione aggravata
- Patologie gastrointestinali: dispepsia, vomito
- Patologie epatobiliari: malattia della colecisti, colelitiasi, colelitiasi aggravata, colelitiasi recidivante
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: seborrea, rash, edema angioneurotico
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: iperplasia endometriale, prurito vulvovaginale
- Esami diagnostici: calo ponderale, incremento della pressione arteriosa

Altre reazioni avverse sono state riportate in letteratura in associazione con altri trattamenti estro-progestinici:

- Neoplasie benigne e maligne estrogeno-dipendenti, es. carcinoma endometriale
- Tromboembolie venose, come trombosi venosa profonda alle gambe o pelvica ed embolia polmonare, è più frequente tra le utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva rispetto alle non utilizzatrici. (Per maggiori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Infarto del miocardio ed ictus
- Malattie della colecisti
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- Probabile demenza (per maggiori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può manifestarsi con nausea e vomito. Il trattamento deve essere sintomatico.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazione fissa, codice ATC: G03F A01

Estrogeno e progestinico per terapia ormonale sostitutiva combinata continua (TOS).

Estradiolo: il principio attivo, il 17 $\beta$ -estradiolo di sintesi, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Sostituisce la perdita della produzione estrogenica in donne in menopausa ed allevia i sintomi della menopausa.

Noretisterone acetato: poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, la somministrazione di estrogeni non bilanciata aumenta il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce, ma non elimina il rischio di iperplasia endometriale indotta dagli estrogeni nelle donne non isterectomizzate.

La remissione dei sintomi menopausali si ottiene durante le prime settimane di trattamento. Dalla terza settimana, la diminuzione del numero medio di vampate di calore di intensità moderata e grave nel gruppo di trattamento con 0,5 mg di estradiolo era statisticamente significativo ( $p \leq 0.001$ ) rispetto al gruppo trattato con placebo. Questa riduzione è rimasta fino alla conclusione dello studio (24 settimane).

Activelle è una preparazione per la TOS combinata continua contenente 17 $\beta$  estradiolo e noretisterone acetato che si somministra con l'obiettivo di evitare i sanguinamenti regolari associati con TOS cicliche o sequenziali. L'amenorrea (nessun sanguinamento o spotting) è stata riportata nel 89% delle donne durante 6 mesi di trattamento. Sanguinamenti e/o spotting sono comparsi nel 11%-15% delle donne durante i primi 6 mesi di terapia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo la somministrazione orale di Activelle, 17 $\beta$ -estradiolo in forma micronizzata, si assiste ad un rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale. Il 17 $\beta$ -estradiolo subisce una prima estesa metabolizzazione a livello epatico e di altri organi enterici e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 5-8 ore. Dopo la somministrazione di due compresse di Activelle il picco medio della concentrazione plasmatica è di 24 pg/ml (CV 38 %). L'emivita del 17 $\beta$ -estradiolo è di circa 15 ore; circola legato alla SHBG (37%) ed all'albumina (61%), mentre circa solo l'1-2% circola in forma libera. Il metabolismo del 17 $\beta$ -estradiolo avviene prevalentemente nel fegato e nell'intestino, ma anche in altri organi bersaglio, e coinvolge la formazione di metaboliti meno attivi o inattivi, compreso l'estrone, i catecolestrogeni e diversi estrogeni solfati e glucuronidi. Gli estrogeni coniugati vengono escreti per via biliare, dove vengono idrolizzati e riassorbiti (circolazione enteroepatica), e soprattutto nelle urine in forma biologicamente inattiva.

Dopo la somministrazione per via orale di una compressa di Activelle, il noretisterone acetato viene rapidamente assorbito e trasformato in noretisterone (NET). Questo subisce una prima metabolizzazione a livello epatico e di altri organi enterici e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di circa 2,4 ng/ml CV 41% (dopo la somministrazione di due compresse di Activelle) entro 0,5-1,5 ore. L'emivita terminale del NET è di circa 9-11 ore. Circola legato alla SHBG (36%) ed all'albumina (61%). I metaboliti più importanti sono isomeri del 5 $\alpha$ -diidro-NET e del tetraidro-NET, che vengono escreti soprattutto nelle urine come coniugati solfati e glucuronidi.

La farmacocinetica dell'estradiolo non è influenzata dal noretisterone acetato.

La farmacocinetica nelle donne anziane non è stata studiata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. A causa delle marcate differenze tra le specie animali, e tra gli animali e gli esseri umani, i risultati preclinici presentano un valore predittivo limitato se applicati all'uso degli estrogeni negli umani.

Negli animali da esperimento, l'estradiolo e l'estradiolo valerato mostrano un effetto letale per l'embrione già a dosi relativamente basse; sono state osservate malformazioni del tratto urogenitale e la femminilizzazione dei feti maschi.

Il noretisterone, come gli altri progestinici, ha causato la virilizzazione dei feti femmina nei ratti e nelle scimmie. Dopo la somministrazione di dosi elevate di noretisterone, sono stati osservati effetti letali per l'embrione.

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità ripetuta della dose, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno rivelato nessun particolare rischio per gli umani oltre quelli già discussi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresa:

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa  
Triacetina  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra dei 25°C. Non conservare in frigorifero. Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 x 28 compresse o 3 x 28 compresse in confezione-calendario.

La confezione calendario con 28 compresse è costituita dalle seguenti 3 parti:

- La base di polipropilene colorata non trasparente
- La copertura rotonda di polistirene trasparente

– Il disco centrale di polistirene colorato non trasparente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CONFEZIONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Activelle e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5mg/0,1 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

estradiolo/noretisterone acetato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:  
estradiolo 0,5 mg (come emiidrato),  
noretisterone acetato 0,1 mg

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Activelle contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per altre informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
1x28 compresse rivestite con film  
3x28 compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare al di sopra di 25°C

Non conservare in frigorifero

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

[Completare con i dati nazionali]

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Activelle e denominazione associate (vedere Allegato I) 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Estradiolo, noretisterone acetato  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

28 compresse rivestite con film

**6. ALTRO**

**7. PRODUTTORE**

Novo Nordisk A/S

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Activelle e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Estradiolo/noretisterone acetato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cosa è Activelle e per che cosa è utilizzato
2. Prima di usare Activelle
3. Come usare Activelle
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Activelle
6. Altre informazioni

### **1. COSA E' ACTIVELLE E A CHE COSA SERVE**

Activelle appartiene ad un gruppo di medicinali per la terapia ormonale sostitutiva (TOS), chiamata terapia ormonale sostitutiva combinata continua, che si prendono ogni giorno senza interruzione.

Activelle è prescritto per alleviare sintomi spiacevoli, come vampate, sudorazione notturna, secchezza vaginale, che si verificano quando i livelli di estrogeno diminuiscono e i cicli mestruali terminano (menopausa).

Activelle viene prescritto a donne a cui non è stato rimosso l'utero e i cui cicli mestruali sono terminati da più di un anno.

L'esperienza nel trattamento con Activelle in donne oltre i 65 anni è limitata.

### **2. PRIMA DI PRENDERE ACTIVELLE**

**Non prenda Activelle**

Se è in una delle condizioni elencate di seguito, **avverta il medico**. Non assuma Activelle:

- se è **allergica** (ipersensibile) all'estradiolo, al noretisterone acetato o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Activelle (elencati nella paragrafo 6 "Altre informazioni").
- se ha o ha avuto o vi è il sospetto che abbia un **tumore al seno**
- se ha o ha avuto un **tumore alla mucosa dell'utero** (endometrio) o se si sospetta la presenza di un tumore estrogeno-dipendente
- se ha **sanguinamento vaginale** che non è stato diagnosticato dal medico
- se ha o ha avuto un **iperplasia dell'endometrio** (ispessimento della mucosa dell'utero) che non è stata trattata

- se ha o ha avuto presenza di **coaguli di sangue** (come trombosi venosa profonda o embolia polmonare) senza una causa evidente, ad esempio in occasione di un intervento chirurgico o una gravidanza
- se ha avuto recentemente un **attacco di cuore, un ictus o un'angina**
- se ha o ha avuto un **disturbo epatico** o le sue analisi non sono risultate normali
- se ha la **porfiria** (malattia legata ad un enzima del fegato)

### **Faccia particolare attenzione con Activelle**

Se è (o è stata) in una delle condizioni elencate di seguito, **avverta il medico**. Il medico potrebbe controllarla più frequentemente. Raramente, queste condizioni potrebbero riproporsi o peggiorare durante il trattamento con Activelle:

- se ha delle condizioni che interessano la **mucosa uterina**, come il mioma (tumore benigno dei tessuti), endometriosi (presenza di mucosa uterina in sedi anomale) o ha avuto iperplasia endometriale (eccessiva crescita del rivestimento uterino)
- se ha avuto in passato **trombi** (trombosi) o ha fattori di rischio per trombi (questi fattori di rischio e sintomi sono elencati nella paragrafo 4, “*Altri effetti indesiderati della TOS combinata*”)
- se **un parente stretto ha avuto un tumore al seno** o altri tumori estrogeno-dipendenti (tumore endometriale)
- se ha la **pressione alta**
- se ha **disturbi al fegato**, come un adenoma epatico (un tumore benigno)
- se ha **insufficienza renale o cardiaca**
- se ha il **diabete** o **calcoli biliari**
- se ha **l'epilessia** o **l'asma**
- se ha **emicranie** o forti **mal di testa**
- se è affetto da **lupus eritematoso sistemico (SLE, malattia autoimmune del collagene che può interessare diversi organi)**
- se ha un **alto livello di grassi nel sangue** (ipertrigliceridemia)
- se è affetta da **otosclerosi** (perdita dell'udito, talvolta legata alla gravidanza)

### **Controlli medici**

Prima di iniziare a prendere Activelle, il medico la informerà dei rischi e dei benefici del trattamento (veda anche paragrafo 4, “*Effetti secondari della TOS combinata*”). Prima dell'inizio e regolarmente durante la terapia, il medico valuterà se Activelle è un opportuno trattamento per lei.

Il medico le dirà quando deve effettuare periodici controlli considerando il suo generale stato di salute.

Se ha parenti stretti (madre, sorella, nonna materna o paterna) che soffrono di malattie gravi, ad esempio presenza di coaguli nel sangue o tumore al seno, il rischio potrebbe essere aumentato. Pertanto deve sempre dire al suo medico che dei parenti stretti sono affetti da gravi malattie e deve anche informare il medico di ogni alterazione che potrebbe trovare al seno.

Oltre a sottoporsi ai controlli regolari del medico, si assicuri di:

- **Controllare** regolarmente **il seno per rilevarne eventuali cambiamenti**, come fossette o cedimenti della cute, alterazioni del capezzolo o qualsiasi indurimento che vede o sente.
- Effettuare ad intervalli regolari il **monitoraggio del seno** (mammografia) e **l'analisi del muco cervicale**.

Se **necessita di un'analisi del sangue**, informi il medico che sta assumendo Activelle poiché l'estrogeno potrebbe alterare i risultati di alcuni test di laboratorio.

**Se sta per essere sottoposta ad un'operazione chirurgica**, informi il medico. Potrebbe essere necessario sospendere le compresse per 4 o 6 settimane prima dell'operazione per ridurre il rischio di coaguli del sangue. Il medico la informerà su quando iniziare nuovamente il trattamento.

### **Interruzione del trattamento con Activelle**

Se si trova in una delle seguenti condizioni sotto elencate, interrompa il trattamento con Activelle, e contatti immediatamente il medico:

- se ha **emicranie** e **mal di testa** per la prima volta
- se **la pelle o gli occhi si ingialliscono** (*ittero*) o altri problemi del fegato
- se la sua **pressione aumenta** mentre sta assumendo Activelle
- se **è in gravidanza**
- se si verifica **una qualsiasi delle condizioni** elencate nel paragrafo 2 “ *Non prenda Activelle*”.

### **Assunzione di Activelle con altri medicinali**

Alcuni medicinali potrebbero ridurre l'effetto di Activelle:

- medicinali usati per l'**epilessia** (come fenobarbitale, fenitoina e carbamazepina)
- medicinali usati per la **tubercolosi** (come rifampicina, rifabutina)
- medicinali usati per l'**HIV** (come nevirapina, efavirenz, ritonavir e nelfinavir)
- medicinali fitoterapici contenenti l'**erba di S. Giovanni** (Iperico, *Hypericum perforatum*)

Altri medicinali potrebbero aumentare gli effetti di Activelle:

- medicinali contenenti **ketoconazolo** (un fungicida).

**Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali inclusi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica, medicinali fitoterapici o altri prodotti naturali.

### **Assunzione di Activelle con cibi e bevande**

Le compresse possono essere prese con o senza cibo e bevande.

### **Gravidanza e allattamento**

Non assuma Activelle se è in gravidanza o sta allattando.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Activelle non influenza l'uso di macchine o la capacità di guidare in modo sicuro.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Activelle**

Activelle contiene lattosio monoidrato. Se ha delle intolleranze agli zuccheri, contatti il medico prima di iniziare il trattamento con Activelle.

## **3. COME PRENDERE ACTIVELLE**

Prenda sempre Activelle esattamente come indicato dal medico. Consulti sempre il medico o il farmacista in caso di dubbi.

### **Assuma una compressa una volta al giorno, preferibilmente sempre alla stessa ora**

Prenda la compressa con un bicchiere d'acqua.

**Assuma una compressa al giorno senza interruzione.** Quando ha utilizzato tutte le 28 compresse della confezione-calendario, ne inizi una nuova.

Per istruzioni sull'uso della confezione calendario, legga “ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE” alla fine del foglio illustrativo.

Può **iniziare il trattamento con Activelle** in qualsiasi giorno della settimana. Se però sta cambiando da una terapia ormonale sostitutiva che causa un sanguinamento mensile, il trattamento deve iniziare subito dopo la fine del sanguinamento.

Per il trattamento dei sintomi il medico deve ricorrere alla dose più bassa per il periodo di tempo più breve. Contatti il medico se dopo tre mesi i sintomi non sono migliorati.

### **Se prende più Activelle di quanto deve**

Se ha preso più compresse di Activelle di quanto dovrebbe, informi il medico o il farmacista. Un sovradosaggio di Activelle può indurre malessere o vomito.

### **Se dimentica di prendere Activelle**

Se ha dimenticato di prendere la compressa come sempre, cerchi di farlo entro le successive 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore, ricominci normalmente il giorno successivo. Non prenda una doppia dose se ha dimenticato una compressa. Saltare una dose può aumentare la probabilità di sanguinamento e spotting a meno che non le sia stato rimosso l'utero.

### **Se interrompe il trattamento con Activelle**

Se vuole interrompere il trattamento con Activelle, parli prima con il medico. Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e discuterà con lei delle altre possibilità.

Se ha altre domande sull'uso di questo prodotto, chieda al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i farmaci, Activelle può avere effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Sanguinamento con Activelle**

Activelle non causa un regolare sanguinamento mensile, ma all'inizio del trattamento, in molte donne si verifica un leggero sanguinamento vaginale o spotting.

Se osserva sanguinamento o spotting, solitamente non c'è da preoccuparsi, in particolare nei primi mesi della TOS.

Tuttavia contatti il medico prima possibile se:

- il sanguinamento continua oltre i primi mesi
- il sanguinamento si presenta dopo aver iniziato il trattamento da diverso tempo
- il sanguinamento continua dopo aver interrotto il trattamento

Il medico può richiedere controlli regolari per il sanguinamento vaginale con Activelle. Può trovare utile annotare qualsiasi sanguinamento in un diario.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati sopra è definita usando la seguente convenzione:

Molto comune (che si verificano in più di un paziente su 10)

Comune (che si verificano da 1 a 10 pazienti su 100)

Non comune (che si verificano da 1 a 10 pazienti su 1.000)

Rara (che si verificano da 1 a 10 pazienti su 10.000)

Molto rara (che si verificano in meno di un paziente su 10.000)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Effetti indesiderati molto comuni**

- Sanguinamento vaginale

### **Effetti indesiderati comuni**

- Infezioni da funghi dei genitali o infiammazione alla vagina
- Eccessiva crescita della mucosa uterina (iperplasia endometriale)
- Malessere
- Mal di pancia
- Mal di schiena o di collo
- Dolore alle braccia o alle gambe

- Mal di testa.

### **Effetti indesiderati non comuni**

- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Depressione o peggioramento di una depressione già esistente
- Nervosismo
- Vertigini
- Eemicrania (vedere “*Non prenda Activelle*” nel paragrafo 2)
- Dolore o fastidio al seno
- Gonfiore addominale o fastidio alla pancia
- Aumento di peso dovuto a ritenzione idrica
- Gonfiore delle braccia e delle gambe (edema periferico)
- Crampi alle gambe
- Bruciore di stomaco (dispepsia)
- Acne
- Perdita di capelli
- Prurito e orticaria.

### **Altri effetti indesiderati della TOS combinata**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo l’assunzione di farmaci contenenti estrogeno e progestinico.

### **Eccessiva crescita della mucosa uterina (iperplasia endometriale) e carcinoma dell’endometrio**

In donne che hanno l’utero intatto, il rischio di un’eccessiva crescita della mucosa dell’utero (iperplasia endometriale) è aumentato. Il trattamento a base di soli estrogeni per un lungo periodo di tempo può aumentare il rischio di tumore della mucosa dell’utero (carcinoma dell’endometrio). L’aggiunta di un progestinico, come in Activelle, riduce molto questo rischio.

### **Carcinoma mammario**

Ogni donna rischia di contrarre un tumore al seno con o senza assunzione di TOS. C’è un piccolo aumento di questo rischio per le donne in trattamento con TOS rispetto a donne della stessa età che non hanno mai assunto TOS. Il rischio aumenta con la durata del consumo della TOS, ma ritorna alla normalità entro pochi anni (al massimo entro 5 anni) dall’interruzione del trattamento. Il rischio sembra essere più alto in donne che assumono estrogeni in combinazione con progestinici rispetto all’assunzione di soli estrogeni.

Per diagnosticare un tumore al seno il prima possibile, è importante controllare il proprio seno regolarmente e parlare con il medico di ogni alterazione. Controlli anche regolarmente il suo stato di salute includendo una mammografia. Se ha dubbi sui rischi di un tumore al seno, discuta con il medico dei rischi e dei benefici della TOS.

### **Coaguli di sangue nelle vene**

Ogni donna è a rischio di formazione di coaguli di sangue con o senza l’assunzione di TOS.

La TOS può aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene fino a 2-3 volte, specialmente durante il primo anno di trattamento. Questi fenomeni non sono sempre gravi, ma è necessario che vengano curati.

E’ più a rischio per la formazione di trombi:

- se è eccessivamente sovrappeso
- se ha già avuto dei trombi in passato o ha avuto problemi di coagulazione che hanno richiesto il trattamento con farmaci tipo Warfarin
- se un suo parente stretto ha già avuto trombi in passato
- se ha abortito
- se dovete stare immobilizzate a lungo a causa di interventi chirurgici, traumi o malattia
- se soffrite di una condizione come il lupus eritematoso sistemico (LES, **una malattia autoimmune del collagene, che può interessare più organi**)

**Può essere a rischio di trombi** se ha:

- gonfiore doloroso alle gambe
- improvviso dolore al petto
- difficoltà respiratorie

**Informi il medico prima possibile.** Sospenda il trattamento fino a quando il medico non le indicherà cosa fare.

### **Malattie cardiache**

Se non ha mai avuto angina o attacchi cardiaci, dovrebbe chiedere al medico i rischi ed i benefici del trattamento con TOS.

Non c'è nessuna evidenza degli effetti benefici sul rischio di malattie cardiovascolari con la TOS durante la menopausa. I risultati di due studi hanno mostrato che nelle donne che usavano una diversa combinazione di estrogeno/progestinico si riscontrava un leggero aumento di rischio delle malattie cardiovascolari durante il primo anno di trattamento.

Per altri tipi di TOS, ci sono dati limitati provenienti da studi clinici che esaminano il rischio di malattie cardiovascolari.

### **Ictus**

Potrebbe esserci un lieve incremento del rischio di ictus in relazione all'impiego della TOS.

Altri fattori che possono aumentare il rischio di ictus includono:

- età
- pressione sanguigna elevata
- fumo
- consumo eccessivo di alcool
- battito cardiaco irregolare

Se ha:

- inspiegabili mal di testa tipo emicranie, con o senza disturbi della vista.

**Informi il medico il prima possibile.** Sospenda il trattamento fino a quando il medico non le indicherà cosa fare.

### **Carcinoma ovarico**

Alcuni studi hanno indicato come l'assunzione di una TOS a base di soli estrogeni per almeno 5-10 anni, nelle donne che non hanno avuto la rimozione dell'utero, può aumentare leggermente il rischio di carcinoma ovarico rispetto alle donne che non hanno mai assunto TOS. Non è ancora noto se altri tipi di TOS possano aumentare il rischio in maniera analoga.

### **Demenza**

Non c'è alcuna evidenza che la TOS migliori la memoria, la concentrazione, l'apprendimento e la capacità di giudizio (funzione cognitiva). E' stato osservato un lieve aumento del rischio di demenza nell'ambito di uno studio clinico relativo a donne dopo i 65 anni di età che avevano iniziato un altro tipo di combinazione estrogeno/progestinica rispetto al solo uso di Activelle. Non è noto se tali risultati siano applicabili a donne più giovani di 65 anni o a donne che stanno assumendo altri preparati TOS.

### **Malattie della colecisti**

Malattie della colecisti sono state riportate dopo il trattamento con estro/progestinici

### **Alterazioni della cute**

Macchie scure sul viso, arrossamenti della cute compresi infiammazioni sulle mani e sulle gambe (eritema multiforme), o ecchimosi tipo rash.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE ACTIVELLE**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare Activelles dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'imballaggio esterno dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare al di sopra dei 25°C.

Non conservare in frigorifero.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Activelles**

- I principi attivi sono estradiolo 0,5 mg e noretisterone acetato 0,1 mg. Ogni compressa contiene 0,5 mg di estradiolo (come emiidrato) e 0,1 mg di noretisterone acetato.
- Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, amido di mais, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, ipromellosa, triacetina e talco

### **Descrizione dell'aspetto di Activelles e contenuto della confezione**

Le compresse film- rivestite sono bianche, rotonde con un diametro di 6 mm. Le compresse sono incise con la scritta NOVO 291 su un lato ed il logo della Novo Nordisk (bue APIS) sull'altro.

Dimensioni della confezione:

28 compresse rivestite con film

3 x 28 compresse rivestite con film

Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercializzate

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Questo prodotto è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

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

Belgio - Activelles minor comprimés pelliculés

Bulgaria - Noviana™ филмирани таблетки

Repubblica Ceca - Noviana potahované tablety  
 Danimarca - Activelle *low* fillovertrukne 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  
 Germania - Noviana  
 Ungheria - Noviana filmtabletta  
 Islanda - Activelle<sup>®</sup> *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur  
 Irlanda - Activelle *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets  
 Italia - Activelle<sup>®</sup> 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film  
 Lettonia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes  
 Lituania - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės  
 Lussemburgo - Activelle minor comprimés pelliculés  
 Olanda - Activelle filmomhulde tabletten  
 Norvegia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert  
 Portogallo - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película  
 Romania – Noviana comprimate filmate  
 Slovenia - Noviana<sup>™</sup> filmsko obložene tablete  
 Slovacchia - Noviana filmom obalené tablety  
 Spagna - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película  
 Svezia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
 Gran Bretagna - Noviana film-coated tablets

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

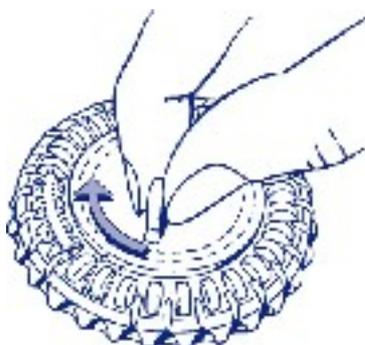
**Informazioni dettagliate su questo farmaco sono disponibili sul sito web {MA/Agency} }**

## **ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE**

### **Come usare la confezione calendario**

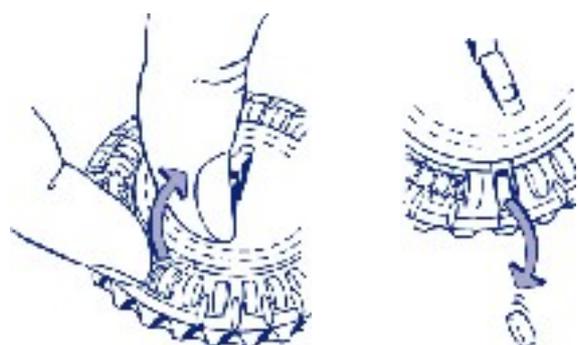
#### **1. Selezionare il giorno prescelto**

Ruotare il disco interno per impostare il giorno della settimana in corrispondenza della linguetta di plastica.



#### **2. Come prendere la prima compressa**

Staccare la linguetta di plastica e far uscire la prima compressa.



### 3. Muovere il selezionatore ogni giorno

Muova semplicemente il disco trasparente in senso orario di uno spazio come indicato dalla freccia. Estragga la compressa successiva. Ricordi di prendere solo una compressa una volta al giorno.

*Il disco trasparente può essere ruotato soltanto dopo che la compressa è stata rimossa.*

