

## **ANEXO I**

**LISTA DOS NOMES DE FANTASIA, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS  
DOS MEDICAMENTOS, DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DOS TITULARES DAS  
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

| <b><u>Estado membro</u></b> | <b><u>Titular da<br/>Autorização de<br/>Introdução no<br/>Mercado</u></b> | <b><u>Requerente</u></b>                                                                 | <b><u>Nome de fantasia</u></b>               | <b><u>Dosagem</u></b>                                                           | <b><u>Forma<br/>Farmacêutica</u></b> | <b><u>Via de<br/>administração</u></b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Aústria                     |                                                                           | Novo Nordisk Pharma GmbH<br>Opernring 3-5<br>A-1010 Vienna<br>Áustria                    | Noviana 0,5mg/0,1mg<br>Filmtabletten         | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| Bélgica                     |                                                                           | Novo Nordisk Pharma N.V<br>Boulevard International<br>55/6,<br>B-1070 Brussel<br>Bélgica | Activelle minor comprimés pelliculés         | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| Bulgaria                    |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                           | Еviana филмирани<br>таблетки                 | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| República Checa             |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                           | Noviana potahované<br>tablety                | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| Dinamarca                   |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                           | Activelle low<br>filmovertrukne<br>tabletter | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| Estónia                     |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                           | Activelle                                    | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de noretisterona 0,1 mg | Comprimido revestido por película    | Via oral                               |
| Filândia                    |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé                                                            | Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.                | Estradiol (na forma de hemi-hidratado) 0,5 mg + acetato de                      | Comprimido revestido por             | Via oral                               |

| <b><u>Estado membro</u></b> | <b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b> | <b><u>Requerente</u></b>                                                                               | <b><u>Nome de fantasia</u></b>                                | <b><u>Dosagem</u></b>                                                                  | <b><u>Forma Farmacêutica</u></b>        | <b><u>Via de administração</u></b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
|                             |                                                               | DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                                          |                                                               | noretisterona 0,1 mg                                                                   | película                                |                                    |
| França                      |                                                               | Novo Nordisk<br>Pharmaceutique S.A.<br>30 Rue De Valmy<br>FR-92936 Paris La<br>Defence Cedex<br>França | Activelle 0,5 mg/0,1<br>mg comprimé pelliculé                 | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Alemanha                    |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                         | Noviana                                                       | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Hungria                     |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                         | Noviana filmtabletta                                          | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Islândia                    |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                         | Activelle low 0.5<br>mg/0.1 mg tablets<br>filmuhúðaðar töflur | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Irlanda                     |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                         | Activelle Tablets                                             | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Itália                      |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                         | Activelle 0,5 mg/0,1<br>mg compresse film-<br>rivestite       | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                           |
| Latvia                      |                                                               | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé                                                                          | Noviana 0,5 mg/0,1<br>mg apvalkotās tabletes                  | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de                         | Comprimido<br>revestido por             | Via oral                           |

| <b><u>Estado membro</u></b> | <b><u>Titular da<br/>Autorização de<br/>Introdução no<br/>Mercado</u></b> | <b><u>Requerente</u></b>                                                                                        | <b><u>Nome de fantasia</u></b>                | <b><u>Dosagem</u></b>                                                                  | <b><u>Forma<br/>Farmacêutica</u></b>    | <b><u>Via de<br/>administração</u></b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
|                             |                                                                           | DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                                                   |                                               | noretisterona 0,1 mg                                                                   | película                                |                                        |
| Lituânia                    |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                  | Activelle                                     | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Luxemburgo                  |                                                                           | Novo Nordisk Pharma<br>N.V<br>Riverside Business Park<br>Boulevard International<br>BE-1070 Brussels<br>Bélgica | Activelle comprimés<br>pelliculés             | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Holanda                     |                                                                           | Novo Nordisk Farma B.V.<br>Flemingweg 18<br>NL-2408 AV Alphen a/d<br>Rijn<br>Holanda                            | Activelle filmomhulde<br>tabletten            | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Noruega                     |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                  | Noviana 0,5 mg/0,1<br>mg tablett filmdrasjert | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Portugal                    |                                                                           | Novo Nordisk, A/S DNK<br>Novo Allé,<br>DK-2880 Bagsvaerd<br>Dinamarca                                           | Activelle                                     | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Roménia                     |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                  | Noviana comprimate<br>filmate                 | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| República                   |                                                                           | Novo Nordisk A/S                                                                                                | Noviana                                       | Estradiol (na forma de hemi-                                                           | Comprimido                              | Via oral                               |

| <b><u>Estado membro</u></b> | <b><u>Titular da<br/>Autorização de<br/>Introdução no<br/>Mercado</u></b> | <b><u>Requerente</u></b>                                                                                          | <b><u>Nome de fantasia</u></b>                                     | <b><u>Dosagem</u></b>                                                                  | <b><u>Forma<br/>Farmacêutica</u></b>    | <b><u>Via de<br/>administração</u></b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Eslovaca                    |                                                                           | Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                                        |                                                                    | hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg                                 | revestido por<br>película               |                                        |
| Eslovénia                   |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                    | Noviana filmsko<br>obložene tablete                                | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Espanha                     |                                                                           | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca                                                    | Activelle 0,5 mg/ 0,1<br>mg comprimidos<br>recubiertos de película | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Suécia                      | Novo Nordisk A/S<br>Novo Allé<br>DK-2880 Bagsværd<br>Dinamarca            |                                                                                                                   | Activelle                                                          | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |
| Reino Unido                 |                                                                           | Novo Nordisk Pharma Ltd<br>Broadfield Park<br>Brighton Road<br>UK- RH11 9RT Crawley<br>West Sussex<br>Reino Unido | Noviana film-coated<br>tablets                                     | Estradiol (na forma de hemi-<br>hidratado) 0,5 mg + acetato de<br>noretisterona 0,1 mg | Comprimido<br>revestido por<br>película | Via oral                               |

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES E FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ACTIVELLE E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg é um medicamento utilizado na terapêutica de substituição hormonal combinada contínua (TSH) que contém 0,5 mg de estradiol (E2) e 0,1 mg de acetato de noretisterona (NETA). Destina-se a ser administrado uma vez por dia em mulheres pós-menopáusicas e com útero intacto. Trata-se de um medicamento de menor dose e com uma proporção estrogénio/progestagénio inferior à do Activelle actualmente aprovado, que contém 1 mg de E2 e 0,5 mg de NETA.

O pedido de consulta ao abrigo do n.º 4 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE foi apresentado ao CHMP a 3 de Março de 2008, dado que a Alemanha e a França não consideraram aceitável o pedido de autorização de introdução no mercado. Ambos consideraram que a segurança endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg não fora suficientemente demonstrada, em conformidade com as directrizes do CHMP sobre medicamentos TSH (EMEA/CHMP/021/97 rev. 1). A 19 de Março de 2008, foi elaborada uma lista de questões sobre os aspectos a debater durante o procedimento. Os dois aspectos debatidos foram os seguintes:

#### Segurança endometrial

Foi solicitado ao requerente/titular da AIM que demonstrasse a segurança endometrial de Activelle 0,5mg/0,1mg pelas seguintes razões:

- Os dados de segurança endometrial não estão em conformidade com a norma orientadora europeia sobre investigação clínica de medicamentos destinados à terapêutica de substituição hormonal dos sintomas de défice de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas (EMEA/CHMP/021/97 rev. 1).
- Os dados de segurança endometrial foram extrapolados de outra combinação que contém 1,0 mg de estradiol e 0,1mg de acetato de noretisterona (NETA). Neste estudo, o limite superior do intervalo de confiança bilateral de 95% da incidência de hiperplasia endometrial foi superior ao limite superior de 2%, não podendo por isso ser considerado aceitável.
- A segurança endometrial da combinação de estrogénio e progestagénio da nova proporção de 0,5 mg/0,1 mg não pode ser extrapolada da dose já autorizada de Activelle, que contém 1 mg de estradiol e 0,5 mg de NETA. Na dose já autorizada de Activelle, a proporção entre NETA e E2 é de 1:2; na nova concentração de Activelle, a proporção é de 1:5.

#### Resumo do Parecer do CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg é uma TSH combinada contínua que contém metade da dose de estradiol (E2) e um quinto da dose de acetato de noretisterona (NETA) presentes na combinação fixa conhecida de Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Isto significa que as doses de E2 e NETA são reduzidas em 50% e 80%, respectivamente. Por conseguinte, este novo medicamento contém um progestagénio conhecido a uma dose inferior à dose comercializada conhecida, bem como uma nova proporção de estrogénio/progestagénio (1:5 em vez de 1:2).

De acordo com a norma orientadora sobre investigação clínica de medicamentos destinados à terapêutica de substituição hormonal dos sintomas de défice de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1), é necessário que a segurança endometrial seja demonstrada de forma inequívoca antes da aprovação. A directriz refere que, para uma nova combinação de estrogénio/progestagénio (por exemplo, um novo regime de administração ou uma nova concentração) ou para um novo progestagénio numa combinação fixa, são necessários dados endometriais, excepto para um progestagénio conhecido, com a mesma via de administração e a mesma dose de progestagénio de uma combinação fixa conhecida com estrogénio, quando seja possível extrapolar os dados relativos à segurança endometrial a partir da combinação fixa e a exposição ao estrogénio seja semelhante ou inferior.

De acordo com esta recomendação, o requerente apresentou dados provenientes de um ensaio (KLIM/PD/7/USA) que analisou a segurança endometrial da combinação de E2 1 mg e NETA 0,1 mg. Todavia, alguns membros do CHMP referiram que este ensaio não demonstrou a segurança endometrial da combinação de E2 1 mg e NETA 0,1 mg, dado que o limite superior do intervalo de confiança bilateral de 95% da frequência observada de hiperplasia endometrial foi de 2,90%, o que significa que ultrapassa o limite aceitável de 2%.

- Os dados agrupados a partir de diversas combinações sequenciais e contínuas de estrogénio/progestina na TSH autorizadas recentemente na Europa, mostram que a incidência de hiperplasia ou de outros eventos endometriais adversos mais graves foi de aproximadamente 0,26% durante o primeiro ano de tratamento, percentagem bastante inferior à de 0,8% relativa à incidência de hiperplasia observada no ensaio KLIM/PD/7/USA. Uma nova combinação não deve induzir uma frequência mais elevada de hiperplasia quando comparada com as combinações recentemente autorizadas.
- A proporção de endométrio proliferativo (71%) foi mais elevada; em contrapartida a proporção de endométrio atrófico foi inferior (19%) à prevista para uma combinação contínua. Para além disso, uma amostra de endométrio de uma mulher que recebeu a combinação de E2 1 mg/NETA 0,1 mg foi avaliada como apresentando um estado "proliferativo desordenado". De acordo com a norma orientadora europeia, as biópsias endometriais devem ser classificadas segundo critérios padronizados, nas classes gerais de atrófico, proliferativo, secretório, hiperplasia sem atipia, hiperplasia com atipia, cancro e outros. A classe "proliferativo desordenado", usada no estudo KLIM/PD/7/USA, não se encontra bem definida e não é habitualmente reconhecida. Corresponde a endométrio anómalo, não sendo clara a distinção face à hiperplasia.
- Para o cálculo da taxa de incidência de hiperplasia endometrial e do intervalo de confiança bilateral de 95 %, no caso de ser obtida uma quantidade insuficiente de tecido por biópsia e da espessura endometrial ser  $\geq 5$  mm, a biópsia deve ser repetida ou o doente deve ser excluído do cálculo. No presente estudo, 7 amostras apresentaram tecido insuficiente e espessuras endometriais  $> 4$ mm (o ponto-limite da espessura endometrial foi de 4 mm). Por conseguinte, estas 7 amostras deveriam ter sido excluídas do cálculo final.

À luz do acima referido, alguns elementos do CHMP foram de parecer que a segurança endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg não era demonstrada pelo ensaio KLIM/PD/7/USA.

Todavia, a maioria dos membros de CHMP aprovaram a abordagem do requerente/titular da AIM relativamente à disponibilização de uma dose alternativa muito baixa de TSH combinada contínua. Dado que existem estudos que demonstram a existência de efeitos negativos da TSH combinada sobre o risco de desenvolvimento de cancro de mama e de complicações cardiovasculares, a recomendação geral relativa à TSH consiste em tratar apenas mulheres com sintomas graves que afectam negativamente a sua qualidade de vida.

A maioria dos membros do CHMP considerou que o requerente/titular da AIM justificou adequadamente a razão pela qual não foi efectuado, ao contrário do que sucedeu com Activelle 0,5 mg/0,1 mg, um estudo com biópsia endometrial usando a dose exacta. Com base noutros estudos realizados com diversas doses de 1) estrogénios sem oposição, 2) combinações sequenciais de estrogénio-progestagénio e 3) combinações contínuas de estrogénio-progestagénio, o CHMP considerou razoável e cientificamente aceitável extrapolar que esta combinação contínua de estrogénio-progestagénio em dose baixa se iria associar a uma taxa de hiperplasia endometrial consideravelmente mais baixa do que a observada com uma combinação contendo a dose dupla de estrogénio.

Numa revisão sistemática de 30 ensaios aleatórios controlados, a terapêutica com estrogénio em dose moderada ou elevada sem oposição, comparativamente com placebo, associou-se a um aumento significativo das taxas de hiperplasia endometrial, com um aumento progressivo das taxas associado a uma maior duração do tratamento (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). Nesta revisão, a adição de progestagénio como terapêutica contínua foi mais eficaz do que a

terapêutica sequencial na redução do risco de hiperplasia endometrial em tratamentos de longa duração. Obteve-se evidência de uma incidência mais elevada de hiperplasia quando o progestagénio foi administrado a cada três meses, comparativamente com a verificado quando o progestagénio foi administrado de forma sequencial, todos os meses. Não se registou qualquer diferença significativa na taxa de hiperplasia endometrial das combinações contínuas de estrogénio-progestagénio comparativamente com placebo decorridos 12 e 24 meses. Esta revisão sistemática apoia o facto de um regime de dose baixa combinado contínuo, como o de Activelle 0,5 mg/0,1 mg, proporcionar suficiente protecção endometrial.

#### Dados adicionais sobre os efeitos das combinações de estrogénio-progestagénio de uso contínuo sobre a hiperplasia endometrial

Solicitou-se ao requerente que apresentasse dados adicionais, provenientes de estudos clínicos e de observação, com pertinência para os efeitos das combinações de estrogénio-progestagénio de uso contínuo sobre a hiperplasia endometrial ou o cancro do endométrio.

#### Resumo do Parecer do CHMP

O CHMP referiu que o requerente tinha apresentado os seguintes argumentos em apoio da segurança endometrial de Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. o efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição no endométrio é dependente da dose,
- b. este efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição é dependente do tempo, especialmente no respeitante a doses de estrogénios elevadas,
- c. a terapêutica combinada contínua a longo prazo é mais protectora do que a terapêutica sequencial na prevenção da hiperplasia endometrial ou carcinoma do endométrio.

#### **a. Relação entre a dose e o efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição**

A relação entre a dose e o efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição sobre o endométrio foi substanciado por dados provenientes do ensaio KLIM/PD/11/USA relativo a E2 (0,5 mg e 1 mg) e do ensaio efectuado por Pickar e col. para os estrogénios equinos conjugados (CEE, 0,3 a 0,625 mg).

##### **- Estudo KLIM/PD/11/USA:**

Este estudo centrou-se na prevenção da osteoporose, mas também avaliou a segurança endometrial de E2 0,5 mg ou 1 mg sem oposição durante 2 anos. Importa salientar que a dimensão da amostra foi muito pequena (22 a 29 mulheres), e que não é referido qualquer intervalo de confiança de 95% relativamente à incidência de hiperplasia. Também se pode verificar que a monitorização da espessura do endométrio por ecografia pélvica mostrou um aumento significativo, mesmo com 0,5 mg de E2, o que não foi referido em relação ao grupo que tomou o placebo. Por conseguinte, e apesar do aumento da incidência da hiperplasia relacionado com a dose, os dados podem ser considerados insuficientes para tirar conclusões definitivas relativamente à segurança endometrial de 0,5 mg de E2.

##### **- Pickar J.H. et al.:**

O objectivo deste estudo consistiu em determinar a segurança endometrial de 2 anos de tratamento com doses baixas de EEC (0,3, 0,45 e 0,625 mg). Os dados sugerem uma relação de dose-resposta entre os EEC sem oposição e o risco de hiperplasia. Como sucedeu no ensaio KLIM/PD/11/USA, a dimensão da amostra pode ser considerada demasiado pequena para tirar conclusões definitivas relativamente à segurança endometrial.

Concluindo, o CHMP concordou que o efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição no endométrio é dependente da dose de estrogénios. Todavia, alguns membros do CHMP consideraram que mesmo que a incidência de hiperplasia observada com a nova dose de 0,5 mg de E2/0,1 mg de NETA deva ser mais baixa do que a observada com a combinação de 1mg de E2/0,1mg de NETA,

não está inequivocamente demonstrado que se situará num intervalo aceitável relativamente à norma de orientação europeia.

#### **b. Relação entre a duração e o efeito proliferativo dos estrogénios sem oposição**

Confirmou-se que a utilização de estrogénios sem oposição em mulheres com útero intacto se associa a uma incidência de hiperplasia que aumenta progressivamente com a duração do tratamento. Todavia, alguns membros do CHMP foram da parecer que os dados facultados são insuficientes para apoiar o facto de tal não ser o caso com 0,5 mg de E2. Pode considerar-se que a dimensão da amostra do estudo KLIM/PD/11/USA é demasiado pequena para tirar qualquer conclusão definitiva relativamente à segurança endometrial de 0,5 mg de E2, mesmo para 2 anos de tratamento. No estudo efectuado por Pickar J.H. e col, também foi observada a relação entre a duração do tratamento e a incidência de hiperplasia com a dose baixa de 0,3 mg de CEE.

#### **c. Terapêutica combinada contínua *versus* terapêutica sequencial na prevenção da hiperplasia endometrial ou carcinoma do endométrio**

A revisão de Cochrane (Lethaby e col 2004) e a análise dos dados de observação disponíveis (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Colina 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) sugerem que a adição de progestagénio durante um período mínimo de 12 dias por ciclo reduz, mas pode não eliminar completamente, o aumento da incidência de cancro do endométrio provocado pelos estrogénios sem oposição; e que a TSH combinada contínua não aumenta o risco de cancro do endométrio. Todavia, o CHMP salientou que as concentrações estudadas não incluíram 0,5 mg de E2/0,1 mg de NETA. O único ensaio que estudou a dose de 0,1 mg de NETA foi o estudo efectuado pela Novo Nordisk, KLIM/PD/7/USA, que alguns membros do CHMP consideraram inconclusivo. Por conseguinte, não é possível extrapolar os dados da dose mais elevada de NETA ou de outros progestagénios para a dose de 0,1 mg de NETA.

Tendo em consideração os argumentos acima apresentados, a maioria dos membros do CHMP foi de parecer que os dados apresentados demonstram a importância do tipo de tratamento com estrogénio-progestagénio para a associação com o risco de cancro do endométrio. Estes dados, juntamente com dados sobre os efeitos sobre a hiperplasia endometrial, apoiam de forma convincente o pressuposto de que um regime combinado contínuo protege o endométrio contra a hiperplasia e a neoplasia, efeito protector que parece ser tanto relativo como absoluto (ou seja, confere um risco inferior do que o presente nas mulheres sem tratamento) e que parece aumentar com a duração da administração. Esta observação também é consistente com os efeitos farmacodinâmicos conhecidos dos progestagénios adicionados sobre o endométrio como, por exemplo, infra-regulação dos níveis dos receptores dos estrogénios e atrofia do endométrio. Com base em todos estes dados, a maioria dos membros do CHMP foi de parecer que Activelle 0,5 mg de estradiol/0,1 mg de NETA é seguro em termos de hiperplasia endometrial e de risco de neoplasia e que oferece uma alternativa necessária de substituição hormonal de doses baixas, com uma relação de benefício-risco positiva.

### **FUNDAMENTOS**

Considerando que

- a segurança endometrial do medicamento Activelle 0,5 mg de estradiol/0,1 mg de NETA é suficientemente apoiada pelos dados enviados;
- ao nível da hiperplasia endometrial, o ensaio efectuado com o medicamento 1 mg de estradiol/0,1 mg de NETA indica um efeito protector adequado, embora o limite de confiança superior da taxa de hiperplasia estimada exceda o limite recomendado pela directiva;
- o risco de hiperplasia com Activelle 0,5 mg de estradiol/0,1 mg de NETA é mais baixo do que com o medicamento 1 mg de estradiol/0,1 mg de NETA, já que contém metade da dose do medicamento de TSH já disponível no mercado;

- a adição de um progestagénio durante 12 dias de um ciclo de tratamento mensal é considerada suficiente para proteger o endométrio contra um risco excessivo de hiperplasia (e, em última análise, cancro do endométrio), e mesmo períodos mais longos, e uma combinação contínua irá conferir efeitos protectores crescentes,

o CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o medicamento Activelle e nomes associados (ver Anexo I) relativamente ao(s) qual(is) o Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo se encontram definidos no Anexo III.

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Activelle e nomes associados (consultar Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg comprimidos revestidos por película (Consultar Anexo I – A ser completado nacionalmente).

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém:

Estradiol 0,5 mg (na forma de hemi-hidratado) e acetato de noretisterona 0,1 mg.

Excipiente: Cada comprimido revestido por película contém lactose mono-hidratada 37,5 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos e com um diâmetro de 6mm. Os comprimidos têm a gravação “NOVO 291” de um lado e “APIS” de outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) para sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres em menopausa há mais de um ano.

A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Activelle é um medicamento usado na terapêutica de substituição hormonal contínua combinada, destinado a mulheres com o útero intacto. Deve-se administrar oralmente um comprimido por dia, sem interrupção, de preferência à mesma hora todos os dias.

Para a iniciação e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa durante o mais curto espaço de tempo (ver secção 4.4).

Uma mudança para um medicamento de dosagem superior, por exemplo Activelle 1 mg/0,5 mg comprimidos, pode ser considerada se a resposta após três meses de terapêutica for insuficiente no alívio satisfatório dos sintomas.

Nas mulheres com amenorreia e que não estejam a fazer TSH ou que mudaram de um outro medicamento de TSH contínuo combinado, o tratamento com Activelle pode ser iniciado em qualquer dia que seja conveniente. Nas mulheres que estejam a ser transferidas de regimes de TSH sequencial, o tratamento deverá ser iniciado logo após ter terminado a hemorragia de privação.

Se a doente se esquecer de tomar um comprimido, este deve ser tomado o mais cedo possível dentro das próximas doze horas. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de ocorrência de hemorragia e spotting (aparecimento de manchas).

### 4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes
- Conhecimento, história passada ou suspeita de cancro da mama
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo: cancro do endométrio)
- Hemorragia genital não diagnosticada
- Hiperplasia endométrica não tratada
- Tromboembolismo venoso corrente ou idiopático anterior (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Doença tromboembólica arterial activa ou recente (por exemplo: angina, enfarte do miocárdio)
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática em que os testes da função hepática não voltaram ao normal
- Porfíria

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a TSH deve apenas ser iniciada para sintomas que afectam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve-se ponderar os riscos e benefícios da TSH, pelo menos anualmente, e a TSH deve apenas ser continuada enquanto os benefícios compensarem os riscos.

#### Exame médico / Consultas de Seguimento

Antes de iniciar ou reiniciar a Terapêutica de Substituição Hormonal, deverá ter-se em conta a história médica pessoal e familiar completa. Os exames físicos (incluindo os pélvicos e da mama) devem ter este ponto em atenção bem como as contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, são recomendadas avaliações periódicas com uma frequência e natureza adaptadas individualmente a cada mulher. As mulheres devem ser alertadas de quais as alterações que podem ocorrer nas suas mamas, reportando-as ao seu médico ou enfermeiro (ver secção «cancro da mama» abaixo). Investigações, incluindo mamografias, deverão ser efectuadas em concordância com as práticas de rastreio correntemente aceites, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

#### Condições que necessitam de supervisão

Caso algumas das seguintes condições se apresentem, tenham ocorrido previamente e/ou se tenham agravado durante a gravidez ou uma terapêutica hormonal anterior, é necessária uma supervisão atenta da mulher. Deve ser tomado em consideração que estas condições podem ser recorrentes ou agravadas durante o tratamento com Activelle em particular:

- Leiomioma (fibrose uterina) ou endometriose
- História de alterações tromboembólicas ou presença de factores de risco (ver abaixo)
- Factores de risco para tumores estrogénio-dependentes, como por exemplo hereditariedade de 1º grau para cancro da mama
- Hipertensão
- Alterações hepáticas (por exemplo: adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaquecas ou cefaleias (fortes)
- Lúpus eritematoso sistémico
- História de hiperplasia endométrica (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

### Razões para descontinuação imediata da terapêutica

A terapia deverá ser descontinuada caso seja descoberta uma contra-indicação (ver secção 4.3) e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo na pressão sanguínea
- Recorrência de cefaleias do tipo enxaqueca

### Hiperplasia do endométrio

O risco de hiperplasia do endométrio e carcinoma encontra-se aumentado quando os estrogéneos são administrados isoladamente durante períodos prolongados (ver secção 4.8). A adição de um progestagénio durante pelo menos 12 dias por ciclo em mulheres não histerectomizadas reduz grandemente o risco.

Durante os primeiros meses de tratamento pode ocorrer hemorragia e spotting (aparecimento de manchas). Se surgirem após algum tempo de terapia ou se continuarem após interrupção do tratamento, a razão deverá ser investigada, o que pode incluir uma biópsia do endométrio para excluir o risco de malignidade no mesmo.

### Cancro da mama

Um ensaio clínico aleatório controlado com placebo, o estudo *Women's Health Initiative* (WHI) e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study* (MWS), reportaram um risco de cancro da mama aumentado para a TSH em mulheres a tomar estrogéneos, associações de estrogénio-progestagénio ou tibolona durante vários anos (ver secção 4.8). Para todas as TSH, um risco aumentado torna-se aparente após alguns anos de utilização e aumenta durante a sua toma, mas regressa à linha de base após alguns anos (no máximo 5) depois da paragem do tratamento.

No estudo MWS, o risco relativo de cancro da mama associado a estrogéneos equinos conjugados (EEC) ou estradiol (E2) foi superior quando um progestagénio foi adicionado, tanto sequencialmente como contínuo, e independentemente do seu tipo. Não houve nenhuma evidência da existência de diferença de risco entre as diferentes vias de administração.

No estudo WHI, o medicamento combinado contínuo com estrogénio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP) utilizado estava associado a cancros da mama que eram ligeiramente superiores em tamanho e com mais metástases localizadas nos nódulos linfáticos quando comparados com o placebo.

A TSH, especialmente o tratamento combinado de estrogénio –progestagénio, aumenta a densidade das imagens mamográficas o que pode afectar adversamente a detecção radiológica do cancro da mama.

### Tromboembolismo venoso

A TSH encontra-se associada a um maior risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Estudos epidemiológicos e um ensaio clínico controlado e aleatório, concluíram existir um risco 2 a 3 vezes superior nas mulheres utilizadoras, comparativamente às não utilizadoras. Para as não utilizadoras estima-se que o número de casos de TEV que ocorrerão num período de 5 anos é cerca de 3 em cada 1000 mulheres com idades entre os 50 e os 59 anos e de 8 em cada 1000 mulheres com idades entre os 60 e os 69 anos. Estima-se que mulheres saudáveis que utilizem TSH durante 5 anos, o número de casos adicionais de TEV seja entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) em cada 1000 mulheres com idades entre os 50 e os 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) em cada 1000 mulheres com idades entre os

60 e os 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano de TSH do que mais tarde.

Os factores de risco de TEV geralmente reconhecidos incluem a história pessoal ou familiar, obesidade grave (Índice de Massa Corporal  $>30 \text{ Kg/m}^2$ ) e lúpus eritematoso sistémico (LES). Não existe um consenso quanto ao possível papel das veias varicosas na TEV.

Doentes com história de TEV ou estados trombofílicos conhecidos possuem um risco acrescido de TEV, podendo a TSH aumentar este mesmo risco. Uma história pessoal ou familiar forte em tromboembolismos ou abortos espontâneos recorrentes, deverá ser investigada de forma a excluir uma predisposição trombofílica. Até ter sido efectuada uma investigação rigorosa dos factores trombofílicos ou ter sido iniciado um tratamento com anticoagulantes, a utilização de TSH nestes doentes deverá ser vista como estando contra-indicada. As mulheres que já estejam a fazer tratamento com anticoagulantes requerem uma ponderação cuidada do risco/benefício da utilização de TSH.

O risco de TEV pode aumentar temporariamente devido a imobilização prolongada, traumatismo grave ou grande cirurgia. Conforme acontece com todos os doentes em fase pós-operatória, deverá ser dada uma minuciosa atenção às medidas profiláticas usadas para a prevenção de TEV após a cirurgia. Nos casos em que é provável existir uma imobilização prolongada após cirurgia, particularmente nas cirurgias abdominais ou ortopédicas dos membros inferiores, deverá ser considerada uma paragem temporária da TSH, se possível durante as quatro a seis semanas que antecedem a cirurgia. O tratamento não deverá ser reiniciado até a mulher recuperar completamente a mobilidade.

Caso haja desenvolvimento de TEV após início da terapêutica, o medicamento deverá ser suspenso. As mulheres deverão ser avisadas para entrarem imediatamente em contacto com os seus médicos caso se apercebam de um potencial sintoma tromboembólico (por exemplo: tumefacção dolorosa da perna, dor súbita no peito, dispneia).

### Doença coronária arterial (DCA)

Ensaio clínico controlado e aleatórios, não forneceram evidências de benefícios cardiovasculares com a associação contínua de estrogéneos conjugados e acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dois ensaios clínicos de grande dimensão (WHI e HERS, isto é, *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) mostraram um possível aumento do risco da morbilidade cardiovascular no primeiro ano de utilização e nenhum benefício global. Para outros medicamentos de TSH apenas existem dados limitados de ensaios clínicos controlados e aleatórios, relativamente aos efeitos na mortalidade ou morbilidade cardiovascular. Como tal, permanece incerto se estas determinações se aplicam a outros medicamentos de TSH.

### AVC

Um ensaio clínico aleatório (ensaio-WHI) de grandes dimensões determinou, como resultado secundário, um aumento do risco de AVC isquémico em mulheres saudáveis durante o tratamento com AMP e estrogéneos conjugados combinados administrados de forma contínua. Para mulheres que não utilizam a TSH, estima-se que o número de casos de AVC que poderá ocorrer num período de 5 anos é de cerca de 3 em cada 1000 mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos e de 11 em cada 1000 mulheres com idades entre os 60 e os 69 anos. Estima-se que para mulheres que utilizem AMP e estrogéneos conjugados durante 5 anos, o número de casos adicionais se encontre entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) por cada 1000 mulheres com idades entre os 50 e os 59 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) por cada 1000 mulheres com idades entre os 60 e os 69 anos. Desconhece-se se o aumento do risco é extensível a outros medicamentos de TSH.

## Cancro do ovário

A utilização a longo prazo (pelo menos 5-10 anos) de medicamentos de TSH compostos apenas por estrogénico em mulheres histerectomizadas, foi associada a um aumento no risco de cancro do ovário em alguns estudos epidemiológicos. Desconhece-se se a utilização a longo prazo de TSH combinada confere um risco diferente relativamente a medicamentos compostos apenas por estrogénico.

## Outras condições

Os estrogénicos podem provocar retenção de líquidos e, como tal, as doentes com disfunção renal ou cardíaca devem ser observadas cuidadosamente. As doentes com insuficiência renal terminal devem ser observadas atentamente, pois é previsto que os níveis de circulação das substâncias activas do Activelle aumentem.

Mulheres com hipertrigliceridémia pré-existente devem ser atentamente seguidas durante a substituição estrogénica ou a Terapêutica de Substituição Hormonal, uma vez que foram reportados casos raros de grandes aumentos nos níveis plasmáticos de triglicéridos que originaram pancreatites, em situações de terapêutica estrogénica nestas condições.

Os estrogénicos aumentam a globulina de ligação à tiróide (GLT), conduzindo ao aumento da hormona da tiróide total em circulação, medida pelo iodeto ligado às proteínas, níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação da T3 pela resina está diminuída, reflectindo os níveis aumentados de GLT. As concentrações de T4 e T3 livres permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja a globulina ligada ao corticóide (GLC), a globulina de ligação às hormonas sexuais (GLHS), conduzindo a níveis aumentados de corticosteróides e esteróides sexuais em circulação, respectivamente. As concentrações de hormonas biológicas activas ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas poderão estar aumentadas (substrato angiotensina/renina, alfa 1- antitripsina, ceruloplasmina).

Não existe nenhuma evidência conclusiva do melhoramento da função cognitiva. Existe alguma evidência no ensaio clínico WHI do risco aumentado de demência provável nas mulheres que começam a utilizar EEC contínuos combinados e AMP após os 65 anos de idade. É desconhecido se as descobertas são aplicáveis a mulheres pós-menopáusicas jovens ou a outros medicamentos TSH.

Activelle contém lactose monohidratada. As doentes com alguma das seguintes doenças hereditárias raras não devem tomar este medicamento: intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

O metabolismo dos estrogénicos e progestagénicos pode aumentar através do uso concomitante de substâncias indutoras dos enzimas metabolizadores de medicamentos, especificamente dos enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenze). O ritonavir e o nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, exibem, por contraste, propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormonas esteróides. Preparações com plantas contendo Erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénicos e progestagénicos.

Clinicamente, um metabolismo aumentado de estrogénicos e progestagénicos pode originar um efeito diminuído e alterações no perfil de hemorragia uterina.

Os medicamentos que inibem a actividade dos enzimas microssómicos hepáticos metabolizadores de fármacos, como por exemplo o cetoconazole, podem aumentar os níveis das substâncias activas de Activelle em circulação.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Activelle não é indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com Activelle, este deve ser suspenso imediatamente.

Os dados da análise de um número limitado de gravidezes expostas indicam efeitos adversos da noretisterona no feto. Em doses mais elevadas do que as normalmente utilizadas em formulações de TSH e OC, foi observada a masculinização de fetos femininos.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos mais relevantes relativos à exposição inadvertida do feto a associações de estrogénio e progestagénio, não indicam existência de efeito teratogénico e fetotóxico.

##### Aleitamento

Activelle não é indicado durante o aleitamento.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O efeito adverso reportado com maior frequência em ensaios clínicos realizados com o Activelle foi a hemorragia vaginal. Foi reportada a ocorrência de hemorragia ou spotting (aparecimento de manchas) em 11% das mulheres no 1º mês, em 15% no 4º mês e em 11% no final do 6º mês. Todos os efeitos adversos observados com uma frequência mais elevada em doentes tratadas com Activelle quando comparados com o placebo e os quais numa avaliação geral são possivelmente relacionados com o tratamento, apresentam-se na tabela abaixo.

| Sistema Órgão<br>Classe                             | Muito<br>frequente<br>≥1/10 | Frequente<br>≥1/100; <1/10                                                                               | Pouco frequente<br>≥1/1000;<br><1/100                                                              | Raro<br>≥1/10000;<1<br>/1000 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Infecções e<br/>infestações</b>                  |                             | Infecção<br>micótica<br>vulvovaginal<br>ver também<br>“Sistema<br>reprodutivo e<br>desordens da<br>mama” |                                                                                                    |                              |
| <b>Doenças do sistema<br/>imunitário</b>            |                             |                                                                                                          | Hipersensibilidade,<br>ver também<br>“Desordens da pele e<br>tecido subcutâneo”                    |                              |
| <b>Doenças do<br/>metabolismo e da<br/>nutrição</b> |                             |                                                                                                          | Retenção de fluídos,<br>ver também<br>“Desordens gerais e<br>condições locais de<br>administração” |                              |
| <b>Perturbações do foro<br/>psiquiátrico</b>        |                             |                                                                                                          | Depressão ou<br>depressão agravada                                                                 |                              |

|                                                                   |                    |                                |                      |  |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|--|
|                                                                   |                    |                                | Nervosismo           |  |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                                 |                    | Cefaleia                       | Enxaqueca            |  |
|                                                                   |                    |                                | Tonturas             |  |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                                  |                    | Dor abdominal                  | Distensão abdominal  |  |
|                                                                   |                    | Náuseas                        | Dispépsia            |  |
| <b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>                |                    |                                | Prurido ou urticária |  |
|                                                                   |                    |                                | Alopécia             |  |
|                                                                   |                    |                                | Acne                 |  |
| <b>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>    |                    | Dor de costas                  | Cãibras nas pernas   |  |
|                                                                   |                    | Dor de pescoço                 |                      |  |
|                                                                   |                    | Dor nas extremidades           |                      |  |
| <b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>                      | Hemorragia vaginal | Espessamento do endométrio     | Dor mamária          |  |
|                                                                   |                    | Infecção micótica vulvovaginal | Desconforto mamário  |  |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> |                    |                                | Edema periférico     |  |

### Cancro da mama

De acordo com as evidências de um elevado número de estudos epidemiológicos e de um ensaio clínico aleatório controlado com placebo, o *Women's Health Initiative* (WHI), o risco total de cancro da mama aumenta com o aumento da duração da utilização da TSH em utilizadoras correntes ou recentes.

Para a TSH com estrogéneo apenas, os riscos relativos estimados (RR) obtidos de uma re-análise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (nos quais > 80% das utilizadoras de TSH eram utilizadoras de estrogéneo apenas) e dos dados do estudo epidemiológico *Million Women* (MWS) são similares a 1,35 (95%CI 1,21 – 1,49) e 1,30 (95%CI 1,21 – 1,40), respectivamente.

No que respeita à TSH combinada de estrogéneo com progestagénio, vários estudos epidemiológicos reportaram a existência de um risco total superior de cancro da mama relativamente à terapêutica com estrogéneos isolados.

O MWS reportou que, quando comparada com não utilizadoras, a utilização de vários tipos de TSH combinada de estrogéneo-progestagénio estava associada a um risco superior de cancro da mama (RR = 2,00, 95%CI: 1,88 – 2,12), relativamente à utilização isolada de estrogéneos (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) ou à utilização de tibolona (RR=1,45; 95%CI 1,25-1,68).

O ensaio clínico WHI reportou um risco estimado de 1,24 (95%CI 1,01 – 1,54) após 5,6 anos de utilização de TSH combinada de estrogéneo e progestagénio (EEC + AMP) em todas as utilizadoras, em comparação com o placebo.

Os riscos absolutos calculados do MWS e do ensaio clínico WHI são apresentados em baixo:

O MWS estimou, de uma incidência média conhecida de cancro da mama em países desenvolvidos, que:

-Para mulheres que não utilizam TSH, é esperado que aproximadamente 32 em cada 1000 venham a ter diagnosticado cancro da mama entre os 50 e os 64 anos de idade.

-Para 1000 utilizadoras que estejam actualmente ou tenham recentemente iniciado terapêutica com TSH, o número de casos adicionais durante o período correspondente será de:

. Para utilizadoras de terapêutica de substituição só com estrogéneo:

-entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de utilização

-entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de utilização

. Para utilizadoras de terapêutica de substituição de estrogéneo associado a progestagéneo:

-entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de utilização

-entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de utilização

O ensaio clínico WHI, estimou que após 5,6 anos de seguimento de mulheres com idades entre 50 e 79 anos podem ocorrer 8 casos adicionais de cancro da mama invasivo, possivelmente devidos a TSH combinada de estrogéneo-progestagéneo (EEC + AMP) por 10,000 mulheres/ano.

De acordo com os cálculos dos dados do ensaio clínico, é estimado que:

-Para 1000 mulheres no grupo placebo:

. Podem ser diagnosticados em 5 anos 16 casos de cancro da mama invasivo.

-Para 1000 mulheres que utilizaram TSH combinada de estrogéneo-progestagéneo (EEC + AMP), o número de casos adicionais estará

. Entre 0 e 9 (melhor estimativa = 4) para 5 anos de utilização

O número de casos adicionais de cancro da mama em mulheres que utilizam TSH é de um modo geral similar em mulheres que iniciaram TSH, independentemente da idade de início da terapêutica (entre as idades de 45-65) (ver secção 4.4).

## Cancro do Endométrio

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia do endométrio e de cancro do endométrio aumenta com o aumento da duração da utilização de estrogéneos sem interrupções. De acordo com dados obtidos em estudos epidemiológicos, a melhor estimativa do risco é para mulheres que não utilizam TSH, aproximadamente 5 em cada 1000, para as quais é esperado ser diagnosticado cancro do endométrio entre os 50 e 65 anos de idade. Dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogéneo, o aumento do risco de cancro do endométrio reportado em utilizadoras de estrogéneo sem interrupções, é superior 2 a 12 vezes quando comparado com as não utilizadoras. A adição de progestagéneo a uma terapêutica de apenas estrogéneo, reduz grandemente este risco aumentado.

## Experiência pós-comercialização

Adicionalmente aos efeitos indesejáveis acima listados, os que a seguir se mencionam, reportados espontaneamente, são considerados como possivelmente relacionados com o tratamento com Activelle.

A taxa de notificação destes efeitos é de muito raro (<1/10000 doentes, anos). A experiência pós comercialização é objecto de poucas notificações no que respeita a efeitos indesejáveis triviais e bem conhecidos. Assim a frequência dos seguintes efeitos indesejáveis é a anteriormente mencionada:

- neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos): Cancro do endométrio

- perturbações do foro psiquiátrico: insónia, diminuição da libido, aumento da libido

- doenças do sistema nervoso: tonturas

- afecções oculares: alterações visuais

- vasculopatias: agravamento da hipertensão

- doenças gastrointestinais: dispepsia, vómitos

- afecções hepatobiliares: disfunção da vesícula, colelitíase, colelitíase agravada, reaparecimento de colelitíase

- afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: seborreia, rash, edema angioneurótico
- doenças dos órgãos genitais e da mama: hiperplasia do endométrio, prurido vulvovaginal
- investigação: diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea

Os seguintes efeitos adversos têm sido reportados na literatura em associação com o tratamento com estrogénio/ progestagénio:

- Neoplasmas benignos e malignos estrogénio-dependentes, por exemplo: cancro do endométrio;
- Tromboembolismo venoso, por exemplo: trombose venosa profunda da perna ou da pélvis e embolismo pulmonar, que é mais frequente em utilizadoras de Terapêutica de Substituição Hormonal do que em não utilizadoras (ver secções 4.3 e 4.4);
- Enfarte do miocárdio e AVC;
- Disfunção da vesícula biliar
- Perturbações da pele e dos tecidos subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- Provável demência (para mais informações, ver secção 4.4).

#### **4.9 Sobredosagem**

Uma sobredosagem poderá manifestar-se por náuseas e vómitos. O tratamento deverá ser sintomático.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica de substituição hormonal.  
Estrogénio em associação com progestagénio, código ATC: G03F A01

Estrogénio e progestagénio para Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) contínua combinada.

Estradiol: a substância activa, o 17 $\beta$ -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Este composto substitui a diminuição da produção de estrogénio nas mulheres menopáusicas e alivia os sintomas da menopausa.

Acetato de noretisterona: Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, os estrogénios isolados aumentam o risco de hiperplasia do endométrio e de cancro. A adição de um progestagénio reduz, mas não elimina completamente, o risco de hiperplasia do endométrio induzido pelos estrogénios em mulheres não hysterectomizadas.

O alívio dos sintomas da menopausa é conseguido durante as primeiras semanas de tratamento. Pela 3ª semana, a diminuição no número médio dos afrontamentos moderados a severos para o grupo de tratamento com 0,5 mg de Estradiol foi estatisticamente significativo ( $p \leq 0,001$ ), quando comparado com o grupo placebo. Esta diminuição permaneceu até a conclusão do estudo na 24ª semana.

Activelle é um medicamento de TSH combinada contínua contendo 17 $\beta$ -estradiol e acetato de noretisterona com o intuito de evitar a hemorragia regular de privação associada à TSH cíclica ou sequencial. No 6º mês de tratamento foi observada amenorreia (inexistência de hemorragia ou spotting) em cerca de 89% das mulheres. Foram observadas hemorragias e/ou spotting (manchas) em 11 a 15% das mulheres durante os primeiros 6 meses de tratamento.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A seguir à administração oral de Activelle 0, o 17 $\beta$ -estradiol na forma micronizada é rapidamente absorvido pelo tracto gastrointestinal. Após sofrer efeito de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 24 pg/ml CV 38%,

após administração de dois comprimidos de Activelle, num intervalo de 5 a 8 horas. O tempo de semi-vida do 17 $\beta$ -estradiol é de cerca de 15 horas. Este circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto que apenas cerca de 1-2% circula livre. O metabolismo do 17 $\beta$ -estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também nos órgãos-alvo, e envolve a formação de metabolitos menos activos ou inactivos, incluindo a estrona, os catecolestrogéneos e vários sulfatos de estrogéneo e glucuronidos. Os estrogéneos conjugados são excretados através da biliar, onde são hidrolizados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e principalmente na urina numa forma biologicamente inactiva.

Após administração oral de um comprimido de Activelle, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona (NET). Sofre efeito de primeira passagem no fígado e em outros órgãos entéricos, atingindo um pico de concentração plasmática de aproximadamente 2,4 ng/ml CV 41% (após administração de dois comprimidos de Activelle) num intervalo de 0.5 a 1.5 horas. O tempo de semi-vida da NET é de cerca de 9-11 horas. A NET circula ligada à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabolitos mais importantes são isómeros de 5 $\alpha$ -dihidro-NET e de tetrahydro-NET, que são excretados principalmente através da urina sob a forma de sulfatos ou conjugados de glucuronido.

A farmacocinética do estradiol não é influenciada pelo acetato de noretisterona.

A farmacocinética nos idosos não foi estudada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A toxicidade aguda do estrogénio é baixa. Devido à grande diferença entre espécies de animais e entre humanos e animais os resultados pré-clínicos têm um valor limitado na previsão de efeitos no homem. Os estudos em animais demonstraram efeitos embrio-letais do estradiol ou valerato de estradiol mesmo em doses baixas; foram observadas má-formações do tracto urogenital e feminização dos machos.

Tais como outros noreisterona progestogénio causa virilização de fetos femininos em ratos e macacos. Em doses elevadas de noreisterona foram observados efeitos embrio-letais.

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade e potencial carcinogénico revelaram não haver danos a nível do humano exceptuando os já discutidos em outras secções do RCM.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada, Amido de milho, Hidroxipropilcelulose, Talco, Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Hipromelose, Triacetina, Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses.

#### **6.4      Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima dos 25°C. Não refrigerar. Manter a embalagem-calendário dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

#### **6.5      Natureza e conteúdo do recipiente**

1x 28 comprimidos ou 3 x 28 comprimidos em embalagens-calendário.

A embalagem-calendário com 28 comprimidos consiste nas 3 seguintes partes:

- A base feita de polipropileno colorido opaco
- A tampa em forma de anel feita de poliestireno transparente
- O disco central feito de poliestireno colorido opaco

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6      Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

### **7.          TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

(Consultar Anexo I – A preencher nacionalmente)

(Nome e Morada)

<(tel)>

<(fax)>

<(e-mail)>

### **8.          NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

(A preencher nacionalmente)

### **9.          DATA DA PRIMEIRA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

(A preencher nacionalmente)

### **10.        DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

(A preencher nacionalmente)

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Activelle e designações associadas (consultar Anexo I) 0,5mg/0,1mg comprimidos revestidos por película  
(Consultar Anexo I – A preencher nacionalmente)

estradiol /acetato de noretisterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém:  
0,5 mg de estradiol (como estradiol hemi-hidrato),  
0,1 mg de acetato de noretisterona

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Activelle contém lactose mono-hidratada. Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
1x28 comprimidos revestidos  
3x28 comprimidos revestidos

(A preencher nacionalmente)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C

Não refrigerar

Manter a embalagem-calendário dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Consultar Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

(A ser completado nacionalmente)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

(A ser completado nacionalmente) Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

(A ser completado nacionalmente)

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Activelle 0,5mg/0.1mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

{embalagem calendário}

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Activelle e designações associadas (consultar Anexo I) 0,5mg/0,1mg comprimidos revestidos por película  
(Consultar Anexo I – A preencher nacionalmente)

estradiol /acetato de noretisterona

Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

28 comprimidos revestidos por película

**6. OUTRAS**

**7. FABRICANTE**

Novo Nordisk A/S

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Activelle e designações associadas (consultar Anexo I) 0,5 mg/0,1 mg comprimidos revestidos por película**  
**[Consultar Anexo I – A ser completado nacionalmente]**

**Estradiol / Acetato de Noretisterona**

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste Folheto:**

1. O que é Activelle e para que é utilizado
2. Antes de tomar Activelle
3. Como tomar Activelle
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Activelle
6. Outras informações

### **1. O QUE É ACTIVELLE E PARA QUE É UTILIZADO**

Activelle pertence a um grupo de medicamentos de terapêutica de substituição hormonal (TSH), chamada TSH contínua combinada que são tomados todos os dias sem interrupções.

Activelle está indicado no alívio de sintomas desagradáveis como afrontamentos, suores nocturnos e secura vaginal, os quais ocorrem quando há um declínio dos níveis de estrogénio e a menstruação cessa (menopausa)

Activelle é prescrito para mulheres que não tenham removido o útero e cuja menstruação tenha cessado há mais de um ano.

A experiência de tratamento com Activelle de mulheres com idades superiores a 65 anos é limitada.

### **2. ANTES DE TOMAR ACTIVELLE**

**Não tome Activelle**

Se alguma das seguintes condições se aplica a si, **fale com o seu médico**. Não inicie a toma de Activelle:

Se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao estradiol, acetato de noretisterona ou a qualquer outro componente de Activelle (listados na secção 6 “Outras informações”)

Se tem, ou suspeita que tem, ou teve **cancro da mama**

Se tem **cancro da mucosa uterina** (endométrio), ou se suspeita de um cancro dependente de estrogénio

Se sofre de **hemorragia vaginal**, que não tenha sido diagnosticada pelo seu médico

Se sofre de **hiperplasia do endométrio** (crescimento excessivo da mucosa do uterina) e não está a ser tratada

Se tem um **coágulo sanguíneo** (como uma trombose venosa profunda ou um embolismo pulmonar) ou teve um coágulo sanguíneo sem causa aparente, por ex. relacionado com uma cirurgia ou gravidez

Se teve recentemente um **ataque cardíaco, enfarte** ou tem **angina**

Se tem ou teve **problemas de fígado** em que as suas análises ao fígado não voltaram ao normal

Se tem **porfiria** (doença metabólica que altera a produção do pigmento do sangue)

### **Tome especial cuidado com Activelle**

**Diga ao seu médico** se tem (ou já teve) alguma das seguintes doenças, pois este pode querer seguir o seu tratamento com mais atenção. Estas doenças podem, em casos raros, reaparecer ou agravarem-se durante o tratamento com Activelle:

Se sofre de **doenças que afectem a mucosa uterina**, incluindo fibroses (mioma – tumor benigno), endometriose (presença de tecido uterino fora do útero) ou se sofreu de hiperplasia do endométrio (crescimento excessivo da mucosa uterina)

Se tem historial de coágulos sanguíneos (trombose) ou tem factores de risco para a formação de coágulos sanguíneos (estes factores de risco e sintomas de um coágulo sanguíneo estão listados na secção 4. “*Outros efeitos secundários da TSH combinada*” )

Se tem alguém na sua **família próxima que teve cancro da mama**, ou outros cancros relacionados com o estrogénio (cancro do endométrio)

Se sofre de **pressão arterial elevada**

Se tem uma **doença do fígado** tal como um adenoma hepático (um tumor benigno)

Se tem uma **doença renal ou cardíaca**

Se sofre de **diabetes ou de pedras na vesícula biliar**

Se sofre de **epilepsia ou de asma**

Se tem **enxaquecas ou dores de cabeça graves**

Se sofre de **lúpus eritematoso sistémico (LES – doença autoimune de colagénio, que pode afectar muitos sistemas de órgãos)**

Se tem os **níveis de gordura no sangue elevados** (hipertrigliceridémia)

Se sofre de **otosclerose** (perda de audição por vezes associada à gravidez)

### **Consultas Médicas de Rotina**

Antes de começar a tomar Activelle, o seu médico irá informá-la sobre os riscos e benefícios do tratamento (ver também a secção 4. “*Outros efeitos secundários da TSH combinada*”). Antes de iniciar o seu tratamento e regularmente durante o seu tratamento, o seu médico irá avaliar se o Activelle é o tratamento indicado para si.

O seu médico irá dizer-lhe com que periodicidade deverá ir a consultas de rotina, tendo em conta o seu estado geral de saúde.

Se tem algum parente próximo (mãe, irmã, avó materna ou paterna), que tenha sofrido de uma doença grave, por ex. coágulos sanguíneos ou cancro da mama, poderá ter um risco aumentado. Deste modo, deverá informar sempre o seu médico sobre qualquer parente próximo que sofra de uma doença grave e deverá também informá-lo sobre quaisquer alterações que possa sentir na mama.

Adicionalmente às consultas médicas periódicas com o seu médico, assegure-se que:

- **Examina regularmente as suas mamas** verificando a existência de quaisquer alterações, tais como covas ou depressões na pele, alterações no mamilo, ou quaisquer nódulos que possa ver ou sentir.
- Efectue regularmente **mamografias e citologia cervical**.

Se **necessitar de efectuar uma análise ao sangue**, diga ao seu médico que está a tomar Activelle pois o estrogénio pode afectar os resultados de determinados testes laboratoriais.

Se **vai ser submetida a uma cirurgia**, fale com o seu médico. Pode necessitar de parar de tomar estes comprimidos 4 ou 6 semanas antes da operação, para reduzir o risco da formação de um coágulo sanguíneo. O seu médico irá dizer-lhe quando poderá re-iniciar o tratamento.

### **Parar de tomar Activelle**

Se sentir alguma das situações mencionadas abaixo, pare de tomar Activelle, e contacte o seu médico imediatamente:

Se tiver uma **dor de cabeça do tipo enxaqueca** pela primeira vez

Se desenvolver uma **coloração amarela da pele e olhos** (icterícia) ou outros problemas do fígado

Se a sua **pressão arterial aumentar** enquanto estiver a tomar Activelle

Se ficar **grávida**

Se **tiver alguma das doenças** listadas na secção 2. “*Não tome Activelle*”

### **Tomar Activelle com outros medicamentos**

Alguns medicamentos podem reduzir o efeito de Activelle:

Medicamentos utilizados para a **epilepsia** (tais como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina)

Medicamentos utilizados na **tuberculose** (tais como rifampicina e rifabutina)

Medicamentos utilizados nas **infecções por VIH** (tais como nevirapina, efavirenze, ritonavir e nelfinavir)

Produtos fitoterapêuticos contendo **Erva de S. João** (*Hypericum perforatum*)

Outros medicamentos podem aumentar o efeito de Activelle:

Medicamentos que contenham **cetoconazole** (um fungicida).

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, medicamentos à base de plantas ou outros produtos naturais.

### **Tomar Activelle com alimentos e bebidas**

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e bebidas.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não tome Activelle se estiver grávida ou a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Activelle não afecta a utilização de máquinas e a capacidade de conduzir em segurança.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Activelle**

Activelle contém lactose. Se lhe foi dito pelo seu médico que sofre de uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar Activelle.

## **3. COMO TOMAR ACTIVELLE**

Tomar Activelle sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Tome um comprimido por dia, à mesma hora em cada dia.**

Tome o comprimido com um copo com água.

**Tome o comprimido todos os dias sem interrupções.** Após ter tomado os 28 comprimidos de uma embalagem-calendário, o tratamento é continuado com a embalagem calendário seguinte.

Para instruções de como utilizar a embalagem calendário, consulte as “INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR” no final do folheto informativo.

Pode **começar o tratamento com Activelle** em qualquer dia que lhe seja conveniente. No entanto, se está a efectuar uma mudança de outro medicamento de TSH com o qual tem hemorragias mensais, deve iniciar o tratamento logo após a hemorragia ter cessado.

O seu médico deverá ter como objectivo prescrever a dose eficaz mais baixa que proporcione o alívio dos seus sintomas, durante o menor tempo possível. Fale com o seu médico se os seus sintomas não melhorarem após 3 meses de tratamento.

#### **Se tomar mais Activelle do que deveria**

Se tomar mais comprimidos de Activelle do que deveria ou se, por exemplo, uma criança tomar Activelle acidentalmente, contacte o seu médico ou um hospital para aconselhamento e noção do risco. Uma sobredosagem de Activelle pode provocar-lhe náuseas ou vômitos

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Activelle**

Se se esqueceu de tomar um comprimido num dia à hora habitual, tome-o dentro das próximas 12 horas. Se tiverem passado mais de 12 horas, reinicie o tratamento no dia seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose individual que se esqueceu de tomar.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de hemorragia uterina ou spotting (pequenas manchas de sangue) caso ainda tenha o seu útero.

#### **Se parar de tomar Activelle**

Se deseja parar de tomar Activelle, por favor fale primeiro com o seu médico. O seu médico irá explicar-lhe os efeitos da interrupção do tratamento e discutir consigo outras possibilidades.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Activelle pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

#### **Hemorragias com Activelle**

Activelle não irá causar uma hemorragia mensal regular. No entanto, muitas mulheres podem ter uma ligeira hemorragia vaginal ou spotting (pequenas manchas de sangue) logo que iniciarem a toma dos comprimidos.

Se tiver uma hemorragia uterina ou spotting (pequenas manchas de sangue), tal não será motivo para se preocupar, especialmente durante os primeiros meses após iniciar a TSH.

Mas contacte o seu médico logo que possível:

Se a hemorragia continuar durante alguns meses após o início do tratamento

Se a hemorragia começar após já ter iniciado a TSH à algum tempo

Se a hemorragia continuar após ter parado a TSH

O seu médico poderá perguntar-lhe sobre hemorragias vaginais com Activelle nas suas consultas regulares de rotina. Poderá considerar útil tomar nota de qualquer hemorragia que tenha ocorrido.

A frequência dos efeitos secundários possíveis é listada abaixo usando a seguinte convenção

Efeitos muito frequentes (afectam mais do que 1 em cada 10 mulheres)

Efeitos frequentes (afectam entre 1 e 10 em cada 100 mulheres)

Efeitos pouco frequentes (afectam entre 1 e 10 em cada 1000 mulheres)

Efeitos raros (afectam entre 1 e 10 em cada 10000 mulheres)

Efeitos muito raros (afectam menos do que 1 em cada 10000 mulheres)

Desconhecidos (não pode ser claculado a partir dos dados disponíveis)

### **Efeitos muito frequentes**

Hemorragia vaginal

### **Efeitos frequentes**

Infecção fúngica genital ou inflamação vaginal

Crescimento excessivo da mucosa do útero (hiperplasia do endométrio)

Enjoo

Dores abdominais (estômago)

Dores nas costas ou pescoço

Dores nos braços ou pernas

Dor de cabeça

### **Efeitos pouco frequentes**

Reacção alérgica (hipersensibilidade)

Depressão – nova ou agravamento

Nervosismo

Tonturas

Enxaqueca (ver secção 2. “**Parar de tomar Activelle**”)

Dor ou desconforto mamário

Distensão ou desconforto abdominal (estômago)

Aumento de peso causado por retenção de fluidos

Inchaço dos braços e pernas (edema periférico)

Cãibras nas pernas

Azia (dispépia)

Acne

Perda de cabelo

Comichão ou urticária

### **Outros efeitos secundários da TSH combinada**

Os seguintes efeitos secundários foram reportados após tomar produtos com estrogéneo/progestagéneo.

### **Crescimento excessivo da mucosa uterina (hiperplasia do endométrio) e cancro do endométrio**

Em mulheres com útero intacto está aumentado o risco de crescimento excessivo da mucosa uterina (hiperplasia do endométrio). O tratamento com estrogéneos isolados durante longos períodos de tempo aumenta o risco de cancro da mucosa uterina (cancro do endométrio). A adição de um progestagéneo, que o Activelle contém, reduz grandemente este risco aumentado.

### **Cancro da mama**

Todas as mulheres estão em risco de desenvolverem cancro da mama quer tomem ou não TSH. Existe um pequeno aumento do risco em mulheres que tenham utilizado TSH durante mais de 5 anos quando comparado com mulheres, da mesma idade, que nunca tenham utilizado TSH. Este risco aumenta com o aumento da duração da toma de TSH, mas regressa ao normal dentro de uns anos (no máximo cinco) após ter parado a TSH. O risco parece ser superior para mulheres que tenham utilizado estrogéneos em combinação com progestagéneos quando comparado com mulheres que tenham utilizado estrogéneos isolados.

De modo a poder detectar um tumor da mama o mais cedo possível, é importante verificar regularmente as suas mamas relativamente a quaisquer alterações e comunicá-las ao seu médico. Além disto, efectue também consultas de saúde de rotina, incluindo mamografias. Se está ansiosa relativamente ao risco de cancro da mama, deverá falar com o seu médico sobre os riscos e benefícios da TSH.

### **Coágulos sanguíneos nas veias profundas**

Todas as mulheres estão em risco de formarem um coágulo sanguíneo quer tomem ou não TSH.

A TSH pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos nas veias em cerca de 2 a 3 vezes, especialmente no primeiro ano de tratamento. Nem sempre estes coágulos sanguíneos são considerados sérios, mas podem necessitar de tratamento.

Tem maiores probabilidades de formar um coágulo sanguíneo:

Se é obesa

Se já teve anteriormente um coágulo sanguíneo ou teve algum problema de coagulação que necessitasse de tratamento com um medicamento como a varfarina.

Se alguma pessoa da sua família mais próxima teve coágulos sanguíneos

Se teve um aborto

Se estiver acamado durante um longo período de tempo, por cirurgia, lesão ou doença

Se sofrer de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES – **uma doença auto-imune que pode afectar vários sistema de órgãos**)

**Pode apresentar risco de ter coágulo sanguíneo** se apresentar:

Inchaço doloroso da perna

Dor no peito repentina

Dificuldade em respirar

**Procure imediatamente ajuda médica.** Pare de tomar a TSH até o seu médico confirmar que pode reiniciar o tratamento.

### **Doença coronária**

Se já sofreu de angina ou teve um ataque cardíaco, deverá falar com o seu médico sobre os riscos e benefícios da TSH.

Não existem provas de efeitos benéficos nos riscos de doença cardiovascular na menopausa com a TSH.

Resultados de dois estudos clínicos mostraram que as mulheres que utilizavam outro tipo de combinação de estrogénio/progestagénio, do que a do Activelle, tinham um risco ligeiramente aumentado de doença cardiovascular durante o primeiro ano de utilização.

Para outros produtos de TSH existem apenas dados muito limitados de ensaios clínicos que analisaram os efeitos no risco de doença cardiovascular.

### **Acidente Vascular Cerebral (AVC)**

Pode haver um risco ligeiramente superior em ter um AVC caso esteja a tomar TSH.

Outros factores que também podem aumentar o risco de ocorrência de um AVC são:

Envelhecimento

Pressão arterial elevada

Fumar

Excesso de álcool

Ritmo cardíaco irregular

Se sentir:

Inexplicáveis dores de cabeça do tipo enxaqueca, com ou sem distúrbio da visão.

**Consulte um médico logo que possível.** Pare de tomar a TSH até o seu médico confirmar que pode reiniciar o tratamento.

### **Cancro do ovário**

Existem algumas evidências provenientes de estudos clínicos sugerindo que mulheres que utilizam TSH com apenas estrogénio há mais de 5 anos e que tenham removido o seu útero, possuem um risco superior de desenvolver cancro do ovário. Ainda não é conhecido se outros tipos de TSH aumentam este risco da mesma maneira.

**Demência**

Não existe evidência que a TSH melhore o processo de memória, aprendizagem e decisão (função cognitiva). A partir de um ensaio clínico existe alguma evidência de um risco aumentado de demência em mulheres com idade superior a 65 anos, que estavam a utilizar uma combinação de estrogéneo/progestagéneo diferente da do Activelle. Não é conhecido se esta evidência também se aplica a mulheres com idade inferior a 65 anos quando iniciaram o tratamento ou a mulheres que estejam a tomar outros medicamentos de TSH.

**Doença da vesícula biliar**

Foi reportada doença da vesícula biliar após o tratamento com estrogéneo/progestagéneo.

**Efeitos na pele**

Manchas castanhas na face, vermelhidão cutânea incluindo inflamação das mãos ou das pernas (eritema multiforme), rosácea ou hematoma difuso.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**5. COMO CONSERVAR ACTIVELLE**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Activelle após o prazo de validade impresso na embalagem-calendário e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Não refrigerar.

Manter a embalagem-calendário dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

**6. OUTRAS INFORMAÇÕES****Qual a composição de Activelle**

- As substâncias activas são o estradiol e o acetato de noretisterona. Cada comprimido contém 0,5 mg de estradiol (sob a forma de hemidrato) e 0,1 mg de acetato de noretisterona.
- Os outros componentes são: lactose mono-hidratada, amido de milho, hidroxipropilcelulose, talco, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina e talco.

**Qual o aspecto de Activelle e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos são brancos, redondos com diâmetro de 6 mm. Os comprimidos são impressos com NOVO 291 num dos lados e com o logótipo da Novo Nordisk no outro.

Tamanhos das embalagens:

28 comprimidos revestidos por película

3 x 28 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Consultar Anexo I – A preencher nacionalmente]

{Nome e Morada}

<(tel)>

<(fax)>

<(e-mail)>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Austria - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten  
Belgica - 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  
Filândia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.  
França - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé  
Alemanha - Noviana  
Hungria - Noviana filmtabletta  
Islândia - 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  
Latvia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes  
Lituânia - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės  
Luxemburgo - Activelle minor comprimés pelliculés  
Holanda - Activelle filmomhulde tabletten  
Noruega - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert  
Portugal – Activelle 0,5mg/0,1 mg Comprimidos revestidos por película  
Romenia – Noviana comprimate filmate  
Eslovénia - Noviana™ filmsko obložene tablete  
Eslováquia - Noviana filmom obalené tablety  
Espanha - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película  
Suécia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter  
Reino Unido - Noviana film-coated tablets

(Consultar Anexo I – A preencher nacionalmente)

**Este folheto foi aprovado pela última vez em:**

## INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

### Instruções para utilização da embalagem-calendário

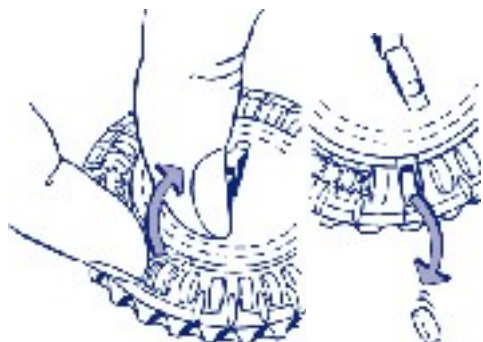
#### **1. Marque o primeiro dia**

Gire o disco central de modo a seleccionar o dia da semana correspondente à pequena aba de plástico.



## **2. Como retirar o primeiro comprimido**

Quebre a aba de plástico e retire o primeiro comprimido.



## **3. Diariamente**

No dia seguinte, gire simplesmente o disco transparente exterior um espaço, no sentido dos ponteiros do relógio, conforme indicado pela seta. Retire o comprimido seguinte. Lembre-se de tomar apenas um comprimido por dia.

*O disco transparente apenas pode girar após retirar o comprimido que se encontra na abertura.*

