

**ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,  
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI , SOLICITANȚII / DEȚINĂTORUL  
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Austria	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Belgia		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgia	Activele minor comprimés pelliculés	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Republica Cehă		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana potahované tablety	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activele <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Estonia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activele	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activele 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Franța		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Franța	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Germania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana filmtabletta	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Islanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activelle Tablets	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Italia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Letonia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Lituania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
		Danemarca				
Luxemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgia	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Olanda		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Olanda	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danemarca	Activelle	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
România		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana comprimate filmate	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacă		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Spania		Novo Nordisk A/S	Activelle 0,5 mg/ 0,1	Estradiol (sub formă de estradiol	comprimate filmate	orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
		Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca	mg comprimidos recubiertos de película	hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg		
Suedia	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemarca		Activelle	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Marea Britanie	Noviana film-coated tablets	Estradiol (sub formă de estradiol hemihidrat) 0.5 mg + Acetat de noretisteronă 0.1 mg	comprimate filmate	orală

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PREZENTATE DE CĂTRE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU ACTIVELE ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg este un produs de terapie de substituție hormonală (HRT) combinată continuă și conține 0,5 mg estradiol (E2) și 0,1 mg noretisteron acetat (NETA). Este destinat femeilor aflate în postmenopauză cu uterul intact, administrându-se o dată pe zi. Este un produs cu o concentrație mai mică și cu un raport mai scăzut de estrogen/progestogen decât produsul Activelle aprobat în prezent, care conține 1 mg E2 și 0,5 mg NETA.

Procedura de sesizare conform articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a fost comunicată Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) la data de 3 martie 2008, deoarece Germania și Franța nu au considerat cererea acceptabilă. Amândouă au considerat siguranța endometrială a Activelle 0,5 mg/0,1 mg ca fiind insuficient demonstrată conform recomandărilor CHMP pentru produsele de terapie de substituție hormonală (HRT) (EMEA/CHMP/021/97 rev 1). La 19 martie 2008, a fost finalizată o listă cu întrebări subliniind problemele de discutat în timpul aceste proceduri. Cele două probleme discutate au fost următoarele:

#### Siguranța endometrială

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a fost rugat să demonstreze siguranța endometrială a Activelle 0,5 mg/0,1 mg din următoarele motive:

- Datele privind siguranța endometrială nu sunt în concordanță cu recomandările europene privind investigarea clinică a produselor medicamentoase pentru terapia de substituție hormonală a simptomelor determinate de deficitul de estrogen la femeile în postmenopauză (EMEA/CHMP/021/97 rev1).
- Datele privind siguranța endometrială au fost extrapolate de la o altă combinație ce conține 1,0 mg estradiol și 0,1 mg noretisteron acetat (NETA). În acest studiu, limita superioară a intervalului de încredere bilateral de 95% al incidenței hiperplaziei endometriale a fost mai mare decât limita superioară de 2%, și astfel nu poate fi considerată acceptabilă.
- Siguranța endometrială a combinației de estrogen cu progestogen pentru noul raport de 0,5 mg/0,1 mg nu poate fi extrapolată din doza de Activelle deja autorizată, care conține 1 mg estradiol și 0,5 mg NETA. Pentru doza de Activelle deja autorizată, raportul dintre NETA și E2 este de 1:2, în timp ce acest raport este de 1:5 pentru noua concentrație de Activelle.

#### Rezumatul avizului CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg este un produs de terapie de substituție hormonală (HRT) combinată continuă ce conține jumătate din doza de estradiol (E2) și o cincime din doza de noretisteron acetat (NETA) care există în combinația fixă cunoscută de Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Aceasta înseamnă că dozele de E2 și NETA sunt reduse cu 50% și respectiv 80%. Prin urmare, acest produs nou conține un progestogen cunoscut într-o doză mai mică decât doza cunoscută introdusă pe piață, precum și un nou raport estrogen/progestogen (1:5 în loc de 1:2).

Conform recomandărilor privind investigarea clinică a produselor medicamentoase pentru terapia de substituție hormonală a simptomelor determinate de deficitul de estrogen la femeile în postmenopauză (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1) siguranța endometrială trebuie demonstrată clar înainte de aprobare. Se afirmă că „pentru o nouă combinație de estrogen/progestogen (de exemplu o nouă schemă de tratament sau o nouă concentrație) sau pentru un nou progestogen într-o combinație fixă, sunt solicitate date despre endometru, excepție făcând un progestogen cunoscut, cu aceeași cale de administrare și aceeași doză de progestogen ca în combinația fixă cunoscută cu estrogen, unde datele privind siguranța endometrială pot fi extrapolate de la combinația fixă, dacă expunerea la estrogen este similară sau mai mică”.

În conformitate cu această recomandare, solicitantul a furnizat date dintr-un studiu clinic (KLIM/PD/7/SUA) care a studiat siguranța endometrială a combinației de E2 1 mg și NETA 0,1 mg. Totuși, unii membri ai CHMP au observat că acest studiu nu a reușit să demonstreze siguranța endometrială a combinației de E2 1 mg și NETA 0,1 mg, deoarece limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru frecvența observată a hiperplaziei endometriale a fost de 2,90%, depășind astfel limita acceptată de 2%.

- Datele cumulate din câteva combinații recent autorizate în Europa, secvențiale și continue ale terapiei de substituție hormonală cu estrogen/progestin arată că incidența hiperplaziei sau a unor efecte adverse endometriale mult mai severe a fost de aproximativ 0,26% în timpul primului an de tratament, aceasta fiind mult sub incidența de 0,8% a hiperplaziei observate în studiul KLIM/PD/7/SUA. O nouă combinație nu ar trebui să inducă o frecvență mai mare a hiperplaziei în comparație cu combinațiile autorizate recent.
- Proporția proliferărilor endometriale (71%) a fost mai mare, pe de altă parte proporția atrofiilor endometriale a fost mai scăzută (19%) decât s-a așteptat pentru o combinație continuă. În plus, una din probele endometriale de la o femeie care a primit combinația E2 1 mg/NETA 0,1 mg a fost evaluată drept o stare de „proliferare dezorganizată”. Conform recomandărilor europene, biopsiile endometriale ar trebui clasificate, conform criteriilor standardizate în clase generale de atrofie, proliferare, aspect secretor, hiperplazie fără atipii, hiperplazie cu atipii, cancer și altele. Clasa „proliferării dezorganizate” utilizată în studiul KLIM/PD/7/SUA nu este bine definită și nu este recunoscută în mod obișnuit. Corespunde endometrului anormal, iar diferența dintre aceasta și hiperplazie nu este suficient de clară.
- Pentru calculul ratei de incidență a hiperplaziei endometriale și a intervalului de încredere de 95%, în cazul în care țesutul obținut prin biopsie este insuficient și grosimea endometrului este  $\geq 5$  mm, biopsia ar trebui repetată sau pacientul exclus din calcul. În acest studiu, 7 probe nu au avut țesut suficient, iar grosimea endometrului a fost  $> 4$  mm (limita grosimii endometrului fiind de 4 mm). În consecință, aceste 7 probe ar fi trebuit excluse din calculele finale.

Luând în considerare toate cele menționate anterior, unii membri ai CHMP au considerat că siguranța endometrială a Activelle 0,5 mg/0,1 mg nu a putut fi susținută prin studiul KLIM/PD/7/SUA.

Totuși, majoritatea membrilor CHMP au susținut modul de abordare al solicitantului/titularului autorizației de introducere pe piață și anume acela de a oferi o alternativă în doză mică de terapie de substituție hormonală combinată continuă. Dat fiind faptul că există studii care demonstrează efectele negative ale terapiei de substituție hormonală combinate privind riscul cancerului de sân și complicațiilor cardiovasculare, recomandarea generală pentru terapia de substituție hormonală este de a fi utilizată doar în tratamentul femeilor cu simptome severe, care afectează în mod negativ calitatea vieții.

Majoritatea membrilor CHMP au considerat că solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a justificat în mod adecvat de ce nu a fost efectuat un studiu pe baza biopsiilor endometriale care să utilizeze dozele exacte, spre deosebire de Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Bazându-se pe alte câteva studii cu doze variate de 1) estrogeni necombinați ,2) combinații secvențiale de estrogen-progestogen și 3) combinații continue de estrogen-progestogen, CHMP a considerat a fi rezonabilă și acceptabilă științific extrapolarea faptului că această doză scăzută de combinație continuă de estrogen-progestogen va duce la o rată mult mai mică a hiperplaziei endometriale decât în cazul combinației care conține de două ori doza de estrogen.

Într-o examinare sistematică a 30 de studii controlate randomizat, atunci când dozele necombinate moderate sau crescute de terapie estrogenică au fost comparate cu un placebo, s-a observat o creștere semnificativă a ratelor de hiperplazie endometrială cu creșterea ratelor proporțional cu prelungirea duratei tratamentului (*Lethaby et al. database of systematic reviews 2004;3*). În această examinare, adăugarea progestogenului ca terapie continuă a fost mai eficace decât terapia secvențială în scăderea riscului de hiperplazie endometrială datorită prelungirii duratei de tratament. Au existat dovezi legate de o incidență mai mare a hiperplaziei atunci când progestogenul a fost administrat din trei în trei luni,



comparativ cu administrarea progestogenului secvențial în fiecare lună. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește rata hiperplaziei endometriale pentru combinațiile continue de estrogen-progestogen în comparație cu un placebo după 12 și 24 de luni. Această examinare sistematică susține așadar faptul că un regim combinat continuu cu doze mici, ca cel cu Activelle 0,5 mg/0,1 mg poate oferi o protecție endometrială suficientă.

#### Date suplimentare privind efectele asupra hiperplaziei endometriale a produselor combinate continue cu estrogen-progestogen.

Solicitantul a fost rugat să furnizeze toate datele suplimentare, din studii clinice și observaționale, care să fie relevante în ceea ce privește efectele produselor combinate continue cu estrogen-progestogen asupra hiperplaziei endometriale sau cancerului endometrial.

#### Rezumatul avizului CHMP

CHMP a constatat că solicitantul a furnizat următoarele argumente pentru a susține siguranța endometrială a Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. efectul proliferativ al estrogenilor necombinați pe endometru este dependent de doză,
- b. acest efect proliferativ al estrogenilor necombinați este dependent de timp, în special pentru dozele mari de estrogen,
- c. terapia combinată continuă pe o perioadă lungă de timp oferă o protecție mai mare decât terapia secvențială în prevenirea hiperplaziei sau carcinomului endometrial.

#### **a. Dependența de doză a efectului proliferativ al estrogenilor necombinați**

Dependența de doză a efectului proliferativ al estrogenilor necombinați pe endometru a fost susținută de date din studiul KLIM/PD/11/SUA pentru E2 (0,5 mg și 1 mg) și din Pickar et al pentru estrogenii conjugați cabalini (CEE, de la 0,3 la 0,625 mg).

- Studiul KLIM/PD/11/SUA.

Acest studiu s-a concentrat pe prevenirea osteoporozei, dar s-a evaluat și siguranța endometrială a E2 0,5 mg sau 1 mg necombinat timp de 2 ani. Trebuie notat faptul că dimensiunea lotului de studiu a fost foarte mică (între 22 și 29 de femei) și nu se precizează niciun interval de încredere de 95% pentru incidența hiperplaziei. Se poate observa, de asemenea, că monitorizarea grosimii endometrului prin ecografia pelvină a arătat o creștere semnificativă chiar și la 0,5 mg E2, lucru care nu a fost raportat în grupul placebo. Astfel, în ciuda creșterii incidenței hiperplaziei legate de doză, datele pot fi considerate insuficiente pentru a trage concluzii definitive legate de siguranța endometrială a E2 0,5 mg.

- Pickar J.H. et al.:

Obiectivul acestui studiu a fost să determine siguranța endometrială de-a lungul a doi ani de tratament cu doze mici de CEE (0,3, 0,45 și 0,625 mg). Datele sugerează o relație doză-răspuns între CEE necombinat și riscul de hiperplazie. În ceea ce privește studiul KLIM/PD/11/SUA, mărirea loturilor poate fi considerată prea mică pentru a trage concluzii definitive în ceea ce privește siguranța endometrială.

În concluzie, CHMP a fost de acord că efectul proliferativ al unui estrogen necombinat pe endometru este dependent de doza estrogenilor. Totuși, unii membrii CHMP au considerat că dacă incidența observată a hiperplaziei pentru noile doze de E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg ar fi mai mică decât cea observată pentru combinația E2 1 mg/NETA 0,1 mg, nu se poate demonstra în mod clar că va fi în limita acceptabilă a recomandărilor europene.

## **b. Dependența de timp a efectului proliferativ al estrogenilor necombinați**

Este bine stabilit faptul că utilizarea estrogenilor necombinați la femeile cu un uter intact este asociată cu o creștere graduală a incidenței hiperplaziei în legătură cu durata tratamentului. Totuși, membrii CHMP au considerat că datele furnizate sunt insuficiente pentru a susține că acest lucru nu poate apărea și în cazul preparatului cu 0,5 mg E2. Mărimea lotului din studiul KLIMP/PD/11/SUA poate fi considerată prea mică pentru a trage concluzii definitive legate de siguranța endometrială a E2 0,5 mg, chiar și pentru un tratament de 2 ani. În Pickar J.H. et al, relația dintre durata tratamentului și incidența hiperplaziei a fost, de asemenea, observată și la doze mici de 0,3 mg CEE.

## **c. Terapia combinată continuă comparativ cu terapia secvențială în prevenirea hiperplaziei sau carcinomului endometrial**

Studiul Cochrane (Lethaby et al 2004) și analiza datelor observaționale disponibile (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) sugerează că adăugarea progestogenului pentru cel puțin 12 zile pe ciclu de tratament reduce, dar nu poate elimina complet incidența ridicată de cancer endometrial determinat de estrogenii necombinați și că terapia de substituție hormonală combinată continuă nu crește riscul de cancer endometrial. Totuși, CHMP a observat că dozele studiate nu au inclus E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Singurul studiu care a evaluat doza de 0,1 mg NETA a fost studiul KLIM/PD/7/SUA al societății Novo Nordisk, care a fost considerat de unii membri CHMP ca fiind neconcludent. Așadar, datele despre dozele mari de NETA sau de alți progestogeni nu pot fi extrapolate pentru dozele de NETA de 0,1 mg.

Luând în considerare cele menționate anterior, majoritatea membrilor CHMP au considerat că datele prezentate demonstrează importanța tipurilor de regimuri estrogen-progestogen în asocierea lor cu riscul de cancer endometrial. Aceste date, împreună cu date despre efectele pe hiperplazia endometrială, susțin în mod convingător prezumția că un regim continuu combinat protejează endometrul atât de hiperplazie, cât și de neoplasm, un efect protector care pare a fi atât relativ, cât și absolut (de exemplu conferă un risc mai mic decât femeilor netratate) și care pare să crească o dată cu durata administrării. Această observație este, de asemenea, compatibilă cu efectele farmacodinamice cunoscute ale adăugării de progestogeni la nivelul endometrului, de exemplu fenomenul de diminuare a numărului de receptori de estrogen (ER) și atrofia endometrului. Pe baza acestor date, majoritatea membrilor CHMP au considerat că Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA este sigur în ceea ce privește riscul de hiperplazie și de neoplasm de endometru, oferind astfel o alternativă de hormoni de substituție necesari în doze mici și cu un raport beneficiu-risc pozitiv.

## **MOTIVE**

Întrucât:

- siguranța endometrială a produsului Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA este susținută în mod suficient de datele prezentate.
- la nivelul hiperplaziei endometriale, studiul produsului cu 1 mg estradiol/0,1 mg NETA arată un efect protector adecvat, deși având o limită superioară a intervalului de încredere legat de rata de hiperplazie care depășește recomandările din ghiduri.
- riscul hiperplaziei pentru Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA este mai mic decât al produsului cu 1 mg estradiol/0,1 mg NETA, conținând o jumătate din doză, în comparație cu produsele de terapie de substituție hormonală disponibile pe piață.
- adăugarea de progestogen pentru 12 zile pe lună ca tratament ciclic este considerată a fi suficientă pentru protejarea endometrului față de un risc excesiv de hiperplazie (și în cele din urmă cancer endometrial), iar perioadele mai lungi și o combinație continuă vor determina efecte crescute de protecție.

CHMP a recomandat acordarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață pentru Activelle și denumirile asociate (a se vedea Anexa I) pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

**ANEXA III**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,  
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Activelle și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg/0,1 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține:

Estradiol 0,5 mg (sub formă de estradiol hemihidrat) și acetat de noretisteronă 0,1 mg.

Excipienți: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 37,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 6 mm, marcate cu „NOVO 291” pe o față și cu „APIS” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Terapie hormonală de substituție (THS) pentru simptomele determinate de deficitul estrogenic la femeile la care s-a instalat menopauza de peste un an.

Experiența privind tratarea femeilor în vârstă de peste 65 de ani este limitată.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Activelle este un medicament combinat utilizat în terapia hormonală de substituție continuă, la femeile cu uter intact. Se administrează pe cale orală, în doză de un comprimat pe zi, fără întreruperi, de preferat la aceeași oră a zilei.

Pentru începerea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauză trebuie utilizată cea mai mică doză eficace (vezi pct. 4.4) pentru cea mai scurtă perioadă de timp.

Trecerea la o combinație de doze mai mari, de exemplu la comprimate de Activelle 1 mg/0,5 mg, poate fi avută în vedere dacă după 3 luni de tratament nu se obține o ameliorare satisfăcătoare a simptomatologiei.

La femeile cu amenoree și care nu urmează tratament hormonal de substituție sau la femeile la care se face trecerea de la un alt medicament pentru THS combinată continuă, tratamentul cu Activelle poate fi început în oricare zi a lunii. La femeile care au urmat anterior un tratament hormonal de substituție secvențial, tratamentul trebuie început imediat după încetarea sângerării de întrerupere.

Dacă pacienta a uitat să ia un comprimat filmat, acest comprimat trebuie luat cât mai curând posibil în următoarele 12 ore. Omiterea unei doze poate crește posibilitatea apariției sângerării neregulate sau a unor sângerări minime (pete).

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Cancer de sân cunoscut, în antecedente sau suspectat
- Tumori maligne estrogeno-dependente cunoscute sau suspectate (de exemplu cancer endometrial)
- Hemoragii genitale de etiologie neprecizată
- Hiperplazie endometrială netratată
- Tromboembolism venos idiopatic prezent sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară)
- Afecțiuni tromboembolice arteriale recente sau active (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic)
- Afecțiuni hepatice acute sau boli hepatice în antecedente, atât timp cât rezultatele testelor funcționale hepatice nu s-au normalizat
- Porfirie

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor din perioada postmenopauză, THS trebuie inițiată doar pentru simptomele care influențează negativ calitatea vieții. În toate cazurile, o reevaluare atentă a riscurilor și beneficiilor trebuie realizată cel puțin o dată pe an, iar THS trebuie continuată numai atât timp cât beneficiile depășesc riscurile.

#### Examinare medicală/urmărire

Înainte de inițierea sau recomandarea THS trebuie efectuată o anamneză completă. Examenul fizic general (inclusiv examen ginecologic și mamar) trebuie să țină cont de aceasta și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului sunt recomandate controale periodice a căror natură și frecvență trebuie adaptate individual. Pacientele trebuie sfătuite să informeze medicul sau asistenta medicală despre apariția oricăror modificări ale sânilor (vezi paragraful “Cancer de sân” de mai jos). Investigațiile, inclusiv mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente acceptate, adaptate necesităților clinice individuale.

#### Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, dacă au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Activelle:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză
- Afecțiuni tromboembolice în antecedente sau prezența unor factori de risc pentru aceste afecțiuni (vezi mai jos)
- Factori de risc pentru tumori estrogeno-dependente, de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar
- Hipertensiune arterială
- Afecțiuni hepatice (de exemplu adenom hepatic)
- Diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare
- Litiază biliară

- Migrene sau cefalee (severă)
- Lupus eritematos sistemic
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos)
- Epilepsie
- Astm bronșic
- Otoscleroză

#### Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul apariției oricăreia dintre situațiile care reprezintă o contraindicație (vezi pct. 4.3) și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorarea funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debut al cefaleei tip migrenă

#### Hiperplazie endometrială

Riscul apariției hiperplaziei endometriale și a carcinomului este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie pe perioade lungi de timp (vezi pct. 4.8). La femeile fără histerectomie, adăugarea progestogenului timp de cel puțin 12 zile pe lună reduce esențial acest risc.

În timpul primelor luni de tratament pot surveni sângerări neregulate sau sângerări minime (pete). Dacă aceste sângerări apar la un interval de timp de la inițierea terapiei sau continuă după întreruperea tratamentului, trebuie investigată cauza, inclusiv prin biopsie endometrială, pentru a exclude malignitatea endometrială.

#### Cancer de sân

În studiul clinic randomizat, controlat cu placebo-The Women's Health Initiative (WHI) și în studii epidemiologice, inclusiv The Million Women Study (MSW), s-a raportat un risc crescut al cancerului de sân la femeile tratate câțiva ani cu estrogeni, combinații estrogen-progestative sau tibolonă ca THS (vezi pct. 4.8).

Pentru toate THS, riscul crescut devine evident în câțiva ani de tratament și crește odată cu durata tratamentului, însă revine la starea inițială după câțiva ani (cel mult 5 ani) de la întreruperea tratamentului.

În studiul MWS, riscul relativ al cancerului de sân cu estrogeni equini conjugați (EEC) sau cu estradiol (E2) a fost mai mare când s-a adăugat progestogenul, indiferent de tipul terapiei secvențiale sau continue și indiferent de tipul de progestativ. Nu s-au observat diferențe ale riscului în funcție de diferitele căi de administrare.

În studiul WHI, medicamentul combinat conținând estrogeni equini conjugați și acetat de medroxiprogesteron (EEC + AMP), administrat în mod continuu, a fost asociat cu cancerule de sân care au fost ușor mai mari ca dimensiune și au prezentat mai frecvent noduli limfatici locali metastazați, comparativ cu placebo.



Terapia hormonală de substituție, în special terapia combinată estrogen-progestativă, poate crește densitatea imaginilor mamografice, ceea ce poate influența nefavorabil detectarea radiologică a cancerului de sân.

### Tromboembolism venos

Terapia hormonală de substituție este asociată cu un risc relativ crescut de dezvoltare a tromboembolismului venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Un studiu clinic randomizat, controlat și studii epidemiologice au evidențiat un risc de 2-3 ori mai mare la femeile care utilizează terapie hormonală de substituție comparativ cu cele care nu utilizează. Pentru femeile care nu utilizează THS se estimează că numărul cazurilor de TEV care apar după 5 ani este de aproximativ 3 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani și de 8 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60–69 ani. Se estimează că la femeile sănătoase care utilizează terapia hormonală de substituție timp de 5 ani, numărul suplimentar de cazuri de TEV după perioada de 5 ani va fi între 2 și 6 cazuri (cea mai bună estimare=4) la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani și între 5 și 15 cazuri (cea mai bună estimare=9) la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60–69 ani. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de THS decât mai târziu.

În general, factorii de risc pentru TEV includ antecedente personale sau familiale, obezitate severă (indicele masei corporale  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) și lupus eritematos sistemic (LES). Nu există un consens în ceea ce privește posibilul rol al bolii varicoase în etiologia TEV.

Pacientele cu antecedente de TEV sau stări trombofilice cunoscute prezintă un risc crescut de TEV. THS se poate adăuga acestui risc. Pentru a exclude predispoziția trombofilică, trebuie investigate antecedentele personale sau familiale de tromboembolism sau avortul spontan recurent. La această grupă de paciente, THS trebuie considerată contraindicată până la evaluarea definitivă a factorilor predispozanți pentru tromboză sau până la inițierea tratamentului anticoagulant. Pacientele aflate sub tratament anticoagulant necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial pentru utilizarea THS.

Riscul de TEV poate fi crescut temporar în caz de imobilizare prelungită, traumatisme majore sau intervenții chirurgicale majore. Similar tuturor pacienților în stare post-operatorie, trebuie acordată o atenție deosebită măsurilor profilactice de prevenire a TEV. Dacă este de așteptat o imobilizare prelungită după anumite intervenții chirurgicale, în special abdominale sau ortopedice la nivelul membrelor inferioare, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a THS cu 4–6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reînceput înainte ca pacienta să fie mobilizată complet.

Dacă TEV se dezvoltă după inițierea THS, aceasta trebuie întreruptă. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului lor când prezintă un potențial simptom de tromboembolism (de exemplu edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere precordială acută, dispnee).

### Boală coronariană

Din studii clinice randomizate, controlate nu s-a evidențiat beneficiul cardiovascular al terapiei combinate continue cu estrogeni conjugați și acetat de medroxiprogesteron (AMP). Două studii clinice extinse (WHI și HERS - Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) au evidențiat un posibil risc crescut al morbidității cardiovasculare în primul an de tratament, fără alte beneficii. Pentru alte medicamente utilizate ca THS există numai date limitate din studii clinice randomizate controlate, referitoare la incidența morbidității și mortalității cardiovasculare. Prin urmare, nu se cunoaște dacă aceste rezultate sunt valabile și pentru alte medicamente utilizate ca THS.

### Accident vascular cerebral

Un studiu clinic randomizat extins (WHI) a evidențiat, ca rezultat secundar, un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic la femeile sănătoase în timpul tratamentului combinat continuu cu estrogeni conjugați și AMP. La femeile care nu utilizează THS se estimează că numărul cazurilor de accident

vascular cerebral ischemic care vor surveni după o perioadă de 5 ani este de aproximativ 3 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani și de 11 cazuri la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60–69 ani. La femeile care utilizează estrogeni conjugați și AMP timp de 5 ani, se estimează că numărul suplimentar al cazurilor de accident vascular cerebral ischemic va fi între 0 și 3 cazuri (cea mai bună estimare=1) la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 50–59 ani și între 1 și 9 cazuri (cea mai bună estimare=4) la 1000 femei cu vârsta cuprinsă între 60–69 ani. De asemenea, nu se cunoaște dacă riscul crescut se extinde și la alte medicamente utilizate ca THS.

### Cancer ovarian

În câteva studii epidemiologice, utilizarea pe termen lung a monoterapiei estrogenice ca THS (cel puțin 5–10 ani) la femeile cu histerectomie a fost asociată cu un risc crescut de cancer ovarian. Nu se cunoaște dacă utilizarea pe termen lung a THS combinate conferă un risc diferit comparativ cu monoterapia estrogenică.

### Alte afecțiuni

Estrogenii pot determina retenție hidrosalină, motiv pentru care pacientele cu afecțiuni cardiace sau renale trebuie atent monitorizate. Pacientele cu insuficiență renală în stadiul terminal trebuie monitorizate atent, deoarece este de așteptat să crească concentrația plasmatică a substanțelor active din Activelle.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei estrogenice de substituție sau terapiei hormonale de substituție, deoarece în timpul terapiei estrogenice au fost raportate cazuri rare de creștere importantă a trigliceridelor plasmaticice, ducând la pancreatită.

Estrogenii cresc cantitatea de globulină care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea valorilor hormonilor tiroidieni totali din circulație, măsurate prin iodul legat de proteine (PBI), valoarea T4 (pe coloana cromatografică sau RIA) sau valoarea T3 (prin RIA). Captarea pe rășini a T3 este scăzută, ceea ce reflectă creșterea TBG. Concentrațiile de T4 și T3 libere nu sunt modificate. Alte proteine transportoare pot avea valori crescute în plasmă, de exemplu globulina care leagă hormonii corticosteroizi (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), determinând astfel creșterea valorilor corticosteroizilor circulanți și respectiv a steroizilor sexuali circulanți. Concentrațiile hormonilor liberi sau activi biologic sunt nemodificate. Valorile altor proteine plasmaticice pot fi crescute (substratul angiotensinogen/renină, alfa-I antitripsina, ceruloplasmina).

Nu există dovezi concludente privind îmbunătățirea funcției cognitive. În rezultatele studiului WHI există unele dovezi ale creșterii riscului de demență la femeile care au început tratamentul combinat continuu cu estrogeni equini conjugați și medroxiprogesteron după vârsta de 65 ani. Nu se cunoaște dacă aceste rezultate sunt valabile în cazul femeilor mai tinere în perioada de postmenopauză sau a altor medicamente utilizate ca THS.

Comprimatele de Activelle conțin lactoză monohidrat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea estrogenilor și progestogenilor poate fi crescută prin asocierea cu substanțe cunoscute ca inductoare enzimatică, în special a enzimelor citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).

Ritonavir și nelfinavir, deși cunoscuți ca inhibitori puternici ai enzimelor hepatice, au proprietăți inductoare când sunt utilizate concomitent cu hormonii corticosteroizi. Medicamentele din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor și progestogenilor.

Clinic, creșterea metabolizării estrogenilor și progestogenilor poate duce la scăderea efectului și modificări ale profilului sângerărilor uterine în timpul tratamentului.

Medicamentele cu efect inhibitor asupra activității enzimelor microzomale hepatice, de exemplu ketoconazol, pot crește concentrația plasmatică a substanțelor active din Activelle.

#### 4.6 Sarcina și alăptarea

Activelle nu este indicat în timpul sarcinii.

Dacă sarcina survine în timpul tratamentului cu Activelle, acesta trebuie întrerupt imediat.

Datele clinice obținute de la un număr limitat de gravide expuse au evidențiat reacții adverse ale noretisteronei asupra fătului. La doze mai mari decât cele folosite în contracepția orală și în terapia hormonală de substituție, s-a observat virilizarea feților de sex feminin.

Rezultatele celor mai multe studii epidemiologice efectuate până în prezent nu au indicat efecte teratogene sau fetotoxice ca urmare a expunerii fătului la combinații de estrogeni cu progestative.

#### Alăptarea

Activelle nu este indicat în timpul alăptării.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Activelle au fost sângerările vaginale. Sângerările vaginale și petele (sângerări minime) au fost raportate în proporție de 11% la paciente după prima lună de tratament, 15% după a patra lună și 11% la sfârșitul celor șase luni de studiu. Toate reacțiile adverse observate cu o frecvență crescută la pacientele tratate cu Activelle comparativ cu placebo și care sunt considerate a fi posibil legate de tratament, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000; &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10000; &lt; 1/1000</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții micotice vulvo-vaginale, vezi și „Tulburări ale aparatului genital și ale sânului”		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate, vezi și „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”	

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b> ≥ 1/10	<b>Frecvente</b> ≥ 1/100; < 1/10	<b>Mai puțin frecvente</b> ≥ 1/1000; < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10000; < 1/1000
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Retenție hidrică, vezi și „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”	
<b>Tulburări psihice</b>			Depresie sau agravarea depresiei  Nervozitate	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Cefalee	Migrenă  Amețeli	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Dureri abdominale  Greață	Distensie abdominală  Dispepsie	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Prurit sau urticarie  Alopecie  Acnee	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgie  Dureri cervicale  Dureri ale extremităților	Crampe ale musculaturii piciorului	
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>	Hemoragie vaginală	Îngroșarea endometrului  Infecții micotice vulvo-vaginale	Durere mamară  Disconfort la nivelul sânilor	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			Edeme periferice	

### Cancer de sân:

Conform rezultatelor dintr-un număr mare de studii epidemiologice și dintr-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo (WHI), riscul general de cancer de sân crește cu creșterea duratei THS la utilizatoarele actuale sau recente.

Estimările riscului relativ (RR) pentru monoterapia estrogenică utilizată ca THS, din reanalizarea datelor originale din 51 studii epidemiologice (în care > 80% dintre utilizatoarele de THS au utilizat numai estrogeni) și din studiul epidemiologic Million Women Study (MWS), sunt similare, de 1,35 (ÎI 95% 1,21–1,49), respectiv 1,30 (ÎI 95% 1,21–1,40).

Pentru THS combinată estrogen-progestativă, câteva studii epidemiologice au raportat un risc general crescut pentru cancerul de sân comparativ cu monoterapia estrogenică.

Studiul MWS a raportat că, comparativ cu pacientele care nu au utilizat THS, utilizarea diferitelor tipuri de THS combinate estrogen-progestative a fost asociată cu un risc crescut de cancer de sân (RR=2,00, ÎI 95%: 1,88–2,12) comparativ cu utilizarea monoterapiei estrogenice (RR=1,30, 95%: 1,21–1,40) sau comparativ cu utilizarea tibolonei (RR=1,45, ÎI 95%: 1,25–1,68).

Studiul WHI a raportat pentru toate utilizatoarele un risc estimat de 1,24 (ÎI 95%: 1,01–1,54) după 5,6 ani de utilizare a THS combinate estrogen-progestative (EEC + AMP), comparativ cu placebo.

Riscurile absolute calculate din studiile MWS și WHI sunt prezentate mai jos:

Pornind de la incidența medie cunoscută a cancerului de sân în țările dezvoltate, studiul MWS a estimat că:

- din 1000 femei neutilizatoare de THS, aproximativ 32 femei vor fi diagnosticate cu cancer de sân între 50–64 ani.
- din 1000 femei utilizatoare actuale sau recente de THS, numărul cazurilor suplimentare în aceeași perioadă de timp va fi
  - Pentru utilizatoare de monoterapie estrogenică ca THS
    - Între 0 și 3 (cea mai bună estimare = 1,5) la 5 ani de tratament
    - Între 3 și 7 (cea mai bună estimare = 5) la 10 ani de tratament.
  - Pentru utilizatoare de THS combinată estrogen-progestativă,
    - Între 5 și 7 (cea mai bună estimare = 6) la 5 ani de tratament
    - Între 18 și 20 (cea mai bună estimare = 19) la 10 ani de tratament.

Studiul WHI a estimat că după 5,6 ani de urmărire a femeilor cu vârsta între 50-79 ani, un număr suplimentar de 8 cazuri de cancer de sân invaziv ar putea fi datorate THS combinate estrogen-progestative (EEC+ AMP) la 10000 ani-femei.

Conform calculelor efectuate cu datele din studiu, s-a estimat că:

- La 1000 femei din grupul tratat cu placebo,
  - aproximativ 16 cazuri de cancer de sân invaziv vor fi diagnosticate în 5 ani
- La 1000 femei care au utilizat THS combinată estrogen-progestativă (EEC + AMP) numărul suplimentar de cazuri va fi

- Între 0 și 9 (cea mai bună estimare = 4) la 5 ani de tratament.

Numărul cazurilor suplimentare de cancer mamar la femeile care utilizează THS este similar pentru toate femeile, indiferent de vârsta la care încep THS (cu vârsta între 45-65 de ani) (vezi pct. 4.4).

#### Cancer endometrial:

La femeile cu uter intact, riscul hiperplaziei endometriale și al cancerului endometrial crește odată cu durata monoterapiei cu estrogen. Conform datelor din studiile epidemiologice, cea mai bună estimare a riscului între 50 și 65 ani este de aproximativ 5 cazuri de cancer endometrial la 1000 femei care nu utilizează THS.

În funcție de durata tratamentului și a dozei de estrogen, creșterea raportată a riscului de cancer endometrial la utilizatoarele de estrogeni în monoterapie variază de la de 2 ori până la de 12 ori mai mare decât la cele care nu utilizează estrogeni. Adăugarea unui progestativ la monoterapia estrogenică reduce semnificativ creșterea riscului.

#### Experiența după punerea pe piață:

Pe lângă reacțiile adverse menționate anterior, cele prezentate mai jos au fost raportate spontan și sunt considerate a fi posibil legate de tratamentul cu ActiVelle 1 mg/ 0,5 mg. Frecvența acestor reacții adverse spontane este foarte rară (<1/10000 ani-pacient). Datele din experiența după punerea pe piață sunt subestimate mai ales în cea ce privește reacțiile adverse așteptate și bine cunoscute. Frecvența prezentată trebuie interpretată ținând cont de aceasta:

- Neoplasm benign și malign (inclusiv chisturi și polipi): cancer endometrial
- Tulburări psihice: insomnie, anxietate, scăderea libidoului, creșterea libidoului
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli
- Tulburări oculare: tulburări de vedere
- Tulburări vasculare: hipertensiune arterială agravată
- Tulburări gastro-intestinale: dispepsie, vărsături
- Tulburări hepatobiliare: colecistopatie, colelitiază, colelitiază agravată, colelitiază recurentă
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: seboree, erupție cutanată tranzitorie, edem angioneurotic
- Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui: hiperplazie endometrială, prurit vulvovaginal
- Investigații diagnostice: scăderea greutatei corporale, creșterea tensiunii arteriale

Următoarele reacții adverse au fost raportate în literatură, în asociere cu tratamentul estrogen-progestativ:

- Neoplasm benign și malign estrogeno-dependent, de exemplu cancer endometrial
- Tromboembolism venos, adică tromboză venoasă profundă pelvină sau a membrelor inferioare și embolie pulmonară, mult mai frecvent la utilizatoarele THS decât la neutilizatoarele (Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și pct. 4.4)

- Infarct miocardic și accident vascular cerebral
- Colecistopatie
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem polimorf, eritem nodos, purpură vasculară
- Demență apărută probabil în urma administrării de Activelle (vezi pct. 4.4)

#### 4.9 Supradozaj

Supradozajul se poate manifesta prin greață și vărsături. Tratamentul trebuie să fie simptomatic.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestative și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03FA01

Estrogen și progestogen pentru terapia hormonală de substituție (THS) combinată continuă.

Estradiol: substanță activă, 17  $\beta$ -estradiol obținut prin sinteză, este identic din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman. Substituie estrogenii a căror sinteză este scăzută la femeile în perioada de menopauză și atenuează simptomele menopauzei.

Acetat de noretisteronă: estrogenii stimulează creșterea endometrului și cresc riscul hiperplaziei endometriale și al cancerului. Adăugarea unui progestogen la femeile fără histerectomie reduce riscul de hiperplazie endometrială indus de estrogeni, însă nu îl elimină complet.

Ameliorarea simptomelor din menopauză este atinsă în timpul primelor câteva săptămâni de tratament. În săptămâna a treia, s-a înregistrat o scădere semnificativă statistic ( $p \leq 0,001$ ) a numărului mediu de bufeuri de intensitate moderată până la severă în cazul grupului de paciente tratate cu 0,5 mg estradiol, comparativ cu grupul placebo. Această scădere s-a păstrat până la încheierea studiului, în săptămâna 24.

Activelle este un medicament de terapie hormonală de substituție combinată continuă ce conține 17 $\beta$ -estradiol și acetat de noretisteronă și se administrează în scopul evitării sângerărilor regulate asociate THS ciclice sau secvențiale. După 6 luni de tratament, la aproximativ 89% dintre femei a apărut amenoreea (absența sângerărilor sau sângerări minime (pete)). Sângerările și/sau petele au apărut la un procent cuprins între 11% și 15% dintre femei, în timpul primelor 6 luni de tratament.

#### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a Activelle, 17  $\beta$ -estradiolul se absoarbe din tractul gastro-intestinal, se metabolizează la primul pasaj hepatic și la nivel intestinal și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 5-8 ore. După administrarea a două comprimate de Activelle, concentrația plasmatică medie a fost de 24 pg/ml (CV 38%). Timpul de înjumătățire plasmatică al 17  $\beta$ -estradiol este de aproximativ 15 ore. 17  $\beta$ -estradiolul se leagă de proteinele plasmatic astfel: de globulina SHBP (37%) și de albumină (61%), în timp ce numai aproximativ 1-2% rămâne liber. Metabolizarea 17  $\beta$ -estradiolului are loc în principal în ficat și în intestin, dar și în organele țintă și implică formarea unor metaboliți inactivi sau mai puțin activi, inclusiv estronă, cateolestrogeni și o serie de glucuronide și sulfați estrogenici. Estrogenii conjugați se excretă în bilă, unde sunt hidrolizați și reabsorbiți (realizând un circuit enterohepatic) și se elimină în principal prin urină sub formă inactivă biologic.

După administrarea orală a unui comprimat de Activelle, acetatul de noretisteronă este rapid absorbit și transformat în noretisteronă (NET). Se metabolizează la primul pasaj hepatic și la nivelul altor organe interne și atinge concentrația plasmatică maximă de aproximativ 2,4 ng/ml CV 41% (după administrarea a două comprimate de Activelle) în decurs de 0,5-1,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al NET este de 9–11 ore. NET se leagă de globulina SHBP (36%) și de albumină (61%). Cei mai importanți metaboliți sunt izomerii 5 $\alpha$ -dihidro-NET și tetra-hidro-NET, care sunt excretați în principal în urină sub formă de glucuronoconjuzați sau sulfonoconjuzați.

Proprietățile farmacocinetice ale estradiolului nu sunt influențate de acetatul de noretisteronă.

La pacientele vârstnice nu a fost studiată farmacocinetica substanțelor active din Activelle.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a estrogenilor este mică. Datorită diferențelor mari între speciile animale și între animale și om, rezultatele preclinice au valori limitate pentru predicția efectului la om.

Studiile efectuate la animale cu estradiol sau valerat de estradiol au evidențiat un efect embrioletal chiar și la doze relative mici: au fost observate anomalii în dezvoltarea tractului urogenital și feminizarea feților de sex masculin.

Similar altor progestative, noretisterona determină virilizarea feților de sex feminin la șobolani și maimuțe. După administrarea de doze mari a fost observat un efect embrioletal.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere, cu excepția celor prezentate mai sus.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxipropilceluloză  
Talc  
Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză  
Triacetină  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 de luni.



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1 x 28 comprimate filmate sau 3 x 28 comprimate filmate în discuri calendar.

Discul calendar cu 28 comprimate filmate este alcătuit din următoarele 3 părți:

- partea de bază din polipropilenă colorată non-transparentă
- partea circulară (discul) din polistiren transparent
- partea centrală din polistiren colorat non-transparent

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenciei}

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Activelle și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg/0,1 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

estradiol/acetat de noretisteronă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține:  
estradiol 0,5 mg (sub formă de estradiol hemihidrat)  
acetat de noretisteronă 0,1 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Activelle conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

1 x 28 comprimate filmate

3 x 28 comprimate filmate

[A se completa la nivel național]

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}  
<{telefon}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

[A se completa la nivel național]

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**DISC TIP CALENDAR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Activelle și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg/0,1 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

estradiol/acetat de noretisteronă  
Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

28 comprimate filmate

**6. ALTE INFORMAȚII**

**7. PRODUCĂTORUL**

Novo Nordisk A/S

## **PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Activelle și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg/0,1 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Estradiol/acetat de noretisteronă

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Activelle și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Activelle
3. Cum să utilizați Activelle
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Activelle
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE ACTIVELLE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Activelle aparține unui grup de medicamente destinate terapiei hormonale de substituție (THS) denumită THS combinată continuă, care se administrează zilnic, fără întrerupere.

Activelle este indicat pentru ameliorarea simptomelor neplăcute precum: bufeuri, transpirații nocturne și uscăciune vaginală, care apar odată cu scăderea valorilor de estrogen și oprirea menstruației (menopauză).

Activelle este prescris femeilor cu uter intact și celor la care menopauza s-a instalat de peste un an.

Experiența în tratarea cu Activelle a femeilor peste 65 de ani este limitată.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ACTIVELLE**

#### **Nu utilizați Activelle**

Dacă vă aflați într-una dintre următoarele situații, **adresati-vă medicului dumneavoastră**. Nu începeți să utilizați Activelle dacă:

- Sunteți **alergică** (hipersensibilă) la estradiol, acetat de noretisteronă sau la oricare dintre componentele Activelle (enumerat la pct. 6 „Informații suplimentare”)
- Aveți, suspectați că aveți sau ați avut **cancer de sân**
- Aveți **cancer al mucoasei uterine** (endometru), sau dacă este suspectat un astfel de cancer estrogeno-dependent
- Aveți **sângerări vaginale** anormale, care nu au fost diagnosticate de medicul dumneavoastră
- Aveți **hiperplazie endometrială** (creșterea excesivă a mucoasei uterine) netratată
- Aveți o **tromboză venoasă** (cum ar fi tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară) sau ați avut o tromboză venoasă fără motive evidente, de exemplu în legătură cu o operație sau cu sarcina

- Ați avut recent **infarct miocardic, accident vascular cerebral** sau aveți **angină pectorală**.
- Aveți sau ați avut o **afecțiune hepatică**, iar testele funcționale hepatice nu s-au normalizat
- Aveți **porfirie** (afecțiune a enzimelor hepatice)

#### **Aveți grijă deosebită când utilizați Activelle**

Vă rugăm să vă **informați medicul dumneavoastră** dacă sunteți (sau ați fost) într-una dintre următoarele situații, deoarece medicul dumneavoastră poate dori să vă urmărească mult mai atent. În cazuri rare, aceste afecțiuni pot reveni sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Activelle:

- Aveți o **afecțiune a mucoasei uterine**, precum miom (tumoră tisulară benignă), endometrioză (proliferarea endometrului în afara uterului) sau ați avut hiperplazie endometrială (creștere excesivă a mucoasei uterine)
- Aveți **istoric de formare a cheagurilor de sânge** (tromboză venoasă) sau există factori de risc pentru formarea cheagurilor de sânge (acești factori de risc precum și simptomele formării cheagurilor de sânge sunt enumerate la pct. 4, “*Alte reacții adverse ale THS combinate*”)
- **Rude de gradul întâi care au avut cancer de sân**, sau alt tip de cancer estrogeno-dependent (cancer endometrial)
- Aveți **tensiune arterială crescută**
- Aveți o **afecțiune hepatică**, de exemplu adenom hepatic (o tumoră benignă)
- Aveți o **afecțiune renală** sau **cardiacă**
- Aveți **diabet zaharat** sau **litiază biliară**
- Aveți **epilepsie** sau **astm bronșic**
- Aveți **migrene** sau **dureri de cap severe**
- Aveți **lupus eritematos sistemic (LES, boală de colagen autoimună, care poate afecta multe organe)**
- Aveți **valori crescute ale grăsimilor în sânge** (hipertrigliceridemie)
- Aveți **otoscleroză** (pierderea auzului uneori asociată cu sarcina).

#### **Examene medicale**

Înainte de a utiliza Activelle, medicul dumneavoastră vă va informa despre riscurile și beneficiile tratamentului (vezi pct. 4, “*Alte reacții adverse ale THS combinate*”).

Înainte de a începe tratamentul și apoi la intervale regulate de timp, medicul dumneavoastră va evalua dacă tratamentul cu Activelle este adecvat pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des trebuie să vă prezentați la controalele periodice, având în vedere starea generală a sănătății dumneavoastră. Dacă aveți rude apropiate (mama, sora, bunica maternală sau paternală) care au suferit afecțiuni grave cum ar fi formarea cheagurilor de sânge sau cancer de sân, atunci puteți prezenta, de asemenea, un risc crescut. De aceea, trebuie să vă informați întotdeauna medicul dumneavoastră despre afecțiunile grave de care suferă rudele apropiate și despre orice modificare pe care o sesizați la nivelul sânilor dumneavoastră.

Pe lângă prezentarea la controalele medicale periodice, asigurați-vă că:

- vă **examinați sânii** cu regularitate pentru a depista orice modificări cum ar fi: neregularități sau adâncituri ale pielii, modificări la nivelul mameloanelor sau orice umflătură sau excrescență pe care o vedeți sau simțiți
- faceți periodic **controale ale sânilor** (mamografie) și teste **citologice cervicale**

Dacă **aveți nevoie de analize ale sângelui**, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră că utilizați Activelle, deoarece estrogenul poate influența rezultatele anumitor teste de laborator.

Vă rugăm să vă informați medicul dumneavoastră **dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală**. Pentru reducerea riscului de tromboză, poate fi nevoie de întreruperea tratamentului cu 4 – 6 săptămâni înaintea operației. Medicul dumneavoastră vă va spune când puteți reîncepe tratamentul.

#### **Întreruperea utilizării Activelle**

Dacă aveți oricare dintre afecțiunile de mai jos, întrerupeți tratamentul cu Activelle și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:



- **cefalee de tip migrenă** pentru prima dată
- **colorarea în galben a pielii și a ochilor** (*icter*) sau alte probleme ale ficatului
- **creșterea tensiunii arteriale** în timpul tratamentului cu Activelle
- **deveniți gravidă**
- oricare dintre situațiile descrise la pct. 2, “Nu utilizați Activelle”

### **Folosirea altor medicamente**

Unele medicamente pot reduce efectul Activelle:

- medicamente pentru tratamentul **epilepsiei** (de exemplu: fenobarbital, fenitoină, carbamazepină)
- medicamente pentru tratamentul **tuberculozei** (de exemplu: rifampicină, rifabutină)
- medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul **HIV** (de exemplu: nevirapină, efavirenz, ritonavir și nelfinavir)
- medicamente din plante medicinale, de exemplu sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Alte medicamente pot crește efectul Activelle:

- medicamente care conțin **ketoconazol** (fungicid).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, medicamente pe bază de plante medicinale sau alte produse naturiste.

### **Folosirea Activelle cu alimente și băuturi**

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente sau băuturi.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați Activelle dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Activelle nu afectează capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Activelle:**

Activelle conține lactoză. Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați pe medicul dumneavoastră înainte de a lua Activelle.

## **3. CUM SĂ UTILIZAȚI ACTIVELLE**

Luați întotdeauna Activelle exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigură.

### **Luați un comprimat pe zi, la aproximativ aceeași oră.**

Luați comprimatul cu un pahar cu apă.

**Luați câte un comprimat pe zi, fără întrerupere.** După ce ați luat toate cele 28 comprimate dintr-o cutie, continuați tratamentul cu o nouă cutie.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea cutiei cu cadran calendar, vezi pct. „INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR” de la sfârșitul prospectului.

Puteți **începe tratamentul cu Activelle** în orice zi vă convine. Cu toate acestea, dacă treceți de la un medicament pentru terapie hormonală de substituție la Activelle, tratamentul trebuie început imediat după încetarea sângerării normale.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie pentru ameliorarea simptomelor cea mai mică doză, pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară ameliorării simptomelor. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă simptomele nu se ameliorează după trei luni de tratament.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Activelle**

Dacă ați luat mai multe comprimate de Activelle decât ar trebui sau dacă, spre exemplu, un copil a înghițit accidental Activelle, contactați medicul dumneavoastră sau adresați-vă unui spital pentru a evalua riscul și pentru sfat. Supradozajul cu Activelle poate determina greață și vărsături.

#### **Dacă uitați să utilizați Activelle**

Dacă ați uitat să luați comprimatul la ora potrivită, luați-l în următoarele 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, tratamentul va fi continuat în mod normal a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a suplini comprimatul uitat. Omiterea unei doze poate crește posibilitatea apariției sângerării de întrerupere sau a unor mici sângerări (pete), dacă aveți uter intact.

#### **Dacă încetați să utilizați Activelle**

Dacă doriți să întrerupeți tratamentul cu Activelle, vă rugăm să discutați această decizie cu medicul dumneavoastră. Acesta vă va explica efectele întreruperii tratamentului și va discuta cu dumneavoastră alte posibilități de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Activelle poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Sângerare cu Activelle**

Activelle nu va determina sângerări lunare regulate, însă odată cu primele administrări, multe femei pot avea ușoare sângerări vaginale sau pete.

Dacă aveți ușoare sângerări vaginale sau pete, în mod normal nu trebuie să vă îngrijorați, în special în timpul primelor câtorva luni de THS.

Cu toate acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil:

- dacă sângerările continuă după primele trei luni de tratament;
- dacă sângerările apar la un anumit timp după începerea THS;
- dacă sângerările continuă după întreruperea THS.

În timpul controalelor periodice, medicul dumneavoastră vă va întreba despre orice sângerare vaginală apărută în timpul tratamentului cu Activelle. Este util să vă notați apariția acestor sângerări în jurnalul dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse posibile prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 pacientă din 10)

Frecvente (afectează 1 până la 10 paciente din 100)

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 paciente din 1000)

Rare (afectează 1 până la 10 paciente din 10000)

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

### **Reacții adverse foarte frecvente**

- Sângerări vaginale

### **Reacții adverse frecvente**

- Infecții fungice genitale sau inflamație vaginală
- Creșterea excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială)
- Stare de rău
- Dureri abdominale (de stomac)
- Dureri ale spatelui sau gâtului
- Dureri ale membrelor
- Dureri de cap.

### **Reacții adverse mai puțin frecvente**

- Reacții alergice (hipersensibilitate)
- Depresie sau agravarea depresiei existente
- Nervozitate
- Amețeală
- Migrenă (vezi “*Întreruperea utilizării Activelle*” de la pct. 2)
- Durere sau disconfort la nivelul sânilor
- Balonare sau disconfort la nivelul abdomenului (stomac)
- Creștere în greutate determinată de retenția de fluide
- Umflarea brațelor și picioarelor (edem periferic)
- Crampe ale musculaturii picioarelor
- Arsuri în capul pieptului (dispepsie)
- Acnee
- Căderea părului
- Mâncărime sau urticarie.

### **Alte reacții adverse ale THS combinată**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma administrării medicamentelor care conțin estrogen-progestative.

### **Creșterea excesivă a mucoasei uterine (hiperplazia endometrială) și cancer al mucoasei uterine (cancer endometrial)**

La femeile cu uter intact, riscul creșterii excesive a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială) este crescut. De asemenea, tratamentul numai cu estrogeni administrați pe o perioadă lungă de timp, crește riscul cancerului mucoasei uterine (carcinom endometrial). Adăugarea progestogenului pe care îl conține Activelle, ajută esențial la reducerea acestui risc.

### **Cancer de sân**

Orice femeie este predispusă riscului de cancer de sân, fie că urmează sau nu THS. Există o ușoară creștere a riscului la femeile care au utilizat THS mai mult de 5 ani, comparativ cu femeile de aceeași vârstă care nu au utilizat THS. Acest risc crește cu durata tratamentului și revine la normal după câțiva ani (de obicei 5 ani) de la întreruperea tratamentului. Riscul pare să fie mai mare la femeile care utilizează estrogeni în asociere cu progesteron, comparativ cu cele care utilizează numai estrogeni. Pentru a putea detecta cât mai de timpuriu posibil o tumoră a sânilor, este foarte important să vă examinați cu regularitate sânii și să discutați cu medicul dumneavoastră orice modificare constatată. De asemenea, se recomandă să efectuați controale medicale regulate, inclusiv mamografie. Dacă sunteți neliniștită din cauza riscului de cancer de sân, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile THS.

### **Cheaguri de sânge în venele profunde**

Orice femeie este predispusă riscului apariției cheagurilor de sânge, fie că urmează sau nu THS. THS poate crește de 2 - 3 ori riscul apariției cheagurilor de sânge în vasele sanguine, în special în primul an de tratament. Acestea nu sunt întotdeauna grave, dar necesită tratament.

De asemenea, este mai probabil să faceți cheaguri de sânge dacă:

- sunteți mult supraponderală
- ați mai avut anterior cheaguri de sânge sau ați avut probleme de coagulare care au necesitat tratament cu un medicament precum warfarina
- rudele apropiate au avut cheaguri de sânge
- ați avut un avort
- nu v-ați putut deplasa un timp îndelungat datorită unei intervenții chirurgicale, unei răniri sau a unei boli
- aveți lupus eritematos sistemic (LES, **boală de colagen autoimună, care poate afecta multe organe**)

**Puteti avea risc crescut de a face cheaguri de sânge, dacă aveți:**

- picioare umflate și dureroase
- durere bruscă în piept
- dificultate în respirație.

**Adresați-vă imediat medicului.** Întrerupeți THS până când medicul dumneavoastră vă recomandă să reîncepeți tratamentul.

### **Boli cardiace**

Dacă ați avut angină pectorală sau ați avut un infarct miocardic, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile potențiale și beneficiile utilizării THS.

Nu există evidențe privind efectele benefice cardiovasculare ale THS în menopauză.

Rezultatele a două studii clinice sugerează că la femeile care au utilizat alt tip de combinație estro-progestogenică decât cel din Activelle, au avut un risc ușor crescut de boli cardiace în primul an de tratament.

Pentru alte medicamente în THS, datele provenind din studii clinice cu privire la evaluarea riscului de boală cardiovasculară, sunt limitate.

### **Accident vascular cerebral**

Există un risc ușor crescut de accident vascular cerebral în cazul tratamentului cu medicamente de THS.

Alți factori care pot crește riscul de a avea accident vascular cerebral sunt:

- Înaintarea în vârstă
- Hipertensiunea arterială
- Fumatul
- Consumul excesiv de alcool
- Bătăile neregulate ale inimii.

Dacă aveți:

- dureri de cap inexplicabile de tip migrenă, cu sau fără tulburări de vedere

**adresați-vă imediat unui medic.** Întrerupeți THS până când medicul dumneavoastră vă recomandă să reîncepeți tratamentul.

### **Cancer ovarian**

Câteva studii epidemiologice sugerează că femeile cu histerectomie care utilizează monoterapia estrogenică pentru o perioadă mai lungă de 5 ani sunt expuse unui risc crescut de apariție a cancerului ovarian. Nu se cunoaște dacă alte tipuri de THS cresc riscul în același mod.

### **Demența**

Nu există evidențe că THS îmbunătățește procesele de memorie, învățare și judecată (funcții cognitive). Rezultatele unui studiu clinic sugerează o creștere a riscului de demență, la femeile cu vârsta peste 65 ani care utilizează altă combinație estro-progestogenică decât cea din Activelle. Nu se cunoaște dacă acest lucru este valabil și în cazul femeilor mai tinere de 65 de ani sau în cazul femeilor care utilizează alte medicamente de THS.

### **Afecțiuni biliare**

Au fost raportate afecțiuni biliare în urma tratamentului estro-progestativ.

### **Efecte la nivelul pielii**

La nivelul pielii pot să apară: pete pigmentare de culoare maronie pe față, erupții cutanate inclusiv inflamarea și înroșirea mâinilor și picioarelor (eritem multiform), erupție cutanată de tip echimoză sau erupții similare cu o îmbujorare.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ ACTIVELE**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza Activelle după data expirării care este inscripționată pe etichetă și pe cutia de carton, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se păstra discul calendar în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Activelle**

- Substanțele active sunt estradiol și acetat de noretisteronă. Fiecare comprimat filmat conține estradiol 0,5 mg (sub formă de estradiol hemihidrat) și acetat de noretisteronă 0,1 mg.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, amidon de porumb, hidroxipropilceluloza, stearat de magneziu, hipromeloză, triacetină și talc.

### **Cum arată Activelle și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate sunt albe, rotunde cu diametrul de 6 mm, marcate cu „NOVO 291” pe o față și cu „APIS” pe cealaltă față.

Mărimi de ambalaj disponibile :

28 comprimate filmate

3 x 28 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

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

Belgia - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgaria - Noviana™ филмирани таблетки

Republica Cehă - Noviana potahované tablety

Danemarca - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

Finlanda - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

Franța - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé

Germania - Noviana

Ungaria - Noviana filmtabletta

Islanda - Activelle® *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur

Irlanda - Activelle *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets

Italia - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite

Letonia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes

Lituania - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės

Luxemburg - Activelle minor comprimés pelliculés

Olanda - Activelle filmomhulde tabletten

Norvegia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert

Portugalia- 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película

România – Noviana comprimate filmate

Slovenia - Noviana™ filmsko obložene tablete

Slovacia - Noviana filmom obalené tablety

Spania - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película

Suedia - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter

Marea Britanie - Noviana film-coated tablets

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenției}

## INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR

### Cum se utilizează cutia cu cadran calendar

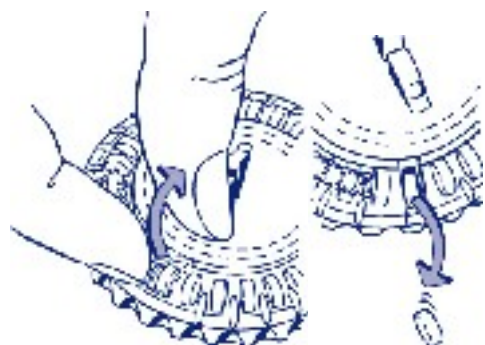
#### 1. Fixarea zilei în care se începe tratamentul

Rotiți discul interior pentru a fixa ziua din săptămână în dreptul micii deschizături din plastic.



#### 2. Cum să luați primul comprimat filmat

Rupeți opritorul de plastic din deschizătură și prin răsturnarea cutiei scoateți primul comprimat filmat.



#### 3. Zilnic

Ziua următoare, pur și simplu rotiți cu o căsuță cadranul transparent în sensul acelor de ceasornic, așa cum este indicat de săgeată. Scoateți următorul comprimat filmat.

Nu uitați să utilizați doar un comprimat filmat pe zi.

*Cadranul transparent poate fi rotit numai după ce comprimatul filmat din deschizătură a fost scos.*

