



Activele

Bula para profissional da saúde

Comprimido revestido

1 MG + 0,5 MG

Activelle®
estradiol
acetato de noretisterona

Comprimido revestido

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 1 estojo calendário com 28 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de Activelle® contém:

estradiol hemi-hidratado*	1,03 mg
acetato de noretisterona	0,5 mg
excipientes**	q.s.p. 1 comprimido

*Cada 1,03 mg de estradiol hemi-hidratado equivalem à 1,0 mg de estradiol base.

**Excipientes: lactose monohidratada, amido, copovidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose e triacetina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Activelle® é usado na Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para os sintomas da deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, com mais de um ano desde a última menstruação. Também é usado na prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, sob alto risco de fraturas futuras, que apresentam intolerância ou para as quais são contraindicados outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

A experiência de tratamento em mulheres, com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Evidências provenientes do estudo Women's Health Initiative (WHI) e estudos de meta-análise mostram que o uso corrente da TRH isoladamente ou em combinação com um progestogênio, em mulheres predominantemente saudáveis, reduz o risco de fratura do quadril, vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TRH também pode evitar fraturas em mulheres, com baixa densidade óssea e/ou com osteoporose estabelecida, mas a evidência disto é limitada.

Os efeitos de Activelle® sobre a densidade mineral óssea foram avaliados em dois estudos clínicos de 2 (dois) anos de duração, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, em mulheres na pós-menopausa (n= 327, em um estudo, incluindo 47 (quarenta e sete) para Activelle® e 48 (quarenta e oito) para produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona; e n= 135 no outro estudo, incluindo 46 (quarenta e seis) para Activelle®). Todas as mulheres receberam suplementação de cálcio variando de 500 a 1000 mg por dia. Activelle® impediu significativamente a perda óssea na coluna lombar, quadril total, rádio distal e corpo como um todo, em comparação às mulheres suplementadas com cálcio do grupo placebo. Em mulheres, na pós-menopausa precoce (1 (um) a 5 (cinco) anos desde a última menstruação), as variações percentuais do valor basal da densidade mineral óssea na coluna lombar, colo do fêmur e trocânter femoral, em pacientes que completaram 2 (dois) anos de tratamento com Activelle®, foram de 4,8 ± 0,6%, 1,6 ± 0,7% e 4,3 ± 0,7% (média ± erro padrão da média), respectivamente, enquanto que, com

VERSÃO 03 DA RDC 47- esta versão altera a Versão 02

a dose combinada mais elevada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foram de $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ e de $5,0 \pm 0,9\%$, respectivamente.

A porcentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam densidade mineral óssea durante o tratamento com Activelle® e produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foi de 87% e 91%, respectivamente, após 2 (dois) anos de tratamento. Em um estudo realizado em mulheres na pós-menopausa com uma idade média de 58 (cinquenta e oito) anos, o tratamento com Activelle® por 2 (dois) anos aumentou a densidade mineral óssea da coluna lombar em $5,9 \pm 0,9\%$, do quadril total em $4,2 \pm 1,0\%$, do rádio distal em $2,1 \pm 0,6\%$, e do corpo como um todo em $3,7 \pm 0,6\%$.

Referências:

Beral V; Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study: Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial: JAMA 2002 Jul 17;288(3):321-33

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: combinação fixa progestogênio e estrogênio, código ATC G03F A01.

- estradiol: a substância ativa, 17β-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntica ao estradiol endógeno humano. O estradiol repõe a perda da produção de estrogênio, que ocorre nas mulheres na menopausa, e alivia os seus sintomas.

Os estrogênios previnem a perda óssea que ocorre após a menopausa ou ovariectomia.

- acetato de noretisterona: progestogênio sintético com ações semelhantes as da progesterona, um hormônio sexual feminino natural. Como os estrogênios promovem o crescimento do endométrio, a utilização destes sem oposição aumenta o risco de hiperplasia e neoplasia maligna do endométrio. A adição de um progestogênio reduz consideravelmente o risco de hiperplasia endometrial induzido por estrogênio, em mulheres não hysterectomizadas.

Em estudos clínicos com Activelle®, a adição do componente de acetato de noretisterona aumentou o efeito vasomotor, aliviando os sintomas de 17β-estradiol.

O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

Activelle® é uma terapia de reposição hormonal (TRH) combinada contínua, administrada com o objetivo de evitar a hemorragia regular associada com a TRH cíclica ou sequencial. A amenorreia (ausência de sangramento e escape) foi observada em 90% das mulheres durante 9 (nove) -12 (doze) meses de tratamento. Sangramento e/ou escape ocorreram em 27% das mulheres, durante os primeiros 3 (três) meses de tratamento e em 10% das mulheres, durante 10 (dez) -12 (doze) meses de tratamento.

A deficiência de estrogênio na menopausa está associada a um aumento da metabolização óssea e declínio da massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente.

A proteção parece ser eficaz desde que o tratamento seja contínuo. Após a interrupção da TRH, a massa óssea é perdida a uma taxa similar àquela das mulheres não tratadas.

O alívio dos sintomas da menopausa é atingido após 3 (três) ou 4 (quatro) semanas de tratamento com Activelle. Entretanto, um tempo maior, como alguns meses, pode ser necessário para o corpo se beneficiar completamente com o tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral do 17β-estradiol na forma micronizada, ocorre rápida absorção no trato gastrointestinal. O 17β-estradiol sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 35 pg/mL (intervalo de 21-52 pg/mL) dentro de 5 (cinco) - 8 (oito) horas. A meia-vida do 17β-estradiol é de aproximadamente 12 (doze) -

14 (quatorze) horas. O 17 β -estradiol circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto aproximadamente 1-2% permanece livre. O metabolismo do 17 β -estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também em órgãos-alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogênios e vários sulfatos de estrogênio e glicuronídeos. Os estrogênios são excretados na bile, na qual são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e principalmente eliminados na urina, na forma biologicamente inativa.

Após a administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona (NET). A noretisterona sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 3,9 ng/mL (intervalo de 1,4-6,8 ng/mL) dentro de 0,5 - 1,5 hora. A meia-vida final da NET é de cerca de 8 (oito) -11 (onze) horas. A noretisterona liga-se à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabólitos mais importantes são isômeros da 5 α -diidro-NET e da tetraidro-NET, os quais são excretados principalmente na urina como sulfato ou glicuronídeos conjugados.

A propriedade farmacocinética em idosos não foi estudada.

Resultados pré-clínicos

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Por causa de diferenças marcantes entre espécies animais e entre animais e seres humanos, resultados pré-clínicos possuem um valor preditivo limitado na aplicação de estrógenos em humanos.

Em experiências com animais, estradiol ou valerato de estradiol apresentam um efeito embriotal em doses relativamente baixas; má formação do trato urogenital e feminização de fetos masculinos foram observadas.

Noretisterona, como outros progestogenos, causou virilização de fetos femininos de ratos e macacos.

Depois de doses altas de noretisterona, efeito embriotal foi observado.

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não revelaram nenhum risco particular para humanos além daqueles discutidos em outras seções.

Incompatibilidades

Não se aplica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se a paciente tiver:

- conhecimento, histórico ou suspeita de neoplasia maligna de mama;
- conhecimento, histórico ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por exemplo, neoplasia maligna do endométrio);
- sangramento genital não diagnosticado;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolismo venoso atual/presente ou prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina (ver também “Advertências e Precauções”)
- doença tromboembólica arterial prévia ou atual/presente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes da função hepática não tenham retornado ao normal;
- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
- porfiria

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

VERSÃO 03 DA RDC 47- esta versão altera a Versão 02

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH somente deve ser iniciada para sintomas que afetam negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos uma vez por ano e a TRH deve ser continuada somente se os benefícios superarem aos riscos.

São limitadas as evidências sobre os riscos associados com TRH no tratamento da menopausa prematura. Entretanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, o balanço entre os benefícios e os riscos para essas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade mais avançada.

Exames médicos/acompanhamento:

Antes de iniciar ou reinstituir a TRH, um levantamento completo da história clínica pessoal e familiar deve ser realizado.

Exames físicos (incluindo pélvico e de mama) devem ser orientados por este levantamento e pelas contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, controles periódicos são recomendados com frequência e natureza adaptadas a cada mulher.

As mulheres devem ser alertadas sobre as mudanças em seus seios que devem ser relatadas ao médico ou enfermeiro (veja o item “Neoplasia maligna de mama” a seguir). Rastreamentos, incluindo exames de imagem apropriados, como: mamografia, devem ser realizados em conformidade com as práticas diagnósticas atualmente aceitas e ajustados às necessidades clínicas individuais.

Condições que precisam de supervisão:

Se qualquer uma das seguintes condições estiver presente, ocorreu anteriormente, e/ou foi agravada durante a gravidez ou tratamentos hormonais anteriores, a paciente deve ser atentamente monitorada. Deve-se levar em conta que estas condições podem recorrer ou agravar-se durante o tratamento com Activelle®, especialmente:

- leiomioma do útero (fibroides uterinos) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, 1º grau de hereditariedade para a neoplasia maligna de mama;
- hipertensão;
- distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- *diabetes mellitus*, com ou sem envolvimento vascular;
- colelitíase;
- enxaqueca ou cefaleia (grave);
- lúpus eritematoso sistêmico;
- histórico de hiperplasia endometrial;
- epilepsia;
- asma;
- otosclerose.

Razões para interromper o tratamento imediatamente:

O tratamento deve ser interrompido no caso de ser descoberta alguma contraindicação e nas seguintes situações:

- icterícia ou agravamento da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;
- aparecimento de cefaleia do tipo enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma:

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado do risco de câncer do endométrio entre pacientes administrando estrogênio isolado varia de 2 (duas) a 12 (doze) vezes maior em comparação com as pacientes que não utilizam estrogênio isolado, dependendo da duração do tratamento e da

dose de estrogênio (ver também “Reações Adversas”). Após o término do tratamento o risco pode permanecer elevado durante mais de 10 anos.

A adição de um progestogênio cíclico por, pelo menos, 12 (doze) dias em um ciclo de 28 dias/mês, ou terapia contínua combinada de estrogênio-progestogênio em mulheres não hysterectomizadas evita o risco adicional associado ao uso com apenas estrogênio na TRH.

Hemorragia súbita e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se isto continuar ocorrendo após os primeiros meses de tratamento, ocorrer depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

Neoplasia maligna de mama:

As evidências gerais sugerem um aumento do risco de neoplasia maligna de mama em mulheres que tomaram combinações de estrogênio/progestogênio e, possivelmente, também em estrogênio isolado na TRH, que é dependente da duração da Terapia de Reposição Hormonal.

O estudo randomizado e placebo-controlado Women’s Health Initiative (WHI), e os estudos epidemiológicos, são consistentes ao encontrar um aumento de risco de câncer de mama em mulheres que tomam combinados de estrogênio-progestogênio na TRH (ver também “Reações Adversas”).

O aumento do risco torna-se aparente aproximadamente depois de 3 anos de uso, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento.

TRH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio/progestogênio, aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar desfavoravelmente a detecção radiológica da neoplasia maligna de mama.

Câncer ovariano:

O câncer de ovário é muito mais raro do que o câncer de mama. O uso a longo prazo (pelo menos 5-10 anos) de produtos da TRH de estrogênio isolado tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário (ver também “Reações Adversas”). Alguns estudos, incluindo o estudo Women’s Health Initiative (WHI), sugerem que o uso em longo prazo de hormônios combinados na TRH pode conferir um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver “Reações Adversas”).

Tromboembolismo venoso:

A TRH está associada a um aumento de 1.3 a 3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que posteriormente (Ver “Reações Adversas”).

Pacientes com estados trombofílicos conhecidos, têm um risco aumentado de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é, portanto, contraindicada nestes pacientes (ver “Contraindicações”).

Geralmente os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem o uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade ($IMC > 30 \text{ kg / m}^2$), o período de gravidez / pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para impedir o TEV após a cirurgia. Se a imobilização prolongada for necessária após cirurgia eletiva, a interrupção temporária da TRH, 4 a 6 semanas antes, é recomendada. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente esteja com completa mobilidade.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com histórico de trombose em uma idade jovem, rastreamento pode ser oferecido após aconselhamento cuidadoso considerando suas limitações (apenas uma porcentagem de deficiências trombofílicas são identificadas por exames).

Se alguma deficiência trombofílica for identificada associada à ocorrência de trombose em familiares ou se a deficiência for "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, de proteína S ou de proteína C ou de uma combinação de deficiências), a TRH é contraindicada.

As mulheres que estejam em tratamento crônico com anticoagulante requerem uma avaliação cuidadosa considerando o risco-benefício da TRH.

Se o TEV desenvolver-se após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a procurar seu médico imediatamente, quando ficarem cientes de um possível sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso nas pernas, dor súbita no peito, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC):

Não há evidência, proveniente de estudos randomizados controlados, de proteção contra o infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC que receberam a combinação de estrogênio-progestogênio ou somente estrogênio isolado na TRH.

O risco relativo de DAC durante o uso combinado de estrogênio-progestogênio na TRH é ligeiramente aumentado. Como o risco basal absoluto do DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido ao uso de estrogênio-progestogênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumenta com a idade mais avançada.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico:

A terapia combinada de estrogênio-progestogênio e estrogênio isolado estão associadas a um aumento de até 1.5 vezes do risco de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC é fortemente dependente da idade, o risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TRH irá aumentar com a idade (ver também "Reações Adversas").

Outras condições:

Os estrogênios podem causar retenção de fluidos e, por isso, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas com atenção, durante a reposição de estrogênio ou terapia de reposição hormonal, uma vez que casos raros de grande aumento de triglicerídios plasmáticos, levando a pancreatite, foram relatados com a terapia de estrogênio, nesta condição.

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando a um aumento do hormônio tireoidiano total circulante, medido através do iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio).

A captação de T3 por resina é reduzida, o que reflete o elevado nível de TBG. As concentrações de T4 e T3 livres ficam inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem ficar elevadas no soro, ou seja, globulina ligadora de corticosteroide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando a um aumento de corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônio livre ou biologicamente ativo mantêm-se inalteradas.

Outras proteínas plasmáticas podem ficar aumentadas (substrato renina/angiotensinogênio, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina). O uso da TRH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência do aumento do risco de demência em mulheres que começaram a usar a terapia combinada contínua ou de estrogênio isolado na TRH após a idade de 65 (sessenta e cinco) anos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: A experiência do tratamento em mulheres com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

Crianças: Não há indicações para crianças.

Fertilidade, gravidez e lactação:

VERSÃO 03 DA RDC 47- esta versão altera a Versão 02

Gravidez

Activelle® não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de Activelle®, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Os dados clínicos de um número limitado de grávidas expostas indicam efeitos adversos da noretisterona sobre o feto. Em doses maiores do que as normalmente utilizadas em contraceptivos orais e na TRH, foi observada a masculinização de fetos femininos.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até o momento, relacionados à exposição fetal inadvertida às combinações de estrogênios e progestogênios não indicam efeito teratogênico ou fetotóxico.

Lactação

Activelle® não é indicado durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

Activelle® não possui efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento contém LACTOSE.

Activelle® contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase, ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogênios e progestogênios pode estar aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de drogas, especialmente as enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, apresentam, em contrapartida, propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteroides.

Preparações vegetais, contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestogênios.

Clinicamente, um aumento no metabolismo de estrogênios e progestogênios pode levar a uma diminuição do efeito e a mudanças no perfil hemorrágico do útero.

Medicamentos que inibem a atividade das enzimas microssomais hepáticas metabolizantes de drogas, por exemplo, cetoconazol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas do Activelle®.

A administração concomitante de ciclosporina e Activelle® pode causar elevação dos níveis sanguíneos de creatinina, ciclosporina e transaminases, devido à redução do metabolismo da ciclosporina no fígado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Para proteger o medicamento da luz, manter o estojo dentro do cartucho.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses. Não use Activelle® após o prazo de validade indicado na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de Activelle® são brancos, redondos, biconvexos, com um diâmetro de 6 mm.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Activelle® é um produto de reposição hormonal combinada contínua, destinado a mulheres com útero intacto. Um comprimido deve ser tomado por via oral, uma vez ao dia sem interrupção, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a dose mínima efetiva deve ser utilizada pela menor duração de tratamento (veja também “Advertências e Precauções”).

A alteração para uma dose maior de produtos combinados pode ser indicada se a resposta após 3 meses for insuficiente para o alívio satisfatório dos sintomas.

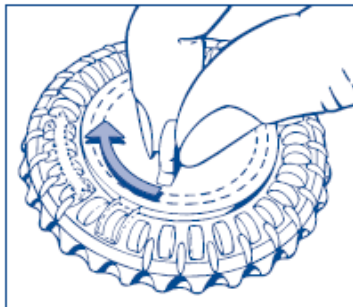
Nas mulheres com amenorreia e que não estão sob TRH, ou mulheres transferindo de terapia, a partir de um outro produto da TRH combinada contínua, o tratamento com Activelle® pode ser iniciado em qualquer dia conveniente. Nas mulheres, transferindo-se de outro regime de TRH sequencial, o tratamento deve começar logo após o término da sua hemorragia. Se a paciente esquecer-se de tomar o comprimido, o mesmo deve ser administrado o quanto antes dentro de um período de 12 horas. Após o período de 12 horas o comprimido deve ser descartado.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a chance de hemorragia súbita e de escape.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

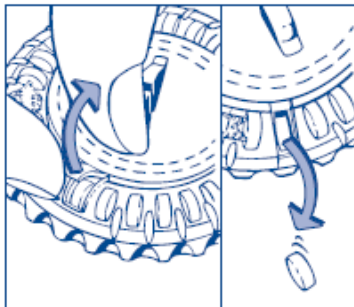
Instruções para o uso do estojo calendário

Como usar o estojo calendário



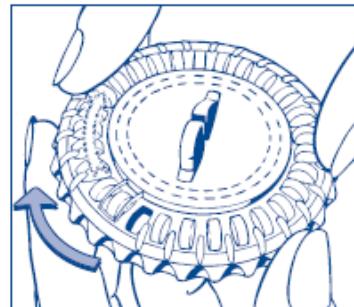
1. Ajustar o marcador de dias:

Girar o disco interno para ajustar o dia da semana em frente a pequena aba plástica.



2. Tomar o primeiro comprimido:

Quebrar a aba plástica e retirar o primeiro comprimido.



3. Mover o disco diariamente:

No dia seguinte, basta girar um espaço do disco transparente no sentido horário, como indicado pela seta. Retire o próximo comprimido. Lembre-se de tomar apenas um comprimido por dia.

Você só pode girar o disco transparente após o

comprimido ser retirado da abertura.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica:

Os eventos adversos mais frequentemente relatados nos ensaios clínicos com Activelle® foram sangramento vaginal e dor/sensibilidade mamária, relatados em aproximadamente 10% a 20% das pacientes. O sangramento vaginal ocorreu geralmente nos primeiros meses de tratamento.

A dor na mama desaparece geralmente após alguns meses de terapia. Todos os eventos adversos observados nos estudos clínicos randomizados, com um aumento na frequência em pacientes tratadas com Activelle® em comparação com o placebo, e que em um consenso geral estão possivelmente relacionados ao tratamento, são apresentados a seguir:

Reação muito comum: $\geq 1/10$

- Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:
 - mama dolorida ou sensível;
 - hemorragia vaginal.

Reação comum: $\geq 1/100$; $< 1/10$

- Infecções e infestações:
 - candidíase da vulva e da vagina ou vaginite (veja também “Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas”).
- Distúrbios do metabolismo e nutrição:
 - retenção de líquidos (veja também “Perturbações gerais e condições do local de administração”).
- Perturbações psiquiátricas:
 - depressão ou agravamento da depressão.
- Doenças do sistema nervoso:
 - cefaleia, enxaqueca ou agravamento da enxaqueca.
- Distúrbios gastrointestinais:
 - náusea.
- Distúrbios musculoesqueléticos do tecido conjuntivo e ossos:
 - dor nas costas.
- Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:
 - edema mamário ou mama aumentada;
 - fibroides uterinos, ou agravamento ou recorrência de fibroides uterinos.
- Perturbações gerais e condições do local de administração:
 - edema periférico.
- Exames:
 - aumento de peso.

Reação incomum: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$

- Doenças do sistema imune:
 - hipersensibilidade (veja também “Afecções da pele e tecido subcutâneo”).
- Perturbações psiquiátricas:
 - nervosismo.
- Vasculopatias:
 - tromboflebite superficial.
- Distúrbios gastrointestinais:
 - dor abdominal;
 - distensão abdominal;
 - desconforto abdominal;
 - flatulência ou distensão abdominal por gases.
- Afecções da pele e tecido subcutâneo:

VERSÃO 03 DA RDC 47- esta versão altera a Versão 02

- alopecia;
- hirsutismo ou acne;
- prurido ou urticária.
- Distúrbios músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e ossos:
 - câibra nas pernas.
- Perturbações gerais e condições do local de administração:
 - ineficácia do medicamento.

Reação rara: $\geq 1/10.000$;< 1/1.000

- Vasculopatias:
 - embolia pulmonar;
 - tromboflebite profunda.

Experiência pós-comercialização:

Além das reações adversas mencionadas anteriormente, aquelas apresentadas a seguir foram relatadas espontaneamente e são consideradas, por consenso geral, possivelmente relacionadas ao tratamento com Activelle®. A taxa de notificação espontânea destas reações adversas a medicamentos é muito rara (<1/10.000 e desconhecida (não pode ser estimado à partir dos dados disponíveis)):

A experiência pós-comercialização está sujeita à subnotificação, especialmente no que se refere a reações adversas triviais e bem conhecidas. As frequências apresentadas devem ser interpretadas dentro deste cenário:

- neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos): neoplasia maligna do endométrio;
- distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reação anafilática/choque);
- distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, diminuição ou aumento da libido;
- distúrbios do sistema nervoso: tontura, acidente vascular cerebral;
- afecções oculares: distúrbios visuais;
- cardiopatias: infarto do miocárdio;
- doenças vasculares: hipertensão agravada;
- distúrbios gastrointestinais: dispepsia, vômito;
- distúrbios hepatobiliares: doença da vesícula biliar, colelitíase, agravamento ou recorrência de colelitíase.
- afecções da pele e tecido subcutâneo: seborreia, erupções cutâneas, edema angioneurótico;
- distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: hiperplasia endometrial, prurido vulvovaginal;
- exames: perda de peso, hipertensão.

Outras reações adversas foram relatadas associadas a tratamentos com estrogênio/progestogênio:

- afecções da pele e tecido subcutâneo: Alopecia.
- cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- provável demência acima de 65 anos (veja também “Advertências e Precauções”).

Risco de câncer de mama

Um aumento de até 2 vezes no risco de diagnóstico de câncer de mama é relatado em mulheres que fazem terapia combinada estrogênio-progestogênio por mais de 5 anos.

Qualquer aumento do risco em pacientes que fazem terapia com o estrogênio isolado, é substancialmente mais baixa do que a observada em pacientes que fazem terapia combinada com estrogênio-progestogênio. O nível de risco depende do tempo de uso (ver também “Advertências e Precauções”).

Resultados do maior estudo randomizado, placebo-controlado (WHI-estudo) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados abaixo.

Million Women Study - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de utilização**TRH apenas com estrogênio**

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a TRH, durante um período de 5 anos*: 9-12

Taxa de risco **: 1,2

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 1-2 (0-3)

Combinado estrogênio-progestogênio

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a de TRH, durante um período de 5 anos *: 9-12

Taxa de risco **: 1,7

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 6 (5-7)

* Extraído da base de taxas de incidência em países desenvolvidos.

** Taxa de risco total. A razão do risco não é constante, mas aumenta conforme se prolonga a duração do uso.

Nota: Uma vez que a incidência de câncer de mama se difere entre os países da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também irá alterar proporcionalmente.

EUA Estudos WHI - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

CEE estrogênio isolado

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 21

Taxa de risco e 95% CI: 0,8 (0,7-1,0)

Casos adicionais A cada 1.000 pacientes usuárias da TRH por mais de 5 anos (95% CI): -4 (-6-0) *

CEE + MPA estrogênio-progestogênio **

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 14

Razão de risco e 95% CI: 1,2 (1,0-1,5)

Casos adicionais por 1.000 pacientes da TRH mais de 5 anos (95% CI): 4 (0-9)

* Estudos WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.

** Quando a análise foi restrita a mulheres que não usaram a TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento. Após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuários.

Risco de câncer endometrial

O risco de câncer de endométrio está em torno de 5 em cada 1.000 mulheres com útero que não utilizam a TRH.

Em mulheres com útero, o uso de estrogênio isolado na TRH não é recomendado, pois aumenta o risco de câncer de endométrio (ver também “Advertências e precauções”).

Dependendo da duração do uso de estrogênio isolado e da dose de estrogênio, pode ocorrer o aumento do risco de câncer do endométrio em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais, diagnosticadas em cada 1.000 mulheres entre as idades de 50 e 65 anos.

A adição de progestogênio ao tratamento com estrogênio isolado durante pelo menos 12 dias no ciclo poderá prevenir esse aumento de risco. No Million Women Study, o uso durante 5 anos do tratamento combinado (sequencial ou contínuo), a TRH não aumenta o risco de câncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risco de câncer de ovário

O uso em longo prazo de estrogênio isolado e, estrogênio-progestogênio combinado na TRH tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de câncer de ovário. No Million Women Study, 5 anos de TRH resultou em 1 caso extra em 2.500 pacientes.

Risco de tromboembolismo venoso

A TRH está associada a um aumento do risco relativo de 1,3 a 3 no desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver também “Advertências e Precauções”). Resultados

dos estudos WHI são apresentados a seguir:

Estudos WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Estrogênio isolado oral*

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 7

Taxa de risco e 95% CI: 1,2 (0,6-2,4)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 1 (-3-10)

Combinação estrogênio-progestogênio oral

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 4

Taxa de risco e 95% CI: 2,3 (1,2-4,3)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 5 (1-13)

*Estudo em mulheres sem útero.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentada em pacientes utilizando a combinação de estrogênio-progestogênio na TRH com idade superior a 60 anos (ver também “Advertências e precauções”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

A terapia com estrogênio isolado e estrogênio-progestogênio está associado a um aumento do risco relativo de até 1,5 vezes de AVC isquêmico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não é aumentado durante a utilização da TRH.

Este risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco basal é fortemente dependente da idade.

O risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TRH irá aumentar com a idade (ver “Advertências e Precauções”).

WHI estudos combinados - Risco adicional de AVC isquêmico* com mais de 5 anos de uso.

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 8

Taxa de risco e 95% CI: 1,3 (1,1-1,6)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 3 (1-5)

* Nenhuma diferenciação foi feita entre acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária –

NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose pode manifestar-se por náusea e vômito. O tratamento deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

M.S.: 1.0043.1042

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2760 Maaloev, Dinamarca

Registrado, Importado e distribuído por:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3465 – São Paulo – SP

CNPJ 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

Venda sob prescrição médica.

A marca Actiwell® é de propriedade da Novo Nordisk FemCare AG, Suíça.

© 2004/2010

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/6/2014	0503955140	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem contendo 1estojo calendário com 28 comprimidos revestidos.
Não aplicável	Não aplicável	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAME NTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAME NTO?	VP	Embalagem contendo 1estojo calendário com 28 comprimidos revestidos.

VERSÃO 03 DA RDC 47- esta versão altera a Versão 02

