

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Activelle 1 mg/0,5mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse-rivestite con film.

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse con diametro di 6 mm. Le compresse sono incise con la scritta NOVO 288 su un lato e logo del bue APIS sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica per le donne in postmenopausa i cui cicli mestruali sono terminati da oltre un anno.

Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post menopausa ad alto rischio di future fratture che non tollerano altri farmaci indicati per la prevenzione dell'osteoporosi o l'uso dei quali è loro controindicato.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Il passaggio a un prodotto combinato a dose più elevata può essere indicato se la risposta dopo 3 mesi è insufficiente per alleviare i sintomi in modo soddisfacente.

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

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

4.3 Controindicazioni

- Carcinoma della mammella in atto, pregresso o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti in atto, pregressi o sospetti (es. carcinoma endometriale)
- Sanguinamenti genitali non classificati
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Patologie trombofiliche note (es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Tromboembolia arteriosa attiva o pregressa (es. angina, infarto del miocardio)
- Epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatie o mancata normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica
- Ipersensibilità conosciuta alle sostanze attive del prodotto o agli eccipienti
- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

Vi è una evidenza limitata sul rischio associato alla TOS nel trattamento della menopausa prematura. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi può essere favorevole in queste donne rispetto a donne più anziane.

Esame clinico/follow-up

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

Condizioni che necessitano di una supervisione

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

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

- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

Ragioni per una immediata sospensione della terapia

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

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

Iperplasia endometriale e carcinoma

In donne con l'utero integro, il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni da soli, vengono somministrati per periodi prolungati. Il riportato aumento del rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di solo estrogeno è da 2 a 12 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeno (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per più di 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per ciclo di un mese/28 giorni o una terapia estro-progestinica combinata continua in donne non isterectomizzate, previene l'eccesso di rischio associato con la TOS a base di solo estrogeno.

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

Carcinoma mammario

L'evidenza complessiva mostra un aumentato rischio di carcinoma mammario in donne che assumono TOS combinata estro-progestinica e possibilmente anche solo estrogenica, che è dipendente dalla durata dell'assunzione di TOS.

Lo studio clinico randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Initiative study (WHI) e studi epidemiologici mostrano in modo concorde un incremento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono combinate estro-progestiniche come TOS (vedere paragrafo 4.8).

L'eccesso di rischio diventa evidente dopo circa 3 anni di utilizzo ma ritorna allo stato iniziale entro pochi (al massimo 5) anni dopo l'interruzione del trattamento.

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

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Tromboembolie venose

La TOS si associa ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolie venose (TEV), es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali episodi è risultato essere più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con note condizioni trombofiliche hanno un rischio di TEV aumentato e la TOS può aggiungersi a questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio per la TEV generalmente riconosciuti comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m²), la gravidanza/il periodo postparto, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso unanime relativamente al possibile ruolo favorente delle varici sugli episodi di TEV.

Come in tutti i pazienti nel periodo post-operatorio, è necessario considerare misure di profilassi per prevenire TEV successive all'intervento. Se una prolungata immobilizzazione deve seguire l'intervento, si raccomanda di interrompere il trattamento della TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso se la donna è ancora immobilizzata.

In donne che non hanno una storia personale di TEV ma che hanno un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo attenta valutazione riguardo alle sue limitazioni (solo una parte di difetti trombofilici sono identificati dallo screening).

Se viene identificato un difetto trombofilico che ha come conseguenza trombosi nei membri della famiglia oppure se il difetto è "importante" (es. carenza di antitrombina, di proteina S o proteina C o combinazione di carenze), la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti necessitano di un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio della TOS.

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

Coronaropatia (CAD)

Dagli studi randomizzati controllati disponibili non emergono evidenze sulla protezione da infarto del miocardio in donne con o senza CAD in atto che ricevono TOS combinata estro-progestinica o a base di solo estrogene.

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata estro-progestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estro-progestinici è molto basso in donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Ictus ischemico

Le terapie combinate estro-progestiniche e quelle a base di soli estrogeni sono associate ad un rischio di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al baseline dipende molto dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che utilizzano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e quindi è opportuno monitorare attentamente le donne affette da cardiopatie o nefropatie.

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

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

L'uso di TOS non migliora la funzione cognitiva. Esiste una qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può aumentare con l'utilizzo concomitante di sostanze note nell'indurre gli enzimi del metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivi (es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir, telaprevir e nelfinavir, sebbene conosciuti come forti inibitori, di contro presentano proprietà inducenti quando usati in associazione con ormoni steroidei. Preparazioni di erboristeria contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici.

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

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

La somministrazione concomitante di ciclosporina e Activelle può causare un aumento dei livelli di ciclosporina, creatinina e transaminasi a causa del ridotto metabolismo della ciclosporina nel fegato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Activelle non è indicato durante la gravidanza.

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

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

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

Allattamento

Activelle non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

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

Activelle non ha alcun effetto noto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza clinica

Gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi clinici con Activelle sono stati i sanguinamenti vaginali e il dolore /dolorabilità mammaria, descritti in circa il 10%-20% delle pazienti. Il sanguinamento vaginale solitamente si presentava nei primi mesi di trattamento.

Il dolore mammario solitamente scompariva dopo pochi mesi di terapia. Nella tabella sottostante sono illustrati tutti gli eventi avversi osservati negli studi clinici randomizzati con una frequenza più elevata nelle pazienti trattate con Activelle o prodotti TOS simili rispetto al placebo e che su giudizio unanime sono verosimilmente correlati al trattamento.

Classe organico-sistemica	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100; < 1/10$	Non comune $\geq 1/1,000; < 1/100$	Raro $\geq 1/10,000; < 1/1,000$
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi genitale o vaginite, vedi anche Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, vedi anche Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione idrica, vedi anche Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Disturbi psichiatrici		Depressione o depressione aggravata	Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, emicrania o emicrania aggravata		
Patologie vascolari			Tromboflebite superficiale	Tromboembolia venosa profonda Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Nausea	Dolore addominale, distensione o malessere addominale Flatulenza o aerofagia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Alopecia, irsutismo o acne	

Classe organico-sistemica	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100; < 1/10$	Non comune $\geq 1/1,000; < 1/100$	Raro $\geq 1/10,000; < 1/1,000$
			Prurito o orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Dorsalgia	Crampi alle gambe	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore o dolorabilità mammaria Emorragia vaginale	Edema o ingrossamento mammario Fibromi uterini aggravati o fibromi uterini recidivanti o fibromi uterini		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico	Inefficacia del farmaco	
Esami diagnostici		Incremento ponderale		

Esperienza post-marketing

Oltre alle citate reazioni farmacologiche avverse, le seguenti reazioni sono state riportate spontaneamente e sono considerate a giudizio unanime possibilmente correlate al trattamento con Activelle. L'incidenza di tali reazioni avverse è molto rara ($< 1/10.000$, non nota – ovvero non può essere stimata dai dati disponibili). Nella fase post-marketing le segnalazioni sono normalmente meno frequenti soprattutto per quel che riguarda le reazioni avverse banali e ben note. Le frequenze presentate devono perciò essere interpretate alla luce di ciò:

- Neoplasie benigne e maligne (inclusi cisti e polipi): Carcinoma endometriale
- Disturbi del sistema immunitario: Reazioni di ipersensibilità generalizzata (es. reazione/shock anafilattico)
- Disturbi psichiatrici: Insonnia, ansia, riduzione della libido, aumento della libido
- Patologie del sistema nervoso: Vertigini, ictus
- Patologie dell'occhio: Disturbi della vista
- Patologie cardiache: Infarto del miocardio
- Patologie vascolari: Ipertensione aggravata
- Patologie gastrointestinali: Dispepsia, vomito
- Patologie epatobiliari: Malattia della colecisti, colelitiasi, colelitiasi aggravata, colelitiasi recidivante
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Seborrea, rash, edema angioneurotico
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: Iperplasia endometriale, prurito vulvovaginale
- Esami diagnostici: Calo ponderale, incremento della pressione arteriosa

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

- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: Alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza oltre i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4)

Rischio di carcinoma mammario

Nelle donne in terapia combinata estro-progestinica per più di 5 anni viene riscontrato un rischio di incorrere nella diagnosi di carcinoma mammario aumentato fino a 2 volte.

Ogni rischio aumentato nelle utilizzatrici di terapia contenente soli strogeni è sostanzialmente più basso di quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche.

Il livello di rischio dipende dalla durata dell'utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

Di seguito vengono presentati i risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (studio WHI) e del più vasto studio epidemiologico (MWS).

Million Women Study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Range età (anni)	Casi aggiuntivi per 1.000 donne che non hanno mai usato TOS per un periodo di 5 anni*	Rischio relativo e IC 95%**	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS 5 anni (IC 95%)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinazioni estrogeno-progestiniche			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tratto dai tassi di incidenza al baseline nei Paesi sviluppati.

** Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante ma aumenta con l'aumentare della durata dell'utilizzo.

Nota: Poiché l'incidenza di base di carcinoma mammario è diversa nei Paesi dell'Unione Europea, anche il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambia proporzionalmente.

US WHI studies – Additional risk of breast cancer after 5 years' use

Range età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio a placebo per 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS per 5 anni (IC 95%)
CEE solo estrogeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogeno-progestinico**			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento nel rischio di carcinoma mammario.

** Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non avevano usato la TOS prima dello studio non compariva un rischio aumentato durante i primi 5 anni di trattamento. Dopo 5 anni, il rischio era maggiore rispetto alle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma endometriale

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 ogni 1.000 donne con utero intatto che non usano TOS. Nelle donne con utero intatto, l'uso di TOS con soli estrogeni non è raccomandata perché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata della terapia con soli estrogeni e della dose di estrogeno, l'aumento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi in più diagnosticati ogni 1.000 donne in età compresa tra i 50 e i 65 anni.

Aggiungendo un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo è possibile prevenire questo rischio elevato. Nel Million Women Study, l'uso di TOS combinata (sequenziale o continua) per 5 anni non aumentava il rischio di carcinoma endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TOS (vedere paragrafo 4.4). Di seguito sono presentati i risultati dello studio WHI:

Studi WHI –Rischio aggiuntivo di TEV nell'uso per 5 anni

Range età (età)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio a placebo in 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (95% IC)
Terapia orale solo estrogeni *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia orale combinata estrogeno-progestinica			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studio in donne senza l'utero

Rischio di patologie delle arterie coronariche

Il rischio di patologie delle arterie coronariche è leggermente aumentato nelle donne oltre i 60 anni di età che usano la TOS combinata estro-progestinica (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapia a base di soli estrogeni e estro-progestinici è associato ad un rischio relativo di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso di TOS. Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata del trattamento, ma il rischio al baseline è fortemente dipendente dall'età. Il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati– Rischio aggiuntivo di ictus ischemico* in 5 anni di terapia

Range età (anni)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio a placebo in 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici in 5 anni (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Non è stata effettuata distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazione fissa, Codice ATC: G03FA01

Meccanismo d'azione

Estradiolo: il principio attivo, il 17 β -estradiolo di sintesi, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Sostituisce la perdita della produzione estrogenica in donne in menopausa ed allevia i sintomi della menopausa. Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea che si osserva dopo la menopausa o dopo ovariectomia.

Noretisterone acetato: Progestinico sintetico con azioni simili a quelle del progesterone, un ormone sessuale femminile. Poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, la somministrazione di estrogeni non bilanciata aumenta il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce molto, il rischio di iperplasia endometriale indotta dagli estrogeni nelle donne non isterectomizzate.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici con Activelle l'aggiunta del noretisterone acetato ha evidenziato il sollievo dei sintomi vasomotori prodotto dal 17 β -estradiolo.

La remissione dei sintomi menopausali si ottiene durante le prime settimane di trattamento.

Activelle è una TOS combinata continua che si somministra con l'obiettivo di evitare i sanguinamenti regolari associati con TOS cicliche o sequenziali. L'amenorrea (nessun sanguinamento o spotting) è stata riportata nel 90% delle donne durante i 9-12 mesi di trattamento. Sanguinamenti e/o spotting sono comparsi nel 27% delle donne durante i primi 3 mesi di terapia e nel 10% durante i 10-12 mesi di trattamento.

La carenza estrogenica in menopausa si associa ad un aumento del turnover osseo e ad un declino della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento. Dopo l'interruzione della TOS, la massa ossea viene persa in una quota simile a quella delle donne non trattate.

L'evidenza estrapolata dallo studio WHI e dalla meta-analisi di studi clinici, mostra che l'uso corrente di TOS da sola o in combinazione con progestinici, somministrata a donne per la maggior parte sane, riduce il rischio di fratture all'anca, alle vertebre e di altre fratture osteoporotiche. La TOS può anche prevenire le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoprosi già accertata, ma le evidenze su questo sono limitate.

Gli effetti di Activelle sulla densità minerale ossea sono stati valutati in uno studio clinico, randomizzato controllato, a doppio cieco, verso placebo della durata di 2 anni su donne in postmenopausa (n = 327 in uno studio, di cui 47 trattate con Activelle e 48 con Kliogest (2 mg di estradiolo e 1 mg di noretisterone acetato) e n=135 in un altro studio che includeva 46 pazienti trattate con Activelle). Tutte le pazienti venivano trattate anche con una supplementazione di calcio da 500 a 1000 mg/die. Activelle preveniva significativamente la perdita di massa ossea a livello della colonna, delle anche, del radio distale e dell'intero scheletro, rispetto alle donne non trattate (supplementazione di calcio più placebo). Nelle donne in postmenopausa da pochi anni (1-5 anni dall'ultima mestruazione), dopo 2 anni di trattamento con Activelle la percentuale di cambiamento rispetto alla baseline della densità minerale ossea a livello della colonna lombare, del collo del femore e del trocantere femorale risultava 4.8 \pm 0.6%, 1.6 \pm 0.7% and 4.3 \pm 0.7% (media \pm SEM), rispettivamente, mentre con la combinazione a dose più alta contenente 2 mg di estradiolo (E2) e 1 mg di noretisterone acetato (NETA) (Kliogest) risultava 5.4 \pm 0.7%, 2.9 \pm 0.8% and 5.0 \pm 0.9% rispettivamente. La

percentuale di donne che mantenevano o aumentavano la densità minerale ossea durante il trattamento con ActiVelle e Kliogest era del 87% e del 91% rispettivamente, dopo 2 anni di terapia. In uno studio condotto in donne in post-menopausa con un'età media di 58 anni il trattamento con ActiVelle per 2 anni ha aumentato la densità minerale ossea a livello della colonna di $5.9 \pm 0.9\%$, a livello delle anche di $4.2 \pm 1.0\%$, a livello del radio distale di $2.1 \pm 0.6\%$ e a livello dell'intero scheletro di $3.7 \pm 0.6\%$.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione del 17β -estradiolo

Dopo la somministrazione orale del 17β -estradiolo in forma micronizzata, si assiste ad un rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale. Il 17β -estradiolo subisce un esteso metabolismo di primo passaggio a livello epatico e di altri organi enterici e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di circa 35 pg/ml (range 21-52 pg/ml entro 5-8 ore). L'emivita del 17β -estradiolo è di circa 12-14 ore. Circola legato alla SHBG (37%) ed all'albumina (61%), mentre circa solo il 1-2% circola in forma libera.

Biotrasformazione e eliminazione del 17β -estradiolo

Il metabolismo del 17β -estradiolo avviene prevalentemente nel fegato e nell'intestino, ma anche in altri organi bersaglio, e coinvolge la formazione di metaboliti meno attivi o inattivi, compreso l'estrone, i catecolostrogeni e diversi estrogeni solfati e glucuronidi. Gli estrogeni vengono escreti per via biliare, dove vengono idrolizzati e riassorbiti (circolazione enteroepatica), e soprattutto nelle urine in forma biologicamente inattiva.

Assorbimento e distribuzione del noretisterone acetato

Dopo la somministrazione per via orale il noretisterone acetato viene rapidamente assorbito e trasformato in noretisterone (NET). Questo subisce metabolismo di primo passaggio a livello epatico e di altri organi enterici e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di circa 3.9 ng/ml (30 nmol/L) (range 1.4-6.8 ng/ml) entro 0.5-1.5 ore. L'emivita terminale del NET è di circa 8-11 ore. Circola legato alla SHBG (36%) ed all'albumina (61%).

Biotrasformazione e eliminazione del noretisterone acetato

I metaboliti più importanti sono isomeri del 5α -diidro-NET e del tetraidro-NET, che vengono escreti soprattutto nelle urine come coniugati solfati e glucuronidi.

Le proprietà farmacocinetiche nelle donne anziane non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Copovidone
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Triacetina
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare. Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

- La base di polipropilene colorata non trasparente
- La copertura rotonda di polistirene trasparente
- Il disco centrale di polistirene colorato non trasparente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk S.p.A,
Via Elio Vittorini, 129
00144 Roma
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034117010

AIC n. 034117022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 1998

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica per le donne in postmenopausa i cui cicli mestruali sono terminati da oltre un anno.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Il passaggio a un prodotto combinato a dose più elevata, ad esempio Activelle 1 mg/0,5 mg compresse, deve essere preso in considerazione se la risposta dopo 3 mesi di trattamento è insufficiente per alleviare i sintomi.

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

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

4.3 Controindicazioni

- Carcinoma della mammella noto, pregresso o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti noti o sospetti (es. carcinoma endometriale)
- Sanguinamenti genitali non classificati
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa idiopatica pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Patologie trombofiliche note (es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Tromboembolia arteriosa attiva o pregressa (es. angina, infarto del miocardio)
- Epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatie o mancata normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica
- Ipersensibilità conosciuta alle sostanze attive del prodotto o agli eccipienti
- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Vi è una evidenza limitata sul rischio associato alla TOS nel trattamento della menopausa prematura. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi può essere favorevole in queste donne rispetto a donne più anziane.

Esame clinico/follow-up

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

Condizioni che necessitano di una supervisione

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

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- Anamnesi positiva o fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere oltre)
- Fattori di rischio per neoplasie estrogeno-dipendenti, es. ereditarietà di primo grado per carcinoma della mammella
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza complicanze vascolari
- Colelitiasi
- Eemicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia dell'endometrio (vedere oltre)
- Epilessia
- Asma

- Otosclerosi

Ragioni per una immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso sussistano controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e nelle seguenti situazioni:

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

Iperplasia endometriale e carcinoma

In donne con l'utero integro, il rischio di iperplasia endometriale e carcinoma aumenta quando gli estrogeni da soli, vengono somministrati per periodi prolungati. Il riportato aumento del rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di solo estrogeno è da 2 a 12 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeno (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per più di 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per ciclo di un mese/28 giorni o una terapia estro-progestinica combinata continua in donne non isterectomizzate, previene l'eccesso di rischio associato con la TOS a base di solo estrogeno.

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

Carcinoma mammario

L'evidenza complessiva mostra un aumentato rischio di carcinoma mammario in donne che assumono TOS combinata estro-progestinica e possibilmente anche solo estrogenica, che è dipendente dalla durata dell'assunzione di TOS.

Lo studio clinico randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Initiative study (WHI) e studi epidemiologici mostrano in modo concorde un incremento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono combinate estro-progestiniche come TOS (vedere paragrafo 4.8).

L'eccesso di rischio diventa evidente dopo circa 3 anni di utilizzo, ma ritorna allo stato iniziale entro pochi (al massimo 5) anni dopo l'interruzione del trattamento.

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

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Tromboembolie venose

La TOS si associa ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolie venose (TEV), es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali episodi è risultato essere più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con note condizioni trombofiliche hanno un rischio di TEV aumentato e la TOS può aggiungersi a questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio per la TEV generalmente riconosciuti comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m²), la gravidanza/il periodo postparto, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso unanime relativamente al possibile ruolo favorente delle varici sugli episodi di TEV.

Come in tutti i pazienti nel periodo post-operatorio, è necessario considerare misure di profilassi per prevenire TEV successive all'intervento. Se una prolungata immobilizzazione deve seguire l'intervento, si raccomanda di interrompere il trattamento della TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso se la donna è ancora immobilizzata.

In donne che non hanno una storia personale di TEV ma che hanno un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo attenta valutazione riguardo alle sue limitazioni (solo una parte di difetti trombofilici sono identificati dallo screening).

Se viene identificato un difetto trombofilico che ha come conseguenza trombosi nei membri della famiglia oppure se il difetto è "importante" (es. carenza di antitrombina, di proteina S o proteina C o combinazione di carenze), la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti necessitano di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio della TOS.

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

Coronaropatia (CAD)

Dagli studi randomizzati controllati disponibili non emergono evidenze sulla protezione da infarto del miocardio in donne con o senza CAD in atto che ricevono TOS combinata estro-progestinica o a base di solo estrogene.

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata estro-progestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estro-progestinici è molto basso in donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Ictus ischemico

Le terapie combinate estro-progestiniche e quelle a base di soli estrogeni sono associate ad un rischio di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al baseline dipende molto dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che utilizzano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Ipotiroidismo

Le pazienti che richiedono terapia ormonale sostitutiva tiroidea, devono essere monitorate regolarmente per le funzioni tiroidee in modo da assicurare che i livelli di ormone tiroideo rimangano in un range accettabile.

Angioedema

Gli estrogeni possono indurre o aggravare i sintomi di angioedema, in particolare nelle donne con angioedema ereditario.

Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e quindi è opportuno monitorare attentamente le donne affette da cardiopatie o nefropatie.

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

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

L'uso di TOS non migliora la funzione cognitiva. Esiste una qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può aumentare con l'utilizzo concomitante di sostanze note nell'indurre gli enzimi del metabolismo dei farmaci, in particolare gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivi (es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir, telaprevir e nelfinavir, sebbene conosciuti come forti inibitori, di contro, presentano proprietà inducenti quando usati in associazione con ormoni steroidei. Preparazioni erboristiche contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici.

Clinicamente, un incremento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può portare ad una riduzione dei loro effetti ed a variazioni del profilo di sanguinamento uterino.

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

La somministrazione concomitante di ciclosporina e Activelle può causare un aumento dei livelli di ciclosporina, creatinina e transaminasi a causa del ridotto metabolismo della ciclosporina nel fegato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Activelle non è indicato durante la gravidanza.

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

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

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

Allattamento

Activelle non è indicato durante l'allattamento.

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

Activelle non ha alcun effetto noto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza clinica

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

Classe organico-sistemica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100; <1/10	Non comune ≥1/1.000; <1/100	Raro ≥1/10.000; <1/1.000
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica vulvovaginale, vedere anche Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, vedere anche Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione idrica, vedere anche Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Disturbi psichiatrici			Depressione o depressione aggravata Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Emicrania Vertigini	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Distensione addominale Dispepsia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito o orticaria Alopecia Acne	

Classe organico-sistemica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100; <1/10	Non comune ≥1/1.000; <1/100	Raro ≥1/10.000; <1/1.000
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dorsalgia Dolore al collo Dolori agli arti	Crampi alle gambe	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia vaginale	Ispessimento endometriale Infezione micotica vulvovaginale	Dolore mammario Fastidio al seno	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema periferico	

Esperienza post-marketing

Oltre alle citate reazioni farmacologiche avverse, le seguenti reazioni sono state riportate spontaneamente e sono considerate a giudizio unanime possibilmente correlate al trattamento con Activelle 1 mg/0,5 mg. L'incidenza di tali reazioni avverse è molto rara (< 1/10.000, non nota – ovvero non può essere stimata dai dati disponibili). Nella fase post-marketing le segnalazioni sono normalmente meno frequenti soprattutto per quel che riguarda le reazioni avverse banali e ben note. Le frequenze presentate devono perciò essere interpretate alla luce di ciò:

- Neoplasie benigne e maligne (inclusi cisti e polipi): Carcinoma endometriale
- Disturbi del sistema immunitario: Reazioni di ipersensibilità generalizzata (es. reazione/shock anafilattico)
- Disturbi psichiatrici: Insonnia, ansia, riduzione della libido, aumento della libido
- Patologie del sistema nervoso: Vertigini, ictus
- Patologie dell'occhio: Disturbi della vista
- Patologie cardiache: Infarto del miocardio
- Patologie vascolari: Ipertensione aggravata
- Patologie gastrointestinali: Dispepsia, vomito
- Patologie epatobiliari: Malattia della colecisti, coelitiasi, coelitiasi aggravata, coelitiasi recidivante
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Seborrea, rash, edema angioneurotico
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: Iperplasia endometriale, prurito vulvovaginale
- Esami diagnostici: Calo ponderale, incremento della pressione arteriosa

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

- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: Alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza oltre i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4)
- Secchezza degli occhi
- Alterazione della composizione del film lacrimale.

Rischio di carcinoma mammario

Nelle donne in terapia combinata estro-progestinica per più di 5 anni viene riscontrato un rischio di incorrere nella diagnosi di carcinoma mammario aumentato fino a 2 volte.

Ogni rischio aumentato nelle utilizzatrici di terapia contenente soli strogeni è sostanzialmente più basso di quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche.

Il livello di rischio dipende dalla durata dell'utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

Di seguito vengono presentati i risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (studio WHI) e del più vasto studio epidemiologico (MWS).

Million Women Study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Range età (anni)	Casi aggiuntivi per 1.000 donne che non hanno mai usato TOS per un periodo di 5 anni*	Rischio relativo e IC 95%**	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS 5 anni (IC 95%)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinazioni estrogeno-progestiniche			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tratto dai tassi di incidenza al baseline nei Paesi sviluppati.

** Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante ma aumenta con l'aumentare della durata dell'utilizzo.

Nota: Poiché l'incidenza di base di carcinoma mammario è diversa nei Paesi dell'Unione Europea, anche il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambia proporzionalmente.

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Range età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio a placebo per 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS per 5 anni (IC 95%)
CEE solo estrogeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogeno-progestinico**			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento nel rischio di carcinoma mammario.

** Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non avevano usato la TOS prima dello studio non compariva un rischio aumentato durante i primi 5 anni di trattamento. Dopo 5 anni, il rischio era maggiore rispetto alle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma endometriale

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 ogni 1.000 donne con utero intatto che non usano TOS. Nelle donne con utero intatto, l'uso di TOS con soli estrogeni non è raccomandata perché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata della terapia con soli estrogeni e della dose di estrogeno, l'aumento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi in più diagnosticati ogni 1.000 donne in età compresa tra i 50 e i 65 anni.

Aggiungendo un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo è possibile prevenire questo rischio elevato. Nel Million Women Study, l'uso di TOS combinata (sequenziale o continua) per 5 anni non aumentava il rischio di carcinoma endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato associato ad un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TOS (vedere paragrafo 4.4). Di seguito sono presentati i risultati dello studio WHI:

Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV nell'uso per 5 anni

Range età (età)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio a placebo in 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (95% IC)
Terapia orale solo estrogeni *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia orale combinata estrogeno-progestinica			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studio in donne senza l'utero

Rischio di patologie delle arterie coronariche

Il rischio di patologie delle arterie coronariche è leggermente aumentato nelle donne oltre i 60 anni di età che usano la TOS combinata estro-progestinica (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapia a base di soli estrogeni e estro-progestinici è associato ad un rischio relativo di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso di TOS. Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata del trattamento, ma il rischio al baseline è fortemente dipendente dall'età. Il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico* in 5 anni di terapia

Range età (anni)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio a placebo in 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici in 5 anni (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Non è stata effettuata distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

I sintomi del sovradosaggio con gli estrogeni orali sono: indolenzimento mammario, nausea, vomito e/o metrorragia. Il sovradosaggio di progestinici può portare ad uno stato depressivo, stanchezza, acne e irsutismo. Il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Noretisterone acetato: progestinico sintetico con azioni simili a quelle del progesterone, un ormone sessuale femminile. Poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, la somministrazione di soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce molto il rischio di iperplasia endometriale indotta dagli estrogeni nelle donne non isterectomizzate.

La remissione dei sintomi menopausali si ottiene durante le prime settimane di trattamento. Dalla terza settimana, la diminuzione del numero medio di vampate di calore di intensità moderata e grave nel gruppo di trattamento con 0,5 mg di estradiolo era statisticamente significativo ($p \leq 0,001$) rispetto al gruppo trattato con placebo. Questa riduzione è rimasta fino alla conclusione dello studio (24 settimane).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di Activelle, 17 β -estradiolo in forma micronizzata, si assiste ad un rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale. Il 17 β -estradiolo subisce un esteso metabolismo di primo passaggio a livello epatico e di altri organi enterici e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 5-8 ore. Dopo la somministrazione di 2 compresse di Activelle il picco medio della concentrazione plasmatica è di 24 pg/ml (CV 38 %). L'emivita del 17 β -estradiolo è di circa 15 ore; circola legato alla SHBG (37%) ed all'albumina (61%), mentre circa solo l'1- 2% circola in forma libera.

Il metabolismo del 17 β -estradiolo avviene prevalentemente nel fegato e nell'intestino, ma anche in altri organi bersaglio, e coinvolge la formazione di metaboliti meno attivi o inattivi, compreso l'estrone, i catecolestrogeni e diversi estrogeni solfati e glucuronidi. Gli estrogeni coniugati vengono escreti per via biliare, dove vengono idrolizzati e riassorbiti (circolazione enteroepatica), e soprattutto nelle urine in forma biologicamente inattiva.

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

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

Le proprietà farmacocinetiche nelle donne anziane non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Triacetina
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non refrigerare. Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

- La base di polipropilene colorata non trasparente
- La copertura rotonda di polistirene trasparente
- Il disco centrale di polistirene colorato non trasparente.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk Spa
Via Elio Vottorini, 129
00144 - Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034117034
AIC n. 034117046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO