

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Activelle 1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Estradiol (como hemihidrato de estradiol) 1 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg.

Excipiente con efecto conocido: 37 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos, blancos, redondos, biconvexos, con un diámetro de 6 mm. Los comprimidos van grabados con NOVO 288 en una cara y el toro Apis en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, cuando ha transcurrido por lo menos 1 año desde la última menstruación.

Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro, que no toleran o en las que están contraindicados otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis.

La experiencia en el tratamiento de mujeres de más de 65 años es limitada.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Activelle es un producto de THS combinada continua destinada a mujeres con el útero intacto.

Se debe tomar 1 comprimido diario por vía oral, sin interrupción y preferentemente a la misma hora cada día.

Tanto al inicio como durante la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

Si la respuesta después de 3 meses no es suficiente para el alivio de los síntomas, podría estar indicado el cambio a un producto combinado con una dosis más alta.

En mujeres con amenorrea y sin THS o en mujeres que cambian de otro producto de THS combinada continua, el tratamiento con Activelle puede comenzarse cualquier día que convenga. En mujeres que cambian de un régimen de THS secuencial, el tratamiento debe comenzar inmediatamente después de haber finalizado la hemorragia.

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, deberá tomarlo tan pronto como sea posible dentro de las 12 horas siguientes. Si han transcurrido más de 12 horas, el comprimido deberá desecharse. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de sufrir hemorragias y pérdidas de sangre.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Antecedentes, sospecha o cáncer de mama conocido
- Conocimiento, antecedentes o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso reciente o anterior (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4))
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Porfiria

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THS solo debe de iniciarse cuando dichos síntomas deterioran la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe de realizarse, al menos una vez al año, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de la THS, que solo debe mantenerse mientras los beneficios superen a los riesgos.

Los datos indicativos de riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitados. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance de los beneficios y riesgos para estas mujeres debería ser más favorable que para mujeres de más edad.

#### Reconocimiento/seguimiento médico

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica completa, tanto personal como familiar. En las exploraciones físicas (incluyendo pelvis y mamas) se tendrá en cuenta este historial, así como las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan evaluaciones periódicas cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Deben realizarse exploraciones periódicas utilizando las técnicas de imagen adecuadas (p. ej., mamografía) de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

#### Condiciones que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o bien agravarse durante el tratamiento con Activelle, en particular

- Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular

- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

#### Motivos para una retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

#### Hiperplasia de endometrio y carcinoma

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y carcinoma aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces, en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede continuar elevado durante más de 10 años.

La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por mes/ciclo de 28 días o el tratamiento continuo combinado con estrógenos-progestágenos en mujeres no hysterectomizadas evita el riesgo excesivo asociado a la THS con estrógenos solos.

Se puede producir hemorragia intermenstrual y sangrado durante los primeros meses del tratamiento. Si las hemorragias o sangrados no desaparecen tras los primeros meses del tratamiento, si aparecen algún tiempo después de haber iniciado el tratamiento o si se mantienen tras la interrupción del mismo, se investigarán los motivos mediante pruebas que pueden incluir una biopsia de endometrio para descartar una neoplasia maligna endometrial.

#### Cáncer de mama

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama

#### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

### Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

Como en todos los pacientes en el postoperatorio, se tendrán en cuenta las medidas profilácticas para prevenir la TEV tras las intervenciones quirúrgicas. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debería reinstaurarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica una anomalía trombofílica relacionada con trombosis en los miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

### Enfermedad arterial coronaria (CAD)

Los ensayos controlados aleatorizados no aportan pruebas de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin CAD que hayan recibido THS combinada con estrógenos-progestágenos o sólo con estrógenos.

El riesgo relativo de CAD durante el uso de THS combinada con estrógenos-progestágenos está ligeramente aumentado. Puesto que el riesgo absoluto basal de CAD depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de CAD por el uso de estrógenos-progestágenos es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta a edades más avanzadas.

### Accidente cerebrovascular isquémico

La THS con estrógenos solos y la THS combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

#### Otros condiciones

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de grandes elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis.

Los estrógenos aumentan los niveles de globulina de unión a tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas pruebas de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años.

Activelle contiene lactosa monohidrato. Las pacientes con los problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede aumentar por el uso concomitante de sustancias conocidas como inductoras de las enzimas que metabolizan medicamentos, en especial las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz).

Ritonavir, telaprevir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes, por contraste, exhiben propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Las preparaciones de hierbas que contienen hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede reducir el efecto de estos y modificar el perfil de hemorragias uterinas.

Los fármacos que inhiben la actividad microsómica hepática de las enzimas que metabolizan medicamentos, por ejemplo, ketoconazol, pueden aumentar los niveles circulantes de los principios activos de Activelle.

La administración concomitante de ciclosporina y Activelle puede aumentar los niveles de ciclosporina, creatinina y transaminasas en sangre debido a la reducción del metabolismo de ciclosporina en el hígado.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Activelle no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la medicación con Activelle, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Clínicamente, los datos procedentes de un número limitado de embarazos expuestos indican efectos adversos de la noretisterona sobre el feto. En dosis superiores a las utilizadas habitualmente en la anticoncepción oral y en la THS, se ha observado masculinización de fetos del sexo femenino.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la exposición fetal inadvertida a estrógenos y progestágenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

### Lactancia

Activelle no está indicado durante la lactancia.

### Fertilidad

No se dispone de datos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Activelle no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Experiencia clínica

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos realizados con Activelle fueron hemorragias vaginales y dolor/sensibilidad en las mamas, comunicados aproximadamente en el 10 % al 20 % de las pacientes. Las hemorragias vaginales se produjeron en los primeros meses del tratamiento. El dolor en las mamas desapareció después de unos pocos meses de tratamiento. Todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos aleatorizados con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con Activelle en comparación con placebo y que, a juicio general, están posiblemente relacionadas con el tratamiento, se presentan en la siguiente tabla:

<b>Clasificación por órgano o sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥ 1/10</b>	<b>Frecuentes ≥ 1/100 ; &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥ 1/1.000 ; &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥ 1/10.000 ; &lt; 1/1.000</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Candidiasis genital o vaginitis; ver también “Trastornos del aparato reproductor y de la mama”		
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			Hipersensibilidad; ver también “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”	

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Retención de líquidos, ver también “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Depresión o agravamiento de la depresión	Nerviosismo	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea, migraña o agravamiento de la migraña		
<b>Trastornos vasculares</b>			Tromboflebitis superficial	Tromboembolismo venoso profundo Embolismo pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas	Dolor, distensión o malestar abdominales Flatulencia o hinchazón	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Alopecia, hirsutismo o acné Prurito o urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda	Calambres en las piernas	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Dolor o sensibilidad en las mamas Hemorragia vaginal	Edema mamario o aumento del tamaño de las mamas Aparición o recurrencia de fibromas uterinos o agravamiento de fibromas uterinos existentes		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema periférico	Ineficacia farmacológica	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento del peso		

Experiencia postcomercialización:

Además de las reacciones adversas antes mencionadas, se indican a continuación las reacciones comunicadas de forma espontánea y que posiblemente, según una valoración general, están relacionadas con el tratamiento con Activelle. La tasa de comunicación espontánea de estas reacciones adversas al medicamento es "muy rara" (<1/10.000) o de "frecuencia no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La experiencia posterior a la comercialización está sujeta a una baja notificación, especialmente en lo referente a

las reacciones adversas al medicamento triviales y bien conocidas. Las frecuencias presentadas se deberían interpretar bajo dicha perspectiva:

- Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de endometrio
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (p. ej., reacción/choque anafilácticos)
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad, disminución de la libido, aumento de la libido
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, accidentes cerebrovasculares
- Trastornos oculares: alteraciones de la visión
- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio
- Trastornos vasculares: agravamiento de la hipertensión
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, vómitos
- Trastornos hepatobiliares: enfermedad de la vesicular biliar, colelitiasis, agravamiento de la colelitiasis, recurrencia de la colelitiasis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: seborrea, exantema, edema angioneurótico
- Trastorno del sistema reproductor y de las mamas: hiperplasia endometrial, prurito vulvovaginal
- Exploraciones complementarias: pérdida de peso, aumento de la presión arterial

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con relación a otros tratamientos con estrógenos-progestágenos:

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Demencia probable por encima de los 65 años (ver sección 4.4).

#### Riesgo de cáncer de mama

Se notifica un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.

El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.

El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

#### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (Kg/m<sup>2</sup>)**

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 años
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (Kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.



### Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (Kg/m<sup>2</sup>)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS en un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS tras 10 años
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (Kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

### Estudios WHI US: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
<b>Estrógeno solo (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Combinación estrógeno-progestágeno (CEE+MPA)**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un riesgo mayor de cáncer de mama.

\*\* Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se observó un aumento de riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento. Tras 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

### Riesgo de cáncer endometrial

El riesgo de cáncer endometrial es aproximadamente de 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS solo con estrógeno, ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración y la dosis de estrógenos solos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres entre 50 y 65 años de edad.

La adición de progestágeno al tratamiento con estrógeno un mínimo de 12 días por ciclo puede evitar este riesgo mayor. En el Million Women Study, el uso durante 5 años de THS combinada (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### Riesgo de cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR

1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

#### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de tales acontecimientos es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI:

#### **Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso**

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
<b>Estrógeno oral solo*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Combinación estrógenos-progestágenos orales</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Estudio en mujeres sin útero

#### Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada con estrógenos-progestágenos por encima de los 60 años (ver apartado 4.4).

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso del tratamiento solo con estrógenos y el combinado con estrógenos-progestágenos está asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni la duración de uso, pero el riesgo basal depende fundamentalmente de la edad. El riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

#### **Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* durante 5 años de uso**

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

## **4.9 Sobredosis**

La sobredosis se puede manifestar con náuseas y vómitos. El tratamiento debe ser sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Código ATC: G03FA01.

#### Mecanismo de acción

Estradiol: el principio activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos

Los estrógenos previenen la pérdida ósea tras la menopausia o una ovariectomía.

Acetato de noretisterona: progestágeno sintético con acciones similares a las de la progesterona, una hormona sexual femenina natural. Debido a que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no histerectomizadas.

#### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos con Activelle, la adición de acetato de noretisterona mejoró el efecto de 17 $\beta$ -estradiol en el alivio de los síntomas vasomotores.

El alivio de los síntomas menopáusicos se consigue durante las primeras semanas de tratamiento.

Activelle es una THS continua combinada que se administra con la intención de evitar la metrorragia de privación regular asociada a la THS cíclica o secuencial. Se observó amenorrea (sin hemorragias ni oligometrorragias) en el 90 % de las mujeres entre los meses 9 a 12 de tratamiento. Se observaron hemorragias u oligometrorragias en el 27 % de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento y en el 10 % durante los meses 10 a 12 de tratamiento.

La carencia estrogénica en la menopausia se asocia a un aumento del recambio óseo y una disminución de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea depende de la dosis. La protección parece ser eficaz mientras el tratamiento sea continuado. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea comienza a perderse a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.

Los datos extraídos del ensayo WHI y de metanálisis de ensayos muestran que el uso de la THS, sola o en combinación con un progestágeno (administrada fundamentalmente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas de cadera, vértebras y otras fracturas osteoporóticas. La THS también podría prevenir las fracturas en mujeres con baja densidad ósea o con osteoporosis, pero las pruebas al respecto son limitadas.

Los efectos de Activelle sobre la densidad mineral ósea se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 2 años de duración, en mujeres posmenopáusicas (n = 327 mujeres en uno de los ensayos, de las cuales 47 recibieron Activelle y 48 recibieron Kliogest (2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona) y n = 135 mujeres en el otro ensayo, de las cuales 46 recibieron Activelle). Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio en cantidades entre 500 y 1.000 mg diarios. Activelle previno significativamente la pérdida ósea en la columna lumbar, total de la cadera, radio distal y total del cuerpo, en comparación con las mujeres tratadas con placebo y suplementos de calcio. En las mujeres posmenopáusicas recientes (1 a 5 años desde la última menstruación), el cambio porcentual respecto a los valores basales de la densidad mineral ósea de la columna lumbar, el cuello femoral y el trocánter femoral de

las pacientes que completaron 2 años de tratamiento con Activelle fue de  $4,8 \pm 0,6$  %,  $1,6 \pm 0,7$  % y  $4,3 \pm 0,7$  % (media  $\pm$  EEM), respectivamente, mientras que con la dosis de combinación más alta, que contenía 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona (Kliogest), fue de  $5,4 \pm 0,7$  %,  $2,9 \pm 0,8$  % y  $5,0 \pm 0,9$  %, respectivamente. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la densidad mineral ósea durante el tratamiento con Activelle y Kliogest fue del 87 % y el 91 %, respectivamente, tras 2 años de tratamiento. En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con una edad media de 58 años, el tratamiento con Activelle durante 2 años aumento la densidad mineral ósea de la columna lumbar en  $5,9 \pm 0,9$  %; del total de la cadera en  $4,2 \pm 1,0$  %; del radio distal en  $2,1 \pm 0,6$  %, y del total del cuerpo en  $3,7 \pm 0,6$  %.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución del 17 $\beta$ -estradiol

Tras la administración oral de 17 $\beta$ -estradiol en forma micronizada, se produce una rápida absorción en el tubo digestivo. Sufre un intenso metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima en plasma aproximadamente de 35 pg/ml (intervalo de 21 a 25 pg/ml) entre 5 y 8 horas después. La semivida del 17 $\beta$ -estradiol es aproximadamente de 12 a 14 horas. Circula unido a SHBG (37 %) y a albúmina (61 %) y solo del 1 % al 2 %, aproximadamente, está sin unir.

### Biotransformación y eliminación del 17 $\beta$ -estradiol

El metabolismo del 17 $\beta$ -estradiol se produce principalmente en el hígado y el intestino, pero también en otros órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, como estronas, catecolestrógenos y diversos sulfatos de estrógenos y glucurónidos de estrógenos. Los estrógenos se excretan por la bilis, se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y se eliminan principalmente por la orina en forma biológicamente inactiva.

### Absorción y distribución del acetato de noretisterona

Después de la administración oral, el acetato de noretisterona se absorbe rápidamente y se transforma en noretisterona (NET). Sufre metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima en plasma aproximadamente de 3,9 ng/ml (intervalo de 1,4 a 6,8 ng/ml) entre 0,5 y 1,5 horas después. La semivida de la NET es aproximadamente de 8 a 11 horas. La NET se une a SHBG (36 %) y a albúmina (61 %).

### Biotransformación y eliminación del acetato de noretisterona

Los metabolitos más importantes son isómeros de 5  $\alpha$ -dihidro-NET y de tetrahidro-NET, que se excretan principalmente en la orina como sulfatos o glucurónidos conjugados

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en ancianos.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las marcadas diferencias entre especies animales y entre los animales y los seres humanos, los resultados preclínicos tienen un valor limitado para predecir el efecto de la administración de estrógenos en seres humanos.

Los estudios en animales han mostrado efectos letales embrionarios del estradiol o valerato de estradiol incluso con dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones de las vías urogenitales y feminización de los fetos macho.

La noretisterona, como otros progestágenos, provoca virilización de fetos hembra en ratas y monos. Se observaron efectos letales embrionarios a altas dosis de noretisterona.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los comentados en otras secciones de la ficha técnica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Copovidona  
Talco  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Hipromelosa  
Triacetina  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

1 x 28 comprimidos ó 3 x 28 comprimidos en envases disco-calendario.

El envase disco-calendario, que contiene 28 comprimidos, está constituido por las siguientes 3 partes:

- La base, de polipropileno coloreado opaco.
- La tapa, con forma de anillo, de poliestireno transparente.
- El disco central, de poliestireno coloreado opaco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Isdin SA  
Provençals 33  
08019 Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.465

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 3 Junio 1998

Fecha de la última renovación: 3 Junio 2013

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2020