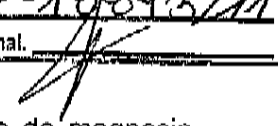


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUJETO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOR FARMACÉUTICOS NUEVOS	
29 AGO 2011	
N° Ref	BE 217812/10
N° Registro	F-18843/11
Firma Profesional	

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Estradiol (como hemihidrato) 0,5 mg

Noretisterona acetato 0,1 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, copolividona, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, triacetato, c.s.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Los estrógenos endógenos son en gran medida responsables del desarrollo y mantención del sistema reproductivo femenino y de las características sexuales secundarias. Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno humano intracelular y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, a nivel del receptor.

La principal fuente de estrógeno en el ciclo normal en mujeres adultas es el folículo ovárico, que secreta de 70 a 500 mcg de estradiol diario, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría del estrógeno endógeno es producido por la conversión de la androstenediona, secretada por la corteza suprarrenal, a estrona por los tejidos periféricos. Por lo tanto, estrona y el sulfato de forma conjugada, sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos actúan a través de la unión a receptores nucleares de estrógenos en los tejidos sensibles. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de estrógenos. Estos varían en proporción de tejido a tejido.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción de gonadotropinas por la pituitaria, la hormona luteinizante (LH), y la hormona folículo estimulante (FSH) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos reducen los niveles elevados de estas hormonas en mujeres postmenopáusicas.

Los progestágenos estimulan la diferenciación celular y, en general, se oponen a las acciones de los estrógenos, disminuyendo los niveles de los receptores de estrógeno, aumentando el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo así los metabolitos activos. Los progestágenos ejercen sus efectos en las células blanco por su unión a los receptores específicos de progesterona. Los receptores de progesterona han sido identificados en el sistema reproductivo femenino, mamas, hipófisis, hipotálamo, y en el sistema nervioso central. Los progestágenos producen cambios endometriales similares a los que ocurren con la hormona natural progesterona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción

Estradiol (E2) se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de Activelle Low, las concentraciones plasmáticas máximas de estradiol se alcanzan lentamente dentro de 5 a 8 horas. Cuando se administra por vía oral, el estradiol se metaboliza extensamente (metabolismo de primer paso) a sulfato de estrona, con pequeñas cantidades de otros conjugados y no conjugados de estrógenos. Tras la administración oral, la Noretisterona acetato (NETA) se absorbe rápidamente y se transforma a noretisterona. Sufre metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza la concentración plasmática máxima dentro de 0,5 a 1,5 horas después de la administración de Activelle Low. La biodisponibilidad oral de estradiol y noretisterona después de la administración de Activelle 1,0 mg/0,5 mg en comparación a una combinación de una solución oral es de 53% y 100%, respectivamente. La administración de Activelle 1,0 mg/0,5 mg con los alimentos no modificó la biodisponibilidad de estradiol, a pesar del aumento en el  $ABC_{0-72}$  de 19% y la disminución en  $C_{máx}$  del 36% de noretisterona.

#### Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran generalmente en concentraciones más altas en los órganos blancos de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la globulina (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente el 1-2% circula libre. Noretisterona también se une en medida similar a la globulina (36%) y a la albúmina (61%).

#### Metabolismo

Estradiol: los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. Estradiol se convierte reversiblemente a estrona, y ambos se pueden convertir en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática, conjugación sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de los conjugados en el intestino, e hidrólisis en el intestino seguida por reabsorción. En mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como conjugados de sulfato, especialmente el sulfato de estrona, que sirve como un reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

Noretisterona acetato: Los metabolitos más importantes de la Noretisterona son los isómeros de 5 $\alpha$ -dihidro-noretisterona y tetrahidro-noretisterona, que se excretan principalmente en la orina como conjugados sulfato o glucurónidos.

#### Excreción

Estradiol, estrona y estriol se excretan en la orina como conjugados glucurónido y conjugados sulfato. La vida media de estradiol después de la administración de una dosis única de Activelle 1,0 mg/0,5 mg es de 12-14 horas. La vida media terminal de noretisterona es de aproximadamente 8-11 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Poblaciones especiales**

No hay estudios farmacocinéticos realizados en poblaciones especiales, incluidos los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Interacciones medicamentosas**

La coadministración de estradiol con acetato de noretisterona no ha suscitado ninguna influencia aparente sobre la farmacocinética de noretisterona. Del mismo modo, no hay interacciones relevantes de noretisterona sobre la farmacocinética del estradiol.

Estudios in-vitro e in-vivo han demostrado que los estrógenos se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, inhibidores o inductores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Inductores del CYP3A4 tales como los preparados de la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina, y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente resultando en una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Inhibidores del CYP3A4, tales como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos, resultando en efectos secundarios.

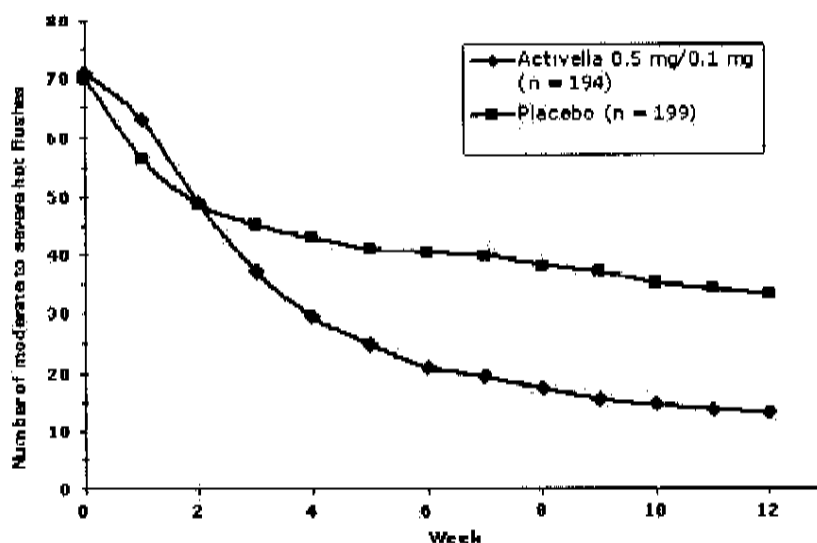
**ESTUDIOS CLÍNICOS****Efectos sobre síntomas vasomotores**

En un estudio llevado a cabo en Europa en un total de 577 mujeres postmenopáusicas se les administró aleatoriamente: Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg; 0,5 mg E2/ 0,25 mg NETA, o placebo durante 24 semanas de tratamiento. La media del número y la gravedad de los sofocos se redujeron significativamente en la semana 4 y la semana 12 en las mujeres que usaban Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg (ver Figura 1) y 0,5 mg E2/0,25 mg NETA comparados con el placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Figura 1: Número medio de sofocos de grado moderado a grave durante semanas 0 a 12



**Efectos sobre el endometrio**

Activelle 1,0 mg/0,5 mg redujo la incidencia de hiperplasia endometrial inducida por estrógeno en un ensayo clínico controlado, randomizado de duración de 1 año. Este ensayo se realizó en 1176 sujetos a los que se les asignó al azar a una de los 4 opciones: 1 mg de Estradiol (n = 296), 1 mg E2 + 0,1 mg NETA (n = 294), 1 mg E2 + 0,25 mg NETA (n = 291), y Activelle 1,0 mg/0,5 mg (n = 295). Al final del estudio, los resultados de la biopsia de endometrio estuvieron disponibles para 988 sujetos. Los resultados de 1 mg de estradiol en comparación con Activelle 1,0 mg/0,5 mg se muestran en la Tabla 1.

**TABLA 1: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ESTRADIOL Y ACTIVELLE 1,0 mg/ 0,5 mg EN UN ESTUDIO DE 12 MESES**

	1 mg E2	Activelle 1 mg E2/0,50 mg NETA	1 mg E2/0,25 mg NETA	1 mg E2/0,1 mg NETA
	(n=296)	(n=295)	(n=291)	(n=294)
No. de sujetos con evaluación histológica al final del estudio	247	241	251	249

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No. (%) de sujetos con hiperplasia endometrial al final del estudio	36 (14.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
---	------------	----------	----------	----------

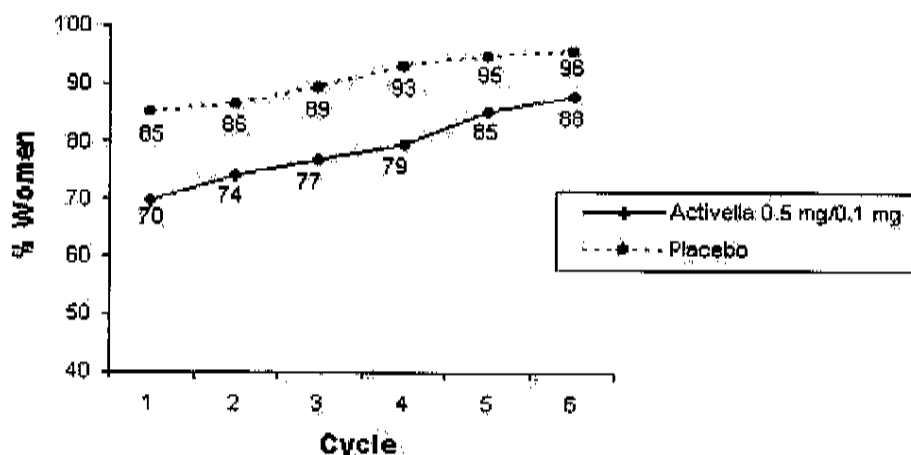
**Efectos sobre sangrado uterino o spotting**

Un ensayo clínico con Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg demostró un perfil similar de sangrado en comparación con placebo.

El 88% de las mujeres tratadas con Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg tuvieron amenorrea después de 6 meses de tratamiento (véase Figura 2).

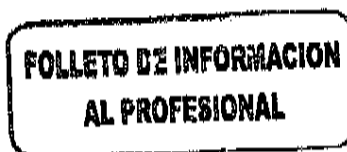
Figura 2: Pacientes tratados con Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg con amenorrea con el paso del tiempo.

Porcentaje de mujeres sin sangrado o manchado en cualquier ciclo.



**Efectos sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)**

Los resultados de dos ensayos randomizados, multicéntricos, suplementado con calcio (500-1000 mg/día), controlado con placebo, de duración de 2 años, demostraron que Activelle 1,0 mg/0,5 mg y Estradiol 0,5 mg son eficaces en la prevención de la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas. Si bien Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg no fue estudiado directamente en estos ensayos, un ensayo estadounidense (US ensayo) mostró que la adición de Norestisterona acetato a estradiol aumenta el efecto sobre la DMO, por lo tanto, los cambios en DMO esperados del tratamiento con Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg deben ser por lo menos tan grandes como se observó con 0,5 mg de estradiol.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En un ensayo estadounidense (US), 327 mujeres postmenopáusicas (media de tiempo desde la menopausia de 2,5 a 3,1 años) con una edad media de 53 años fueron asignadas al azar a 7 grupos (0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg de estradiol solo; 1 mg de estradiol con 0,25 mg de Noretisterona acetato, 1 mg de estradiol con 0,5 mg de Noretisterona acetato, y 2 mg de estradiol y 1 mg de Noretisterona acetato, y placebo).

En un ensayo europeo (UE), 135 mujeres postmenopáusicas (media de tiempo desde la menopausia 8,4 a 9,3 años) con una edad media de 58 años fueron asignadas al azar a 1 mg de estradiol con 0,25 mg de Noretisterona acetato, 1 mg de estradiol con 0,5 mg de Noretisterona acetato, y placebo. Aproximadamente el 58% y 67% de los sujetos al azar en los dos ensayos clínicos, respectivamente, completaron los dos ensayos clínicos. La DMO se midió utilizando doble de energía de rayos-x absorciometría (DEXA).

En la Tabla 2 se muestra un resumen de los resultados al comparar Activelle 1,0 mg/0,5 mg y 0,5 mg de estradiol con placebo en los dos ensayos de prevención.

**TABLa 2: PORCENTAJE DE CAMBIO (MEDIA ± DS) EN DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) PARA Activelle 1,0 mg/0,5 mg Y 0,5 mg E2\***

	Ensayo US			Ensayo UE	
	Placebo (n=37)	0,5 mg E2* (n=31)	Activelle 1,0 mg/0,5 mg (n=37)	Placebo (n=40)	Activelle 1,0 mg/0,5 mg (n=38)
Columna lumbar	-2.1 ± 2.9	2.3 ± 2.8€	3.8 ± 3.0€	-0.9 ± 4.0	5.4 ± 4.8€
Cuello del fémur	-2.3 ± 3.4	0.3 ± 2.9€€	1.8 ± 4.1€	-1.0 ± 4.6	0.7 ± 6.1
Trocánter femoral	-2.0 ± 4.3	1.7 ± 4.1€€€	3.7 ± 4.3€	0.8 ± 6.9	6.3 ± 7.6€

US = Estados Unidos, UE = Europeo

\* Si bien Activelle 0,5 mg/0,1 mg no fue estudiado directamente en estos ensayos, el ensayo US mostró que la adición de NETA a estradiol aumenta el efecto sobre la DMO, por lo tanto, los cambios esperados en la DMO con el tratamiento con Activella 0,5 mg/0,1 mg ser al menos tan grandes como se observa con 0,5 mg de estradiol.

€ Significativamente ( $p < 0.001$ ) diferente al placebo.

€€ Significativamente ( $p < 0.007$ ) diferente al placebo.

€€€ Significativamente ( $p < 0.002$ ) diferente al placebo.

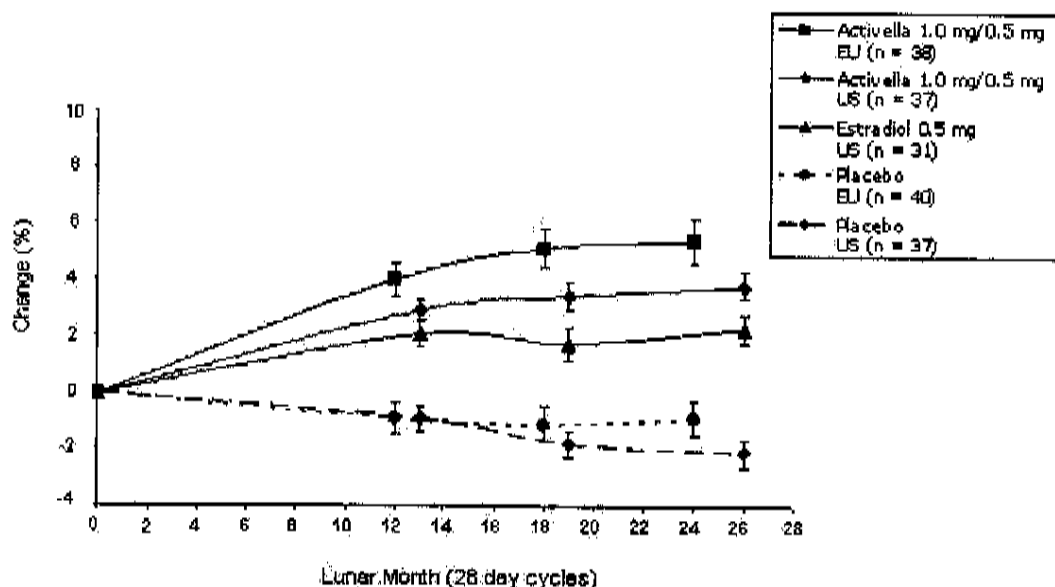
La diferencia total en el promedio de porcentaje de variación de la DMO en la columna lumbar en el ensayo US (1000 mg/día de calcio) entre Activelle 1,0 mg/0,5 mg y placebo fue del 5,9% y entre

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

estradiol 0,5 mg y placebo fue de 4,4%. En el estudio UE (500 mg/día de calcio), la diferencia total en el promedio de porcentaje de variación de la DMO en la columna lumbar fue del 6,3%. Activelle 1,0 mg/0,5 mg y estradiol 0,5 mg también aumentó la DMO en el cuello femoral y trocánter femoral en comparación con el placebo. El aumento de la DMO en la columna lumbar en los ensayos clínicos US y UE para Activelle 1,0 mg/0,5 mg y estradiol 0,5 mg se muestra en la Figura 3.

Figura 3: Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO)  $\pm$  SEM de la columna lumbar (L1-L4) para Activella 1,0 mg / 0,5 mg y Estradiol 0,5 mg \*



\* Si bien Activelle Low 0,5mg/0,1 mg no fue estudiado directamente en estos ensayos, el ensayo estadounidense mostró que la adición de Noretisterona acetato a Estradiol aumenta el efecto sobre la DMO, por lo tanto, los cambios esperados de la DMO a partir del tratamiento con Activelle Low 0,5 mg/0,1 mg deben ser por lo menos tan grande como se observó con estradiol 0,5 mg.

#### Efectos sobre el recambio óseo

Activelle 1,0 mg/0,5 mg redujo los marcadores de recambio óseo en suero y orina con un marcado descenso en los marcadores de resorción ósea (por ejemplo, piridinolina, deoxipiridinolina) y, en menor medida en los marcadores de formación ósea (por ejemplo, la osteocalcina sérica, fosfatasa alcalina específica ósea). La supresión de los marcadores de recambio óseo se hizo evidente por 3 meses y persistió a lo largo de 24 meses, que correspondió al periodo de tratamiento.

El tratamiento con 0,5 mg de estradiol disminuyó los marcadores bioquímicos de la resorción ósea

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(piridinolina urinaria, deoxipiridinolina urinaria) y la formación ósea (fosfatasa alcalina específica ósea), en comparación con el placebo. Estas disminuciones ocurrieron por 6 meses de tratamiento después de que los niveles se mantuvieron por 24 meses.

**INDICACIONES Y USOS**

Activelle Low 0,5 mg /0,1 mg se indica en las mujeres que no se les ha extirpado el útero para:

- Tratamiento de los síntomas vasomotores de grado moderado a grave asociados con la menopausia.
- Prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Cuando se prescriba exclusivamente para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, la terapia debería ser considerada sólo para las mujeres en riesgo significativo de osteoporosis y deben ser cuidadosamente considerados los medicamentos no estrogénicos.

Nota: Las bases para reducir el riesgo de la osteoporosis postmenopáusica son: ejercicios con carga de peso, ingesta adecuada de calcio y vitamina D, y cuando se indique, la terapia farmacológica.

Mujeres postmenopáusicas necesitan un promedio de 1500 mg/día de calcio elemental. Por lo tanto, cuando no está contraindicado, la administración de suplementos de calcio puede ser útil para las mujeres con ingesta alimentaria deficiente. La administración de suplementos de vitamina D de 400-800 UI/día también pueden ser necesarios para asegurar una adecuada ingesta diaria en mujeres postmenopáusicas.

**CONTRAINDICACIONES**

Activelle Low no debe usarse en mujeres con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Hemorragia vaginal anormal o sin diagnosticar.
- Padece o ha padecido de cáncer de mama o si se sospecha.
- Padece o ha padecido de neoplasia dependiente de estrógeno o si se sospecha.
- Padece de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, o tiene historial de estas condiciones.
- Tiene porfiria.
- Tiene hiperplasia endometrial y no está siendo tratada.
- Ha padecido recientemente (por ejemplo, en los últimos años) de alguna enfermedad tromboembólica arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina).
- Insuficiencia o enfermedad hepática.
- Hipersensibilidad conocida a los componentes de Activelle Low 0,5 mg /0,1mg.
- Está o sospeche el embarazo. No hay ninguna indicación de Activelle Low en el embarazo. Parece haber poco o ningún aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que han utilizado estrógenos y progestágenos de los anticonceptivos orales inadvertidamente durante las primeras etapas del embarazo.

**ADVERTENCIAS**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Afecciones cardiovasculares**

La terapia de estrógeno más progestina, se ha asociado con un aumento del riesgo de infarto al miocardio, así como los accidentes cerebrovasculares, trombosis venosa y embolia pulmonar.

La terapia de estrógenos, se ha asociado con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP). En caso de que alguno de estos eventos se produzca o se sospeche, los estrógenos deben suspenderse de inmediato.

Quienes tengan factores de riesgo para la enfermedad vascular arterial (por ejemplo, la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la obesidad) y/o tromboembolismo venoso (TEV) (por ejemplo, la historia personal o historia familiar de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico) deben ser manejados adecuadamente.

**Tumores malignos**

• **Cáncer de mama**

Estudios observacionales han informado de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan estrógeno en combinación con progestágenos, y un menor aumento del riesgo con la terapia de estrógenos solos, después de varios años de uso. Para ambos resultados, el riesgo aumentó con la duración del uso, y parece volver a los valores iniciales durante unos cinco años después de la interrupción del tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos importantes sobre el riesgo después de suspender la terapia). En estos estudios, el riesgo de cáncer de mama fue mayor y se manifestó antes, con la terapia de estrógeno en combinación con progestágenos, en comparación con la terapia de estrógenos solos. Sin embargo, estos estudios no han encontrado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre los diferentes estrógenos o entre las diferentes combinaciones de estrógeno y progestágenos, dosis, o vías de administración.

En un ensayo de un año entre 1.176 mujeres que recibieron 1 mg de estradiol o una combinación de 1 mg de estradiol más una de las tres diferentes dosis de NETA (0,1; 0,25 y 0,5 mg), fueron diagnosticados siete casos nuevos de cáncer de mama, dos de los cuales ocurrieron entre el grupo de 295 mujeres tratadas con Activelle 1,0 mg/0,5 mg y dos de los cuales ocurrieron entre el grupo de 294 mujeres tratadas con 1 mg estradiol/0,1 mg de NETA.

Con el uso de estrógeno solo y de estrógeno más progestágenos se ha informado que da lugar a un aumento de mamografías anormales que requieren mayor evaluación. Todas las mujeres deberían realizarse exámenes de mama anualmente y auto-exámenes mensuales. Además, las mamografías deben programarse basadas en la edad de la paciente, factores de riesgo, y en los resultados de mamografías anteriores.

• **Cáncer de endometrio**

El uso de estrógenos en mujeres con útero intacto ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo de cáncer de endometrio entre los usuarios de estrógeno es de 2 a 12 veces mayor que en quienes no los usan, y parece depender de la duración del tratamiento y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVEVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

la dosis de estrógeno. La mayoría de los estudios muestran que no hay un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de un año. El mayor riesgo aparece asociado con el uso prolongado, con un aumento del riesgo de 15 a 24 veces por un período de cinco a diez años o más. Se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de discontinuar la terapia de estrógeno.

Es importante que todas las mujeres que toman la combinación estrógeno/progestágenos tengan vigilancia clínica. Deberían llevarse a cabo medidas de diagnóstico adecuadas, incluida la toma de muestras de endometrio cuando se indique, para descartar malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal no diagnosticado, persistente o recurrente. No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente de los estrógenos sintéticos en dosis equivalentes. Agregar un progestágeno a la terapia con estrógenos ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, el que puede ser un precursor de cáncer de endometrio.

Se ha informado que la hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer de endometrio) se produce en aproximadamente el 1% o menos con Activella en un ensayo clínico grande.

**Demencia**

En un estudio de estrógeno más progestina, Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), un subestudio de Women's Health Initiative (WHI), a una población de 4.532 mujeres postmenopáusicas de 65 a 79 años se les administró al azar estrógenos conjugados (CE)/Medroxiprogesterona acetato (MPA) (0,625 mg/2,5 mg al día) o placebo. En un subestudio WHIMS de estrógeno solo, a una población de 2.947 mujeres histerectomizadas, de 65 a 79 años, se les administró al azar CE (0,625 mg al día) o placebo.

En el subestudio de estrógeno más progestina, después de una media de seguimiento de cuatro años, 40 mujeres del grupo de estrógeno más progestina y 21 mujeres del grupo placebo fueron diagnosticadas con demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable para estrógeno más progestina vs placebo fue de 2,05 (IC 95% 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable para CE/MPA vs placebo fue de 45 vs 22 casos por 10.000 mujeres-años.

En el subestudio de estrógeno solo, después de un seguimiento medio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógeno solo y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable para CE solo vs placebo fue de 1,49 (IC 95% 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable para CE solo vs placebo fue de 37 vs 25 casos por 10.000 mujeres-años.

Cuando se agruparon los datos de las dos poblaciones, se informó que el riesgo relativo global de demencia probable fue 1,76 (IC 95% 1,19-2,60). Dado que ambos subestudios se llevaron a cabo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ACTIVEVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

en mujeres de edades de 65 a 79, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

**Enfermedad de la vesícula biliar**

Se ha informado que el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía aumenta de dos a cuatro veces en mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos.

**Hipercalcemia**

La administración de estrógenos puede conducir a hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si se produce hipercalcemia, el uso de la droga debe ser detenido y se deben adoptar medidas apropiadas para reducir los niveles de calcio séricos.

**Anomalías visuales**

Se ha informado trombosis vascular retiniana en pacientes que reciben estrógenos. Se debe suspender el tratamiento si hay una súbita pérdida parcial o completa de la visión, o un ataque repentino de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben ser discontinuados permanentemente.

**PRECAUCIONES**

**General**

• ***Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido una histerectomía***

Estudios de la adición de una progestina durante 10 o más días de un ciclo a la administración de estrógenos, o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han informado de una incidencia reducida de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento con estrógenos solos. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor de cáncer de endometrio.

Hay, sin embargo, posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con el tratamiento con estrógenos solos. Estos incluyen un posible aumento del riesgo de cáncer de mama.

• ***Presión arterial alta***

En un pequeño número de informes de casos, importantes aumentos en la presión arterial se han atribuido a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un estudio clínico randomizado, controlado y con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial. La presión arterial debe controlarse a intervalos regulares con el uso de estrógenos.

• ***Hipertrigliceridemia***

En pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia de estrógeno puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos llevando a pancreatitis y otras complicaciones.

• ***Alteración de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica***

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ACTIVELE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En pacientes con insuficiencia hepática los estrógenos pueden ser mal metabolizados. Para los pacientes con un historial de ictericia colestásica asociada a la utilización de estrógenos o al embarazo, se debe tener precaución, y en el caso de reincidencia, la medicación debe interrumpirse.

• **Hipotiroidismo**

La administración de estrógenos conduce a un aumento de los niveles de tiroidea unida a globulina (TBG). Los pacientes con función tiroidea normal pueden compensar el aumento de TBG haciendo más hormona tiroidea, por lo tanto, se mantienen las concentraciones séricas de T4 y T3 libres en rangos normales. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal (tiroideas) que también están recibiendo estrógenos pueden requerir dosis mayores de su tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Estos pacientes deben tener monitoreada su función tiroidea para mantener los niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable.

• **Retención de líquidos**

Los estrógenos pueden causar algún grado de retención de líquidos. Debido a esto, los pacientes que tienen condiciones que podrían ser influidos por este factor, tales como insuficiencia cardíaca o renal, merecen una cuidadosa observación, cuando los estrógenos están prescritos.

• **Hipocalcemia**

Los estrógenos deben utilizarse con precaución en personas con hipocalcemia severa.

• **Cáncer de ovario**

En un subestudio de WHI de estrógeno más progestina se informó que, tras un seguimiento medio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para estrógeno más progestina vs placebo fue de 1,58 (IC 95% 0,77 - 3,24), pero no fue estadísticamente significativo. El riesgo absoluto de estrógeno más progestina vs placebo fue de 4,2 vs 2,7 casos por 10.000 mujeres-años. En algunos estudios epidemiológicos, el uso de productos con estrógeno sólo, en particular por 10 ó más años, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario. En otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.

• **Exacerbación de la endometriosis**

La endometriosis puede ser agravada con la administración de estrógenos. Se ha informado de la transformación maligna de residuos de endometrio implantados en mujeres tratadas post-histerectomía con estrógeno solo. Para pacientes con endometriosis residual después de la histerectomía, la adición de progestina debe ser considerada.

**Exacerbación de otras condiciones**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los estrógenos pueden causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña o porfiria, lupus eritematoso sistémico, y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

**Pruebas de laboratorio**

Administración de estrógenos se debe iniciar con la dosis más baja aprobada para la indicación y evaluar de acuerdo a la respuesta clínica.

**Interacciones con medicamentos y pruebas de laboratorio**

- Acelera el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de agregación plaquetaria; aumento del conteo de plaquetas; aumento de los factores II, antígeno VII, la actividad coagulante VIII, IX, X, XII, complejos VII-X, y beta-tromboglobulina; disminución de los niveles de anti-factor Xa y la antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento de los niveles de fibrinógeno y la actividad de fibrinógeno, aumento del antígeno plasminógeno y su actividad.
- Aumento de los niveles de la tiroides unida globulina (TBG).
- Otras proteínas de unión pueden aumentar en el suero (es decir, corticosteroides unido a globulina (CBG), SHBG) lo que conduce a un aumento total de los corticosteroides circulantes y los esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden incrementarse (alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.
- Deterioro de la tolerancia a la glucosa.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

La administración continua a largo plazo de estrógeno, con o sin progestágenos, en mujeres con o sin útero, ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de ovario.

La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en algunas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículos, e hígado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Embarazo**

Activelle Low no debe utilizarse durante el embarazo.

**Uso Pediátrico**

Activelle Low no está indicado en niños.

**Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de Activelle Low no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferente comparado con personas más jóvenes.

**REACCIONES ADVERSAS**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos, no obstante, proporcionan una base para la identificación de los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de drogas y para la aproximación de las tasas.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas notificadas con Activelle Low 0,5 mg /0,1 mg por los investigadores durante la fase 3 de estudio, independientemente de la evaluación de causalidad.

**TABLA 3: EVENTOS ADVERSOS INDEPENDIENTEMENTE DE SU RELACIÓN INFORMADOS EN UNA FRECUENCIA DE  $\geq 5\%$  CON ACTIVELLE LOW 0,5 mg / 0,1 mg**

	Activell low 0,5 mg/0,1 mg (n=194)	Placebo (n=200)
Cuerpo como un todo		
Dolor de espalda	10%	4%
Dolor de cabeza	22%	19%
Dolor en las extremidades	5%	4%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Sistema digestivo		
Náusea	5%	4%
Diarrea	6%	6%
Sistema respiratorio		
Nasofaringitis	21%	18%
Sistema urogenital		
Engrosamiento del endometrio	10%	4%
Hemorragia vaginal	26%	12%

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con la terapia de estrógeno y progestágenos:

**Sistema genitourinario**

Cambios en el patrón de sangrado vaginal, retirada de flujo o sangrado, hemorragia, spotting; dismenorrea, vaginitis, incluida la candidiasis vaginal; cambio en la cantidad de secreción cervical, cambios en ectropión cervical; síndrome pre-menstrual; cistitis, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio.

**Mamas**

Tensión mamaria, dolor, galactorrea, cáncer de mama.

**Cardiovascular**

Trombosis venosa profunda y superficial, embolia pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular; aumento de la presión sanguínea.

**Gastrointestinal**

Náuseas, vómitos, cambios en el apetito, ictericia colestásica; dolor abdominal/calambres, flatulencia, hinchazón, aumento de la incidencia de la enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis.

**Piel**

Cloasma o melasma que puede persistir cuando la droga se interrumpe, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, pérdida de cabello, seborrea, hirsutismo; picor; erupción cutánea, prurito.

**Ojos**

Trombosis vascular retiniana, intolerancia a los lentes de contacto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACTIVELLE LOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

***Sistema nervioso central***

Dolor de cabeza, migraña, mareos, depresión mental, insomnio, nerviosismo, alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad, agravamiento de la epilepsia, demencia probable.

***Varlos***

Aumento o disminución de peso; agravamiento de la porfiria, edema, calambres en las piernas, cambios en la libido, fatiga, reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono; reacciones anafilácticas; hipocalcemia; exacerbación del asma, aumento de triglicéridos, dolor de espalda, artralgia, mialgia.

**SOBREDOSIS**

No han sido reportados graves efectos negativos después de la ingestión de grandes dosis de estrógenos por niños pequeños. La sobredosis de estrógenos puede causar náuseas y vómitos, y la retirada de sangrado en mujeres.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

La terapia con estrógenos, solos o en combinación con un progestágeno, debe ser con la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo de acuerdo a los objetivos del tratamiento y los riesgos individuales de la mujer. Las pacientes deben ser re-evaluadas periódicamente (por ejemplo, a intervalos de 3 a 6 meses) para determinar si el tratamiento sigue siendo necesario. Para las mujeres que tienen útero, deben realizarse medidas adecuadas de diagnóstico, tales como la toma de muestras de endometrio, cuando esté indicado, para descartar malignidad en los casos de sangrado vaginal anormal no diagnosticado persistente o recurrente.

La terapia con Activelle Low consiste en la toma de un comprimido recubierto una vez al día, sin interrupción.

**BIBLIOGRAFÍA**

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Jun\\_PI/Activella\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Jun_PI/Activella_PI.pdf)

<http://www.drugs.com>

[www.novonordisk-us.com](http://www.novonordisk-us.com)

<http://www.activella.com/>

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**