

MODELO DE DIZERES DE BULA

ACTIVELLE™

Estradiol

Acetato de noretisterona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos. Embalagens contendo 1 ou 3 estojo(s) calendário(s) com 28 comprimidos. ACTIVELLE™ é marca de propriedade da Novo Nordisk A/S.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de ActiveLle™ contém:

Estradiol (na forma de hemidrato) 1,0 mg

Acetato de noretisterona..... 0,5 mg

Excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: lactose monohidratada, amido de milho, copolividona, talco, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, triacetato de glicerol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** A menopausa é um período na vida da mulher em que a menstruação cessa após um declínio gradual na produção dos hormônios estradiol e progesterona. A menopausa ocorre geralmente entre os 45 e 55 anos de idade, sendo parte natural da vida da mulher, não devendo, portanto, ser considerada uma doença.

Entretanto, a queda dos níveis hormonais geralmente ocasiona sintomas tais como calor, suores noturnos, variação do humor, dificuldades para dormir, baixa lubrificação vaginal e problemas urinários. Estes sintomas podem ser atenuados através da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), que compensa o declínio hormonal decorrente da menopausa. Além disso, as mulheres perdem uma certa quantidade de massa óssea durante os anos da pós-menopausa, o que causa um aumento no risco de fraturas. Os estrogênios previnem a perda óssea em mulheres na pós-menopausa e diminuem o risco de fraturas.

ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é um produto para a terapia de reposição hormonal contínua, que contém Estradiol e Acetato de noretisterona combinados. O Estradiol é idêntico ao estrogênio produzido pela mulher. O Acetato de noretisterona atua de forma semelhante à progesterona, outro importante hormônio sexual feminino.

ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é prescrito como terapia de reposição hormonal para o alívio dos sintomas relacionados à diminuição dos níveis de estrogênios decorrentes da menopausa. É também prescrito para a prevenção de osteoporose (perda óssea) em mulheres na pós-menopausa.

O produto é recomendado para mulheres há mais de um ano na menopausa, que ainda possuem o útero e àquelas que preferem não ter períodos de menstruação.

O efeito de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) pode ser observado durante as primeiras semanas de tratamento, sendo que os sintomas irão diminuir com o tempo. Se após três meses você ainda apresentar sintomas desagradáveis, seu médico pode recomendar uma mudança para um produto de combinação com dose maior, que se adapte melhor a você.

A adição de Acetato de noretisterona reduz significativamente o risco de câncer da parede uterina, o qual é associado ao uso isolado de estrogênio.

- **Cuidados de armazenamento:** ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) deve ser conservado em temperatura ambiente, em local seco e ao abrigo da luz.
- **Prazo de validade:** O seu prazo de validade é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa e no estojo calendário. Verifique sempre o prazo de validade do medicamento antes de usá-lo. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde.
- **Gravidez e lactação:** Informe seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Você não deve tomar ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) se estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.
- **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

Você pode iniciar o tratamento com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) em qualquer dia que lhe seja mais conveniente. Entretanto, se você estiver sob terapia de reposição hormonal seqüencial, inicie o tratamento logo após o término de seu sangramento regular. Os comprimidos de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) estão contidos em um conveniente estojo calendário, que facilita a retirada dos mesmos.

Tome um comprimido ao dia, de preferência sempre no mesmo horário do dia, até que todos os 28 comprimidos tenham sido administrados. Você deve ingerir o comprimido com um copo de água.

Você sempre poderá verificar se tomou o comprimido, conferindo o dia no estojo calendário. Ao terminar a embalagem, inicie a próxima imediatamente, repetindo as instruções de uso.

Caso você tenha esquecido de tomar um comprimido no horário habitual, tome-o assim que possível. Entretanto, se estiver quase na hora do próximo comprimido, omita o esquecido e siga o esquema regular de doses.

- **Interrupção do tratamento:** Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Durante os primeiros meses de tratamento com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), você pode ocasionalmente apresentar manchas ou sangramentos, que geralmente diminuem com o tempo. Entretanto, se as manchas ou sangramentos continuarem ou aparecerem após os primeiros seis meses do tratamento, discuta isto com o seu médico.

A maioria dos eventos adversos associados com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é moderada. O evento adverso mais freqüente de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é a sensibilidade mamária. Outros eventos adversos associados com a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) têm sido observados em ensaios clínicos com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona): dor de cabeça, dor abdominal, náusea, flatulência, aumento nas mamas, aumento no tamanho de fibróides uterinos, erupção cutânea e prurido, insônia, depressão, tromboembolismo venoso e edema. Eventos adversos adicionais que podem ocorrer são: dispepsia, vômito, inchaço, cálculo biliar, perda de cabelos, hirsutismo, enxaqueca, tontura, candidíase vaginal, aumento na pressão sanguínea, aumento ou diminuição

de peso, alterações na libido e câibras nas pernas. Cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso e erupção hemorrágica têm sido relatados em casos excepcionais em mulheres usando TRH. Se você não estiver se sentindo bem ou apresentar qualquer desconforto que você não entenda, é importante que você fale para seu médico.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- **Ingestão com outras substâncias:** Medicamentos contendo barbitúricos, fenitoína, rifampicina e carbamazepina causam diminuição do efeito de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona). Já o cetoconazol pode aumentar os níveis no sangue das substâncias ativas do produto. A alimentação retarda a absorção de noretisterona, entretanto, a extensão da absorção não é diminuída.
- **Contra-indicações e Precauções:** Você não deve tomar ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) em caso de:
 - conhecimento, suspeita ou histórico anterior de câncer de mama;
 - presença ou suspeita de tumor dependente de hormônio (como o da parede uterina);
 - presença de sangramento vaginal anormal;
 - histórico de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar);
 - doença hepática aguda ou crônica ou doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
 - alergia a qualquer um dos componentes de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona).

Antes de iniciar o tratamento com ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), seu médico deve lhe informar sobre os riscos e benefícios associados à Terapia de Reposição Hormonal (TRH). Antes e durante o tratamento, seu médico irá avaliar se o produto é adequado para você. Para isto, o médico irá realizar exames regulares e irá lhe perguntar sobre qualquer condição médica ou doença que você possa ter. Informe seu médico se você tem ou já teve qualquer uma das seguintes condições, pois seu médico poderá querer realizar um acompanhamento mais próximo das mesmas, uma vez que poderão, em casos raros, retornarem ou se agravarem durante o tratamento com o produto:

- história de tumores dependentes de estrogênio;
- fibroma, endometriose, hiperplasia endometrial (crescimento anormal da parede do útero);
- doença fibrocística da mama ou presença de qualquer corpo estranho em sua mama;
- história de trombose (formação de coágulo sanguíneo) ou presença de fatores de risco, tais como: hipertensão, diabetes, disfunções hepáticas (ex. porfiria, tumor no fígado), cálculo biliar, otosclerose, enxaqueca e dor de cabeça severa.

Informe também ao seu médico se você tem ou já teve qualquer doença cardíaca ou nos rins, pois o médico pode querer acompanhar o seu caso mais de perto. Informe ao médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento com ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) e se você tem asma, epilepsia ou diabetes.

Você deve também informar a outros médicos que está fazendo uso de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), uma vez que certos testes laboratoriais podem ser alterados durante o tratamento. Alguns estudos têm sugerido que a TRH está associada com um aumento no risco relativo de desenvolver tromboembolismo venoso (formação de coágulo sanguíneo nos vasos das pernas ou nos pulmões). Avise seu médico antes de iniciar o uso de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) se você apresenta risco aumentado de trombose (formação de coágulo) nas suas veias. O risco pode ser aumentado se você ou qualquer pessoa da sua família imediata já apresentou uma trombose nos vasos sanguíneos das

pernas ou pulmões, se você está acima do peso e, também possivelmente, se você tem veias varicosas.

O uso de TRH por mais de cinco anos tem sido associado com um aumento no risco de câncer de mama. O risco aumenta com o tempo do tratamento e diminui após o tratamento ter sido interrompido. Os cânceres de mama encontrados em mulheres sob TRH tendem a ser mais limitados que aqueles não associados com a TRH. Por esta razão, seu médico irá realizar exames de mama regulares e, quando apropriado, irá requerer um raio-X das mamas.

O uso de TRH também tem sido associado com risco aumentado de apresentar cálculo biliar e de desenvolver lúpus eritematoso sistêmico.

Sangramentos de privação e manchas podem ocorrer durante os meses iniciais do tratamento. Se a qualquer momento o sangramento ou manchas forem inaceitáveis, favor entrar em contato com o seu médico. Você também deve informar seu médico se houver recorrência do sangramento após um período sem sangramento ou se o mesmo persistir após a descontinuação do tratamento, uma vez que ele poderá querer investigar a causa.

ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) não atua como contraceptivo e não evita a gravidez.

Se você já estiver usando ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), comunique antecipadamente seu médico qualquer intenção de hospitalização ou cirurgia. Isto é porque o risco de apresentar tromboembolismo venoso pode ser temporariamente aumentado como resultado de uma cirurgia, traumatismo grave ou imobilização. Seu médico deve lhe pedir que pare temporariamente com a TRH por quatro a seis semanas antes, se possível. Se você apresentar qualquer das seguintes condições, avise seu médico imediatamente: sangüíneo, coloração amarela dos olhos e pele (icterícia), aparecimento súbito de enxaqueca e distúrbios visuais, elevação da pressão sangüínea ou gravidez conhecida ou suspeita. Seu médico irá provavelmente lhe recomendar que descontinue o uso de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona).

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O componente estrogênio de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é o 17 β -estradiol, idêntico ao 17 β -estradiol endógeno humano e classificado como um estrogênio natural. O componente acetato de noretisterona é um progestogênio sintético.

O componente estrogênio de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) repõe a produção diminuída de estrogênio em mulheres na menopausa e alivia os sintomas da mesma. O componente progestogênio fornece proteção ao risco aumentado de hiperplasia endometrial e carcinoma estrogênio-induzidos e contra alterações proliferativas estrogênio-induzidas no endométrio, como demonstrado em estudos de um ano com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona). Em estudos clínicos com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), a adição de acetato de noretisterona melhorou o sintoma vasomotor aliviando o efeito do 17 β -estradiol.

A atividade biológica de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) sobre o eixo pituitário-hipotalâmico pode ser observada pela redução nos níveis séricos de FSH na menopausa. Adicionalmente, observou-se um efeito na citologia vaginal, como demonstrado pelo aumento das células epiteliais superficiais da vagina durante o tratamento com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona).

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

A deficiência estrogênica na menopausa está associada com o rápido declínio da massa óssea e com um aumento da reabsorção óssea. A alta reabsorção óssea acentua a perda óssea em mulheres na pós-menopausa. Vários fatores de risco estão associados com a perda óssea da pós-menopausa incluindo: menopausa precoce, histórico familiar de osteoporose, histórico pessoal de fraturas na fase adulta, exposição prolongada à terapia com corticosteróides, baixo peso corpóreo e fumantes.

O efeito do estrogênio sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente e portanto, o efeito de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) pode ser menor que o observado com altas doses de estradiol. Em um estudo conduzido em mulheres na pós-menopausa com média de 58 anos de idade, o tratamento com ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) por 2 anos aumentou a densidade mineral óssea na espinha lombar em $5,9 \pm 0,9\%$, no quadril total em $4,2 \pm 1,0\%$, no rádio distal em $2,1 \pm 0,6\%$ e no corpo todo em $3,7\% \pm 0,6\%$. Nestas mulheres, ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) diminuiu a reabsorção óssea e os marcadores da formação óssea em valores médios dentro dos limites de pré-menopausa.

ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é uma Terapia de Reposição Hormonal (TRH) combinada e contínua destinada a evitar o sangramento regular de interrupção associado à TRH cíclica ou seqüencial. Durante os primeiros meses de tratamento, sangramento de privação e manchas são comuns de aparecerem, mas tendem a diminuir com o tempo. Após 9 a 12 meses de tratamento, cerca de 80% das mulheres tornam-se amenorréicas.

ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) tem influência sobre processos metabólicos. Em estudos clínicos placebo-controlados, ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) reduziu o colesterol total, o LDL-colesterol e a lipoproteína(a). Uma diminuição no HDL-colesterol ao longo do tempo foi observada sem qualquer alteração na proporção LDL/HDL. ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) não aumentou os níveis de triglicérides. Além disso, ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) não alterou a tolerância à glicose ou a sensibilidade à insulina.

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração oral, o 17 β -estradiol na forma micronizada é rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos e alcança uma concentração plasmática de pico de aproximadamente 35 pg/ml (extensão 21 – 52 pg/ml) dentro de 5 a 8 horas. A meia-vida do 17 β -estradiol é de cerca de 12-14 horas. O 17 β -estradiol circula ligado à globulina aglutinante de hormônios sexuais (SHBG) (37%) e à albumina (61%), enquanto somente cerca de 1 – 2% circula na forma livre. O metabolismo do 17 β -estradiol ocorre principalmente no fígado e intestino, mas também nos órgãos alvos, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogênios e vários sulfatos e glicuronídeos de estrogênio. Os estrogênios são excretados na bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação êntero-hepática), e principalmente na urina, sob a forma biologicamente inativa.

Após a administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona. Esta sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e em outros órgãos entéricos e alcança uma concentração plasmática de pico de aproximadamente 3,9 ng/ml (extensão de 1,4 – 6,8 ng/ml) dentro de 0,5 a 1,5 horas. A meia-vida terminal da noretisterona é de cerca de 8 – 11 horas. A noretisterona liga-se à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os mais importantes metabólitos são os isômeros da 5 α -diidro-noretisterona e da tetraidro-noretisterona, os quais são excretados principalmente na urina, sob a forma de sulfatos ou conjugados glicuronídeos.

A farmacocinética em pacientes idosas não foi estudada.

INDICAÇÕES

Terapia de Reposição Hormonal para os sintomas de deficiência estrogênica, em mulheres na menopausa há mais de um ano. Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Gravidez ou suspeita de gravidez
- Lactação
- Conhecimento, suspeita ou histórico anterior de câncer de mama
- Conhecimento ou suspeita de tumores dependentes de estrógeno
- Sangramento vaginal não diagnosticado
- Processos tromboembólicos ativos ou recentes
- Doença hepática aguda ou crônica ou histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal
- Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Antes de iniciar ou reinstaurar a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), deve-se realizar um histórico médico pessoal e familiar completo, juntamente com um exame geral e ginecológico orientado de acordo com as contra-indicações e precauções quanto ao uso.

Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, cuja frequência e natureza dependem de cada mulher.

Com o tempo, deve-se realizar uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício em mulheres sob terapia com estrógeno/progesterona.

Caso qualquer uma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido anteriormente, e/ou tenha sido agravada em decorrência de uma gravidez ou de um tratamento hormonal prévio, os benefícios do tratamento devem ser avaliados em relação aos possíveis riscos. Nesses casos, as pacientes devem ser cuidadosamente supervisionadas. Deve-se levar em consideração que essas condições podem, em raros casos, ocorrer novamente ou se agravar durante o tratamento com ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona):

- histórico de tumores dependentes de estrógeno;
- leiomioma, endometriose, hiperplasia do endométrio;
- doença fibrocística de mama;
- histórico de distúrbios tromboembólicos ou presença de fatores de risco (vide abaixo);
- hipertensão;
- diabetes mellitus com comprometimento vascular;
- distúrbios hepáticos (por exemplo: porfiria, adenoma hepático);
- colelitíase;
- otosclerose;
- enxaqueca ou dor de cabeça (grave).

Os estrógenos podem causar retenção de fluidos e, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. Pacientes com doença renal em estágio terminal devem ser cuidadosamente monitoradas, pois espera-se um aumento dos níveis circulantes dos componentes ativos de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona).

No caso de agravamento da asma, da epilepsia ou do diabetes mellitus, a TRH deve ser reconsiderada.

Estudos epidemiológicos sugerem que a TRH está associada a um risco relativamente alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Os estudos relataram um risco 2 a 3 vezes maior para mulheres sob TRH comparadas àquelas que não estão sob TRH, o que para mulheres saudáveis representa 1 caso extra de TEV para cada 5000 pacientes sob TRH.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para o TEV incluem um histórico pessoal ou familiar, obesidade grave (Índice de Massa Corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico.

Em mulheres que apresentam fatores de risco, os benefícios do tratamento com TRH devem ser cuidadosamente avaliados contra os riscos. Não existe um consenso com relação ao possível papel das veias varicosas no TEV.

O risco de TEV pode aumentar temporariamente com a imobilização prolongada, traumas maiores ou cirurgia maior. Assim como em todos os pacientes de pós-operatório, deve-se dar uma atenção especial às medidas profiláticas, a fim de se evitar um TEV pós-cirúrgico.

Quando a imobilização prolongada for passível de ocorrer após uma cirurgia eletiva, especialmente no caso de cirurgia abdominal ou ortopédica dos membros inferiores, deve-se considerar, se possível, a interrupção temporária da TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia.

Se ocorrer TEV após o início da terapia, deve-se interromper a administração do medicamento.

A utilização da TRH por mais de cinco anos está associada ao aumento do risco de câncer de mama.

O risco aumenta com o tempo de tratamento e diminui após a interrupção, de modo que o risco de câncer de mama está no mesmo nível de mulheres não tratadas cinco anos após a interrupção. Os cânceres de mama que ocorrem em mulheres sob TRH tendem a ser mais limitados do que aqueles que ocorrem em mulheres que não estão sob TRH. Os achados podem ser devidos a um diagnóstico precoce, efeitos biológicos da TRH ou uma combinação de ambos. O aumento absoluto no risco é de pequeno a moderado. Entre os 50 e 70 anos de idade, aproximadamente 45 mulheres em cada 1000 irão apresentar um diagnóstico de câncer de mama. Dentre as que utilizam a TRH por 5 anos, 2 casos extra de câncer de mama em cada 1000 serão detectados para a mesma faixa etária. Para aquelas mulheres que utilizam a TRH por 10 a 15 anos, haverá 6 e 12 casos extra de câncer de mama, respectivamente, em cada 1000 mulheres.

O exame regular da mama e quando necessária, a mamografia, devem ser realizados em mulheres sob TRH. A condição da mama também deve ser cuidadosamente monitorada em mulheres com histórico ou conhecimento de nódulos mamários, doença fibrocística ou com histórico familiar de câncer de mama.

Tem sido relatado que há um aumento no risco de doença da vesícula biliar confirmada cirurgicamente, em mulheres na pós-menopausa que estejam recebendo estrógenos.

Tem sido relatado um aumento no risco de desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico durante a TRH.

A utilização de estrógeno pode influenciar os resultados de determinados testes de função endócrina e hepática.

Freqüentemente ocorre sangramento de privação e manchas durante os meses iniciais de tratamento.

Se em qualquer momento o sangramento ou mancha for inaceitável, deve-se suspender a administração de ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona). Se houver recidiva do sangramento após um período de amenorréia ou se persistir após o tratamento ter sido suspenso, deve-se investigar a etiologia do sangramento. Isso inclui uma biópsia endometrial.

Contraceptivo

ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) não apresenta efeito contraceptivo.

Gravidez e Amamentação

ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas:

Não são conhecidos efeitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas indutoras de enzimas microssomais hepáticas, como barbitúricos, fenitoína, rifampicina e carbamazepina podem aumentar o metabolismo das substâncias ativas de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona), promovendo redução do efeito das mesmas. Drogas que inibem a atividade das enzimas microssomais hepáticas, como cetoconazol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona). A alimentação retarda a absorção da noretisterona e diminui a C_{máx}, entretanto, a extensão da absorção não é diminuída. Não há relevância clínica para este achado.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS

O evento adverso mais freqüentemente relatado durante o tratamento em ensaios clínicos foi a sensibilidade na mama, que foi relatada principalmente durante os meses iniciais do tratamento. Outros eventos adversos associados ao tratamento com estrógeno-progesterona foram relatados com ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) em ensaios clínicos: dor de cabeça, sangramento vaginal, dor abdominal, náusea, flatulência, aumento da mama, aumento do tamanho dos fibróides uterinos, erupção cutânea e prurido, insônia, depressão, tromboembolismo venoso e edema.

Eventos adversos adicionais associados ao tratamento com estrógeno-progesterona:

gastrointestinal: dispepsia, vômito, gases, doença da vesícula biliar, pedras na vesícula;

pele: queda de cabelo, hirsutismo;

Sistema Nervoso Central: cefaléia, vertigem;

urogenital: candidíase vaginal;

cardiovascular: aumento da pressão sangüínea;

diversos: aumento ou diminuição de peso, alterações na libido, câibras nas pernas.

Casos excepcionais de cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso e erupção hemorrágica têm sido relatados em mulheres sob Terapia de Reposição Hormonal (TRH).

POSOLOGIA

ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) é um medicamento de administração contínua, que contém estrogênio e progestogênio combinados, para ser administrado à mulheres com útero intacto.

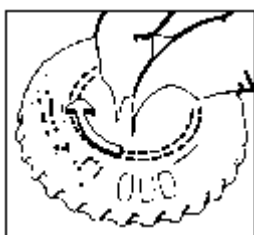
Deve-se ingerir um comprimido de ACTIVEVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) ao dia, sem interrupções, preferivelmente no mesmo horário do dia.

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para a prevenção de osteoporose da pós-menopausa deve levar em consideração os efeitos esperados sobre a massa óssea, que são dose-relacionados, e a tolerabilidade individual ao tratamento.

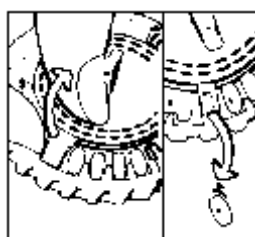
Uma mudança para um produto de combinação com dose maior pode ser indicada se a resposta após três meses para o alívio satisfatório dos sintomas for insuficiente.

Em mulheres com amenorréia e que não estejam sob TRH ou em mulheres que estejam se transferindo de um outro produto de TRH combinado de uso contínuo, o tratamento com ACTIVELLE™ (Estradiol - Acetato de noretisterona) pode ser iniciado no dia em que for mais conveniente. Em mulheres que estejam se transferindo de regimes seqüenciais de TRH, o tratamento deve ser iniciado logo após o término do sangramento.

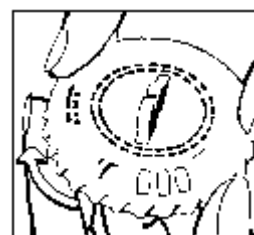
Instruções de uso



1. Gire o disco interno (onde estão marcados os dias da semana), ajustando a posição da pequena lingueta plástica ao dia da semana desejado.



2. Para retirar o primeiro comprimido, quebre a lingueta plástica e retire o comprimido.



3. Diariamente, mova um espaço do disco plástico transparente, em sentido horário como indicado pela seta, retire o próximo comprimido e ingira-o. O disco plástico transparente só pode ser movido após o comprimido ser retirado da abertura.

SUPERDOSAGEM

Em caso de superdosagem, poderá ocorrer náusea e vômito. Não existe antídoto específico e o tratamento deverá ser sintomático.

ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 1.0181.0344

Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui
CRF-SP nº 5.115

**NÚMERO DO LOTE - DATA DE FABRICAÇÃO - PRAZO DE VALIDADE:
VIDE CARTUCHO**

Fabricado por:
NOVO NORDISK A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Dinamarca

Distribuído por:
MEDLEY S. A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
C.N.P.J.: 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira