

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **FEMHRT**

**(comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol)  
1 mg et 5 µg**

## **FEMHRT LO**

**(comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol)  
0,5 mg et 2,5 µg**

**Association œstrogène-progestatif**

Warner Chilcott Canada Co.  
Toronto (Ontario) M5W 3N7

Date de rédaction : 4 mars 2011

Contrôle n° 143937

## Table des matières

	<b>Page</b>
PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	29
RÉFÉRENCES .....	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	47

**femHRT**  
**(comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol)**  
**1 mg et 5 µg**

**femHRT Lo**  
**(comprimés d'acétate de noréthindrone et d'éthinylœstradiol)**  
**0,5 mg et 2,5 µg**

**PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**  
**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimé 0,5 mg d'acétate de noréthindrone (AN) et 2,5 µg d'éthinylœstradiol (EO) ou 1 mg d'acétate de noréthindrone (AN) et 5 µg d'éthinylœstradiol (EO)	Lactose monohydraté <i>Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les comprimés de femHRT<sup>®</sup> et de femHRT Lo sont une association d'éthinylœstradiol (œstrogène) et d'acétate de noréthindrone (progestatif) prévue pour une administration continue en traitement hormonal substitutif.

FemHRT et femHRT Lo sont indiqués pour :

- Le soulagement des symptômes de ménopause et de post-ménopause liés aux états de carence en œstrogènes produite par la chirurgie ou apparaissant de manière naturelle;
- Le traitement symptomatique de l'atrophie vaginale et vulvaire associée à la ménopause;
- La prévention de l'ostéoporose liée aux états de carence en œstrogènes produite par la chirurgie ou de manière naturelle, associée à d'autres mesures thérapeutiques importantes telles qu'une alimentation adéquate, un apport suffisant en calcium et vitamine D, l'arrêt du tabac et des exercices réguliers avec mise en charge. Lorsqu'elle est prescrite seulement pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique, la thérapie ne doit être envisagée que chez les femmes à risque important d'ostéoporose et le recours à des médicaments sans œstrogènes devrait être étudié avec soin (voir également Mode d'action et pharmacologie clinique, Généralités).

**FemHRT® et femHRT Lo sont recommandés seulement pour les patientes qui ont un utérus intact, puisque le traitement inclut un progestatif dont le rôle est de prévenir l'hyperplasie endométriale.**

### **CONTRE-INDICATIONS**

FemHRT et femHRT Lo (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) sont contre-indiqués pour les patientes qui souffrent d'un des problèmes suivants :

- Dysfonction ou maladie hépatique aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique n'indiquent pas un retour à la normale
- Cancer du sein connu ou soupçonné ou antécédents de cancer du sein
- Néoplasie maligne sensible aux œstrogènes/progestatifs connue ou soupçonnée (par ex., cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie endométriale
- Saignement génital anormal inexpliqué
- Grossesse connue ou soupçonnée
- Lactation
- Antécédents actifs ou passés de maladie thromboembolique artérielle (par ex., accident cérébrovasculaire [ACV], infarctus du myocarde, maladie coronarienne)
- Migraine classique
- Antécédent actif ou passé de maladie thromboembolique veineuse (tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou une thrombophlébite active
- Perte de vision partielle ou complète à la suite d'une maladie vasculaire ophtalmique
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à tout composant du médicament. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

L'essai de la Women's Health Initiative (WHI) a évalué les bienfaits et les risques pour la santé associés à un traitement à administration orale combinant *des œstrogènes à un progestatif* (n = 16 608) et à un traitement à administration orale avec *des œstrogènes seulement* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

Le groupe *œstrogènes avec progestatif* de l'essai de la WHI (âge moyen de 63,3 ans) a mis en évidence un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*ACV*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement avec des œstrogènes équinés conjugués (0,625 mg/jour) associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans comparativement à celles qui ont reçu un placebo.

Le groupe traité avec *des œstrogènes seulement* dans le cadre de l'essai de la WHI (âge moyen de 63,6 ans) a mis en évidence un risque accru d'*ACV et de thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées avec des œstrogènes équinés conjugués seulement (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans comparativement à celles ayant reçu un placebo.

Il convient donc de prendre les précautions suivantes au moment de la prescription :

- Il ne **faudrait pas** prescrire des œstrogènes, avec ou sans progestatifs, pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, devraient être prescrits au **dosage efficace le plus faible** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, devraient être prescrits **pour la durée la plus courte** possible pour l'indication approuvée.
- Lorsqu'elle est prescrite seulement pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, la thérapie ne doit être envisagée que pour les femmes à risque important d'ostéoporose et le recours à des médicaments sans œstrogènes devrait être étudié avec soin.

### Carcinogénèse et mutagénèse

#### **Cancer du sein**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'œstrogènes en association avec un progestatif chez les femmes ménopausées est associée à un risque accru de cancer du sein invasif.

Parmi les 10 000 femmes traitées avec des œstrogènes en association avec un progestatif pendant un an dans le cadre de l'essai de la WHI :

- huit cas de plus de cancer du sein invasif (38 avec le THS combiné comparativement à 30 pour le placebo) ont été observés.

L'essai de la WHI a également rapporté que les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe œstrogène avec progestatif étaient d'histologie similaire, mais de taille

plus importante (moyenne [É.-T.], 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement;  $p = 0,04$ ) et à un stade plus avancé par comparaison avec ceux diagnostiqués dans le groupe placebo.

Le pourcentage des femmes ayant une mammographie anormale (recommandations de suivi à court intervalle, anomalies suspectes ou évoquant fortement une malignité) était significativement plus élevé dans le groupe œstrogène plus progestatif que dans le groupe placebo. Cette différence est apparue à un an et a persisté à chaque année subséquente.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le groupe traité avec des œstrogènes seulement dans le cadre de l'essai de la WHI pour ce qui est du taux de cancer du sein invasif observé chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées avec des œstrogènes équin conjugués comparativement à celles qui ont reçu un placebo.

Il est recommandé de ne pas donner d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, aux femmes qui souffrent d'un cancer du sein ou à celles ayant des antécédents de la maladie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il faut être prudent en prescrivant des œstrogènes, avec ou sans progestatifs, aux femmes présentant des facteurs de risque connus associés au développement d'un cancer du sein, comme des antécédents familiaux étroits de cancer du sein (parent au premier degré) ou ayant une pathologie mammaire avec un risque accru (mammographies anormales ou hyperplasie atypique lors d'une biopsie du sein).

Il faudrait aussi évaluer d'autres facteurs de risques connus pour le développement d'un cancer du sein tels que la nulliparité, l'obésité, une ménarche précoce, un âge avancé lors de la première grossesse menée à terme et lors de la ménopause.

Il est recommandé que les femmes aient une mammographie avant de commencer le THS et à intervalles réguliers durant le traitement, selon ce que le médecin traitant considère approprié et conformément aux risques perçus pour chaque patiente.

Les avantages d'ensemble et les risques possibles d'un traitement hormonal substitutif devraient être pleinement pris en compte et discutés avec les patientes. Il est important de discuter avec la patiente de la modeste augmentation du risque de cancer du sein après 4 ans de traitement par un THS combinant œstrogènes et progestatif (tel que rapporté dans les résultats de l'essai de la WHI) et de la mettre en balance avec les avantages connus de ce traitement.

Il faudrait aussi inclure dans ce counselling des instructions pour l'autopalpation régulière des seins.

Deux cas de cancer du sein sont apparus dans les quatre essais pivot de femHRT et/ou femHRT Lo décrits dans la section ESSAIS CLINIQUES. Les deux cas se sont produits lors de l'étude 376-359 : un cancer du sein a été diagnostiqué au 164<sup>e</sup> jour chez une personne qui avait reçu aléatoirement la dose de 0,5/2,5 (n = 136). L'étude des marqueurs tumoraux a donné des résultats négatifs pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. Un cas de récurrence a été rapporté lors du suivi. Il y a eu un cas de cancer à une date d'apparition inconnue chez une personne ayant reçu aléatoirement la dose de 1/5

(n = 146). Le médicament a été définitivement interrompu. Lors du suivi, il n'a pas été possible d'éliminer tout rapport de causalité de la part du médicament.

### **Hyperplasie endométriale et carcinome endométrial**

Il y a des preuves découlant de plusieurs études indiquant que les œstrogènes non compensés par des progestatifs augmentent le risque de cancer de l'endomètre chez l'humain. Grâce à femHRT et à femHRT Lo, les concentrations plasmatiques de noréthindrone sont situées dans la plage appropriée pour contrebalancer les effets de l'éthinylœstradiol sur l'endomètre.

Dans l'étude CHART (376-359) (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES), on a démontré que lorsque l'acétate de noréthindrone est administré avec de l'éthinylœstradiol, la fréquence de l'hyperplasie de l'endomètre (un signe avant-coureur possible du cancer de l'endomètre) est réduite à celle observée chez les utilisatrices du placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hyperplasie endométriale détecté avec des doses de femHRT Lo et de femHRT administrées pendant 2 ans. Les groupes de traitement par femHRT Lo et femHRT n'étaient pas différents du placebo quant au degré de prolifération endométriale.

L'étude 376-401 (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES) a évalué l'innocuité et l'effet protecteur sur l'endomètre du femHRT (1/5) chez les femmes ménopausées et en santé. À la fin de la première année, il n'y avait aucun cas d'hyperplasie endométriale rapportée avec femHRT (1/5).

La surveillance clinique de toutes les femmes qui prennent des associations d'œstrogène/progestatif est importante. Il faudrait choisir des mesures diagnostiques adéquates, y compris un prélèvement endométrial au besoin, pour éliminer la malignité dans tous les cas de saignement vaginal anormal récurrent ou persistant non diagnostiqué.

### **Cancer des ovaires**

Des études épidémiologiques récentes ont révélé que le THS (œstrogènes avec et sans progestatifs) était associé à un risque accru de cancer des ovaires, surtout quand la durée du traitement était d'au moins cinq ans.

### **Cardiovasculaire**

Les résultats des études HERS et HERS II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies) et de l'essai de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'utilisation d'œstrogènes avec un progestatif est associée à un risque accru de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées. Les résultats de l'essai de la WHI indiquent que l'utilisation d'œstrogènes en monothérapie et d'œstrogènes en association avec un progestatif est associée à un risque accru d'ACV chez les femmes ménopausées.

### **Résultats de l'essai de la WHI**

Parmi les 10 000 femmes traitées avec des œstrogènes en association avec un progestatif pendant un an dans le cadre de l'essai de la WHI :

- huit cas d'ACV en plus (29 avec le THS combiné comparativement à 21 pour le placebo) ont été observés;
- sept cas de maladie coronarienne en plus (37 avec le THS combiné comparativement à 30 pour le placebo) ont été observés.

Parmi les 10 000 femmes traitées par des œstrogènes seulement pendant un an dans le cadre de l'essai de la WHI mené auprès de femmes ayant subi une hystérectomie :

- 12 cas supplémentaires d'ACV (44 dans le groupe traité avec des œstrogènes seulement et 32 dans le groupe placebo) ont été observés;
- aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence quant au taux de maladie coronarienne.

### **Résultats des études HERS et HERS II**

Dans l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study/) menée auprès de femmes ménopausées avec maladie cardiaque documentée (n = 2763, moyenne d'âge de 66,7 ans), un essai clinique de prévention secondaire de la maladie coronarienne avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, le traitement avec 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués (OEC) par voie orale plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) par voie orale n'a démontré aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant un suivi moyen de 4,1 ans, le traitement avec les OEC plus l'AMP n'a pas réduit le taux global de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne confirmée. Il y a eu plus de cas de maladies coronariennes dans le groupe traité avec des hormones que dans le groupe placebo la première année, mais non pas durant les années subséquentes.

De l'essai HERS original, 2 321 femmes ont consenti à participer à une prolongation ouverte de l'essai HERS appelée HERS II. Le suivi moyen de HERS II était de 2,7 autres années, soit un total de 6,8 années pour l'ensemble. Après 6,8 années, la thérapie hormonale n'a pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de maladies coronariennes.

Aucun événement cardiovasculaire n'a été observé dans les essais cliniques menés sur femHRT ou femHRT Lo décrits dans la section ESSAIS CLINIQUES aux doses thérapeutiques recommandées de femHRT ou de femHRT Lo.

Dans l'étude 376-359, un accident ischémique transitoire (AIT) a été rapporté au jour 611 chez un sujet randomisé ayant été réparti aléatoirement au femHRT Lo (n = 136). La patiente s'est rétablie de l'engourdissement des extrémités supérieures et le médicament a été interrompu à la fin de l'étude, au jour 730.

### **Tension artérielle**

Les femmes sous THS présentent parfois une augmentation de la tension artérielle qui, dans la plupart des cas, revient à la normale une fois qu'elles ont cessé de prendre le

médicament. La tension artérielle doit être surveillée avec l'utilisation d'un THS. Une augmentation de la tension artérielle chez les patientes qui étaient précédemment normotendues ou hypertendues doit être évaluée et la thérapie par femHRT ou par femHRT Lo pourrait devoir être interrompue.

### **Nez, gorge, oreilles**

#### **Otosclérose**

Les œstrogènes devraient être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes d'otosclérose.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Métabolisme du calcium et du phosphore**

Puisqu'une utilisation prolongée d'œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, il faut être prudent lors de l'utilisation d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, chez les patientes atteintes de maladies osseuses malignes et métaboliques associées à une hypercalcémie et chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale.

#### **Métabolisme du glucose et des lipides**

On a observé une diminution du métabolisme des lipides et de la tolérance au glucose chez un pourcentage important de patientes en péri et en postménopause. Donc, les patientes diabétiques ou celles qui ont une prédisposition au diabète doivent être suivies étroitement pour détecter toute modification de métabolisme des glucides ou des lipides, tout particulièrement au niveau des concentrations sanguines des triglycérides.

Les femmes qui ont des antécédents familiaux d'hypertriglycémie requièrent une surveillance particulière. Pour ces femmes, des mesures pour réduire les lipides sont recommandées avant de commencer le traitement.

#### **Synthèse de l'hème**

Les femmes atteintes de porphyrie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

#### **Hypothyroïdie**

Les patientes qui doivent suivre un THS thyroïdien et qui prennent également des œstrogènes devraient être soumises à une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne visant à vérifier si leur taux d'hormone thyroïdienne se situe dans une plage acceptable (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

### **Autres affections**

FemHRT et femHRT Lo contiennent du lactose. Chez les patientes présentant une intolérance au galactose, maladie rare et héréditaire, une carence en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, la gravité de la maladie doit être prise en considération avant de prescrire femHRT ou femHRT Lo. La patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Génito-urinaire**

#### **Saignement vaginal**

Un saignement vaginal anormal prolongé, irrégulier ou abondant, apparaissant durant la thérapie devrait susciter des mesures diagnostiques comme une biopsie de l'endomètre ou une dilatation avec curetage (DC) pour éliminer le diagnostic de malignité utérine, et le traitement devrait être réévalué.

#### **Léiomyomes utérins**

Les léiomyomes utérins pré-existants peuvent grossir durant l'utilisation de l'œstrogène. Ceci est normalement minime, tout particulièrement chez les patientes qui sont ménopausées depuis longtemps. La croissance, la douleur ou l'endolorissement d'un léiomyome utérin exige une évaluation rapide et, au besoin, l'arrêt du médicament.

#### **Endométriase**

Les symptômes et les signes cliniques associés à un diagnostic antérieur d'endométriase peuvent réapparaître ou s'aggraver avec l'utilisation d'œstrogènes.

### **Hématologique**

#### **Thromboembolie veineuse**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'un œstrogène avec ou sans progestatif est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV). Parmi les 10 000 femmes du groupe œstrogènes avec progestatif de l'essai de la WHI qui ont reçu le THS combiné pendant un an, 18 cas supplémentaires de thromboembolie veineuse ont été observés, dont 8 cas supplémentaires d'embolie pulmonaire.

Parmi les 10 000 femmes du groupe ayant reçu des œstrogènes seulement pendant un an dans le cadre de l'essai de la WHI, sept cas supplémentaires de thromboembolie veineuse ont été observés, mais aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence quant au taux d'embolie pulmonaire.

Un cas de thromboembolie veineuse est apparu lors des quatre essais pivot de femHRT et de femHRT Lo décrits dans la section ESSAIS CLINIQUES. Une thrombose veineuse profonde a été rapportée le jour 588 de l'étude 376-359 chez un sujet ayant été réparti aléatoirement au femHRT à la dose 1/5 (n = 146). Le médicament de l'étude a été arrêté et la personne a été hospitalisée pour une thérapie anticoagulante. Le diagnostic au moment de la sortie de l'hôpital était une thrombose veineuse profonde en régression.

Les facteurs de risque normalement reconnus pour la TEV incluent des antécédents personnels, des antécédents familiaux (l'apparition d'une TEV chez un parent immédiat, à un âge relativement jeune, peut indiquer une prédisposition génétique), une grave obésité (indice de masse corporelle  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) et un lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le fait de fumer.

Le risque de TEV peut augmenter temporairement avec une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un trauma important. Chez les femmes suivant un THS (traitement hormonal substitutif), il faut être attentif aux mesures prophylactiques pour éviter la thromboembolie veineuse (TEV) suivant une intervention chirurgicale. Il faut aussi surveiller étroitement les patientes qui ont des varices. Le médecin devrait être attentif aux premiers signes de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces problèmes sont décelés ou soupçonnés, le traitement par femHRT ou par femHRT Lo doit être arrêté immédiatement, compte tenu des risques d'invalidité de longue durée ou de mortalité.

Lorsque cela est possible, le traitement hormonal substitutif devrait être arrêté au moins 4 semaines avant toute chirurgie majeure ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Maladies de la vésicule biliaire**

On a rapporté un risque 2 à 4 fois plus élevé du risque de maladies de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie chez les femmes qui reçoivent des œstrogènes après la ménopause.

#### **Hémangiome hépatique**

Une prudence particulière s'impose chez les femmes présentant des hémangiomes hépatiques, car les œstrogènes peuvent aggraver ces lésions.

#### **Ictère**

Il faut être prudent pour les patientes qui ont des antécédents de troubles du foie et (ou) de la vésicule biliaire. Si un ictère cholestatique survient durant le traitement par femHRT ou par femHRT Lo, le médicament doit être arrêté et des examens appropriés entrepris.

#### **Évaluations de la fonction hépatique**

Les personnes qui pourraient être atteintes d'une maladie hépatique devraient faire l'objet d'une évaluation périodique de la fonction hépatique. Pour obtenir des renseignements sur les tests d'exploration des fonctions hépatique et endocrine, reportez-vous à SURVEILLANCE ET ESSAIS DE LABORATOIRE.

On n'a pas évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination de femHRT et de femHRT Lo. Il se peut toutefois que l'éthinylœstradiol et la noréthindrone soient

faiblement métabolisés chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique (reportez-vous à la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Système immunitaire**

#### **Lupus érythémateux disséminé**

Une prudence particulière s'impose chez les femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.

### **Neurologique**

#### **Insuffisance cérébrovasculaire**

Les patientes qui développent des problèmes visuels, migraines classiques, aphasie transitoire, paralysie ou évanouissement doivent cesser de prendre le médicament.

Les patientes ayant des antécédents de migraines classiques et dont les symptômes reparaissent ou s'aggravent devraient être réévaluées.

#### **Démence**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes combinés à un progestatif chez les femmes âgées de 65 ans et plus pourrait augmenter le risque de démence probable.

L'étude WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), une sous-étude clinique de la WHI, a été conçue pour déterminer si le THS après la ménopause (œstrogènes à administration orale avec ou sans progestatif à administration orale) réduisait le risque de démence chez les femmes âgées de 65 ans et plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) qui ne présentaient aucune démence au début de l'étude.

Dans le groupe œstrogènes avec progestatif de l'étude WHIMS (n = 4 532), les femmes dont l'utérus était intact ont reçu 0,625 mg par jour d'œstrogènes équins conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone ou un placebo pendant une moyenne de 4,05 ans. Les résultats, après extrapolation à une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, ont mis en évidence 23 cas supplémentaires de démence probable (45 dans le groupe traité avec le THS d'association et 22 cas dans le groupe placebo).

Dans le groupe ayant reçu des œstrogènes seulement dans le cadre de l'étude WHIMS (n = 2 947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu une dose quotidienne d'œstrogènes équins conjugués de 0,625 mg ou un placebo pendant une moyenne de 5,21 ans. Les résultats, après extrapolation à une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, ont mis en évidence 12 cas supplémentaires de démence probable (37 cas dans le groupe traité avec des œstrogènes seulement et 25 cas dans le groupe placebo), bien que cette différence n'ait pas atteint le seuil de signification statistique.

Lorsque les données recueillies dans le groupe œstrogènes avec progestatif et dans le groupe traité avec des œstrogènes seulement dans le cadre de l'étude WHIMS ont été combinées, conformément au protocole original de l'étude WHIMS, 18 cas supplémentaires de démence probable ont été observés chez 10 000 femmes en l'espace

d'un an (41 cas dans les groupes œstrogènes avec progestatif ou œstrogènes seulement et 23 dans le groupe placebo).

### **Épilepsie**

Une prudence particulière s'impose chez les femmes épileptiques, car les œstrogènes avec ou sans progestatifs peuvent aggraver l'épilepsie.

### **Rénal**

Les œstrogènes avec ou sans progestatifs peuvent provoquer une rétention hydrique. Il faut donc être particulièrement prudent dans les cas de problèmes cardiaques ou rénaux ou d'asthme. Si, dans toute condition mentionnée précédemment, il y a aggravation de la maladie sous-jacente diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, il faudrait réévaluer les avantages et les risques du traitement de manière individuelle.

L'effet de la maladie rénale sur l'élimination de femHRT ou de femHRT Lo n'a pas été évalué. Chez les femmes non ménopausées souffrant d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale ayant reçu plusieurs doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol étaient plus élevées et les concentrations de noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations mesurées chez les femmes non ménopausées dont la fonction rénale est normale.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Il ne faut pas utiliser d'œstrogènes/progestatifs durant la grossesse (reportez-vous à CONTRE-INDICATIONS).

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

La pharmacocinétique de l'acétate de noréthindrone et de l'éthinylœstradiol n'a pas été affectée par l'âge (plage d'âge de 40 à 62 ans) dans la population ménopausée étudiée.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Avant d'administrer femHRT ou femHRT Lo (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol), la patiente devrait passer un examen médical complet et faire mesurer sa tension artérielle. Il faudrait examiner de manière appropriée les seins et les organes du bassin et ajouter un test de Papanicolaou. L'épaisseur de l'endomètre devrait être évaluée par échographie ou par biopsie endométriale, seulement au besoin. Les tests initiaux de référence devraient inclure une mammographie, les mesures de la glycémie, de la calcémie, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie ainsi que les tests d'exploration de la fonction hépatique.

Le premier examen de suivi devrait se faire dans les 3 à 6 mois après le début du traitement pour évaluer la réaction au traitement. Ensuite, il faudrait faire des examens tous les 6 à 12 mois et inclure au moins les examens décrits précédemment.

Il est important d'encourager les patientes à pratiquer de fréquentes autopalpations des seins.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus sur l'induction possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables semblables à ceux associés aux contraceptifs à administration orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patientes qui prennent des associations œstrogènes-progestatifs d'une manière générale :

**Troubles du sang et du système lymphatique :** modification des tests de la coagulation (voir Mises en garde et précautions, Interactions médicament-essais de laboratoire).

**Troubles cardiaques :** palpitations, augmentation de la tension artérielle (voir les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), thrombose coronaire.

**Troubles endocriniens :** augmentation de la glycémie, tolérance au glucose réduite.

**Troubles oculaires :** lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique), troubles visuels, augmentation de la courbure de la cornée, intolérance aux verres de contact.

**Troubles gastro-intestinaux :** nausée, vomissement, malaise abdominal (crampes, pression, douleur, ballonnement).

**Troubles généraux et affections au point d'administration :** fatigue, modification de l'appétit, changements de poids corporel, modification de la libido.

**Troubles hépatobiliaires :** trouble de la vésicule biliaire, insuffisance hépatique asymptomatique, ictère cholestatique.

**Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs :** douleur musculosquelettique, y compris douleur des jambes non reliée à une maladie thrombo-embolique (normalement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).

**Troubles du système nerveux :** aggravation des crises de migraine, maux de tête, étourdissement, névrite.

**Troubles psychiatriques :** dépression, nervosité, irritabilité.

**Troubles rénaux et urinaires :** cystite, dysurie, rétention de sodium, œdème.

**Troubles de l'appareil reproducteur et problèmes mammaires :** métrorragies, microrragies, changement du flux menstruel, dysménorrhée, prurit/écoulement vaginal,

dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriase, modification de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, enflure et endolorissement des seins.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** chloasma ou mélasme, qui peut persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme, acné.

**Troubles vasculaires :** cas isolés de thrombophlébite, maladie thromboembolique.

### **Réactions indésirables au médicament observées dans le cadre des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les événements indésirables, signalés à une fréquence  $\geq 5\%$  lors des études cliniques comparatives contre placebo de femHRT ou de femHRT Lo, sont illustrés au tableau 1 ci-dessous.

**TABLEAU 1. Tout événement indésirable survenant pendant le traitement à une fréquence  $\geq 5\%$  des patientes avec femHRT ou femHRT Lo.**

SYSTÈME CORPOREL/ Événement indésirable	Pourcentage des patientes (%)		
	Placebo N = 247	femHRT Lo N = 244	femHRT N = 258
<b>CORPS DANS SON ENSEMBLE</b>	<b>40,1</b>	<b>38,5</b>	<b>39,5</b>
Maux de tête	14,6	15,2	18,2
Douleur au dos	5,3	5,3	4,7
Infection virale	7,7	8,6	7,0
<b>SYSTÈME DIGESTIF</b>	<b>24,4</b>	<b>30,5</b>	<b>33,0</b>
Nausée et/ou vomissement	5,3	5,3	7,4
Douleur abdominale	4,5	10,2	8,1
Dyspepsie	2,0	5,3	3,1
Diarrhée	3,6	5,7	3,9
<b>SYSTÈME MUSCULOSQUELETTIQUE</b>	<b>21,7</b>	<b>20,3</b>	<b>20,4</b>
Arthralgie	6,9	2,9	5,8
Myalgie	8,5	8,6	7,8
<b>FONCTION PSYCHOBIOLOGIQUE</b>	<b>8,3</b>	<b>7,9</b>	<b>14,1</b>
Nervosité	1,6	1,6	5,4

SYSTÈME CORPOREL/ Événement indésirable	Pourcentage des patientes (%)		
	Placebo	femHRT Lo	femHRT
Dépression	3,6	3,7	5,8
<b>SYSTÈME RESPIRATOIRE</b>	<b>37,2</b>	<b>33,9</b>	<b>35,6</b>
Rhinite	15,4	12,7	15,1
Sinusite	9,7	9,4	8,1
<b>SYSTÈME UROGÉNITAL</b>	<b>25,0</b>	<b>31,6</b>	<b>40,8</b>
Douleur au sein	5,3	9,0	8,1
Infection du tractus urinaire	3,2	3,7	6,2
Vaginite	4,9	4,5	5,4

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Il n'y a eu aucune étude d'interaction entre les médicaments avec femHRT ou avec femHRT Lo. La section suivante contient des renseignements sur les interactions du médicament avec les produits contenant de l'éthinylœstradiol (plus précisément les contraceptifs oraux) qui ont été rapportées dans la documentation publiée. On ne sait pas s'il y a de telles interactions avec femHRT ou femHRT Lo ou les médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes.

### Interactions médicament-médicament

Les œstrogènes peuvent réduire l'efficacité des anticoagulants, des agents antidiabétiques et des antihypertenseurs.

Les préparations stimulant les enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'activité des œstrogènes administrés oralement.

- Le métabolisme de l'éthinylœstradiol augmente avec la rifampine et les anticonvulsivants tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine. La coadministration de troglitazone et de certains médicaments contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol) réduit les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol de 30 %.

L'acide ascorbique et l'acétaminophène (doses en grammes) peuvent augmenter la SSC et/ou la concentration plasmatique de l'éthinylœstradiol. La coadministration d'atorvastatine et de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol a fait augmenter de 20 % les valeurs de la SSC pour l'éthinylœstradiol.

Les études cliniques pharmacocinétiques n'ont pas montré d'effet constant des antibiotiques (autre que la rifampine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes de synthèse.

- Les médicaments contenant de l'éthinylœstradiol peuvent inhiber le métabolisme d'autres composés. On a rapporté une augmentation des concentrations plasmatiques de la cyclosporine, de la prednisolone et de la théophylline avec l'administration concomitante de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol. En outre, ces médicaments contenant de l'éthinylœstradiol peuvent entraîner la conjugaison d'autres composés.

On a noté des concentrations plasmatiques réduites de l'acétaminophène et une clairance accrue de témazépam, d'acide salicylique, de morphine et d'acide clofibrrique lorsque ces médicaments sont administrés avec certains médicaments contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol).

### **Interactions médicament-aliment**

FemHRT et femHRT Lo peuvent être pris sans égard aux repas.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Il a été découvert que certaines herbes médicinales (p. ex., le millepertuis) disponibles en vente libre peuvent modifier le métabolisme et donc l'efficacité et l'innocuité des produits associant un œstrogène et un progestatif.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent connaître les autres produits délivrés sans ordonnance et utilisés de manière concomitante par la patiente, y compris les produits « à base de plantes » et les produits « naturels » offerts couramment dans les pharmacies et les magasins de produits naturels.

### **Interactions médicament-essais de laboratoire**

Les résultats de certains tests des fonctions hépatique et endocrine peuvent être affectés par les produits à base d'œstrogènes :

- allongement du temps de Quick et du temps partiel de thromboplastine; niveaux accrus de fibrinogène et d'activité fibrinogène; augmentation des facteurs VII, VIII, IX et X de la coagulation; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la norépinéphrine; antithrombine III réduite;
- élévation de la globuline fixant la thyroxine, menant à une augmentation de l'hormone thyroïdienne totale (T4) circulante telle que mesurée par une méthode sur colonne ou par dosage radioimmunologique; diminution de la fixation de la T3 sur résine, reflétant la TBG élevée; la concentration de T4 libre n'est pas modifiée;

- d'autres protéines de liaison peuvent être élevées dans le sérum, soit la globuline liant les corticostéroïdes (CBG), la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), menant à une augmentation des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels circulant, respectivement; les concentrations des hormones biologiquement actives ou libres ne changent pas;
- diminution de la tolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique des phospholipides et des triglycérides.

Les résultats des essais de laboratoire précédents ne doivent pas être considérés fiables à moins que la thérapie n'ait été interrompue pendant deux à quatre semaines.

Le pathologiste devrait être informé du fait que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS) lorsque les prélèvements concernés sont soumis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patientes traitées dont l'utérus est intact devraient être surveillées attentivement pour déceler tout signe de cancer endométrial et il faut prendre des mesures diagnostiques appropriées pour éliminer toute cause maligne dans les cas de saignement vaginal anormal récurrent ou persistant. Les patientes devraient être examinées au moins chaque année pour des anomalies du sein et plus souvent s'il y a des symptômes.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La thérapie par femHRT et femHRT Lo (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) consiste en un seul comprimé à prendre par voie orale une fois par jour, sans égard aux repas.

### **Traitement des symptômes vasomoteurs**

Il faudrait donner femHRT ou femHRT Lo une fois par jour pour le traitement de symptômes vasomoteurs modérés à graves associés à la ménopause. L'état des patientes devrait être réévalué de 3 à 6 mois après le début du traitement pour déterminer la réaction au traitement.

### **Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale et vulvaire associée à la ménopause.**

Il faudrait donner femHRT ou femHRT Lo une fois par jour pour le traitement de l'atrophie vaginale ou vulvaire associée à la ménopause. L'état des patientes devrait être réévalué de 3 à 6 mois après le début du traitement pour déterminer la réaction au traitement.

### **Prévention de l'ostéoporose**

Il faudrait donner femHRT ou femHRT Lo une fois par jour pour éviter l'ostéoporose post-ménopausique (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES : effet sur la densité minérale osseuse). La réaction à la thérapie peut être évaluée en mesurant la densité minérale des os.

### **Dose oubliée**

Si la patiente oublie de prendre une pilule à l'heure habituelle, celle-ci devrait être prise dès qu'elle y pense. Si c'est presque le moment de prendre la pilule suivante, la dose manquée devrait être sautée et la pilule suivante de la boîte doit être prise. Il ne faut pas prendre deux pilules simultanément.

### **SURDOSAGE**

**Symptômes :** les nombreux rapports d'ingestion de fortes doses de produits à base d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes par de jeunes enfants n'ont pas révélé d'effets délétères aigus graves. Le surdosage en œstrogènes peut causer nausée, inconfort des seins, rétention aqueuse, ballonnement ou saignement vaginal chez les femmes.

Le surdosage en progestatifs (acétate de noréthindrone) a été caractérisé par des humeurs déprimées, la fatigue, l'acné et l'hirsutisme.

**Traitement :** dans les cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par les enfants, le médecin devrait observer attentivement le/la patient(e) et fournir un traitement symptomatique. On peut effectuer un lavage d'estomac si cela est considéré nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Généralités**

L'œstrogénothérapie de substitution réduit la résorption osseuse et ralentit ou arrête la perte osseuse post-ménopausique. Suite à l'arrêt de l'œstrogénothérapie, la masse osseuse diminue à un rythme comparable à celui de la période précédant immédiatement la postménopause. Il n'y a aucune preuve indiquant que l'œstrogénothérapie de substitution ramène la masse osseuse aux niveaux préménopausiques.

Au moment de la maturité squelettique, il y a des différences entre les sexes et les races tant dans la quantité totale d'os présent que dans sa densité, et ce, en faveur des hommes. Les femmes sont donc plus à risque que les hommes puisque leur masse osseuse de départ est inférieure et que, pendant plusieurs années suivant la ménopause naturelle ou provoquée, le rythme de réduction de masse osseuse s'accélère. Les femmes blanches et asiatiques sont aussi plus à risque que les femmes noires.

Une ménopause précoce est l'un des éléments prédictifs les plus importants de survenue d'une ostéoporose. D'autres facteurs associés à l'ostéoporose affectent aussi le squelette, parmi lesquels des facteurs génétiques (petite taille, antécédents familiaux), des facteurs endocriniens (nulliparité, thyrotoxicose, hyperparathyroïdisme, syndrome de Cushing, hyperprolactinémie, diabète de type 1), mode de vie (cigarette, abus d'alcool, modes de vie sédentaires) et nutrition (poids en dessous de la moyenne, faible apport de calcium alimentaire).

Les éléments importants pour réduire le risque d'ostéoporose sont un apport adéquat de calcium et de vitamine D, des exercices avec mise en charge, la cessation du tabagisme et, s'il y a lieu, des mesures pharmacologiques. Les femmes ménopausées absorbent le calcium alimentaire de manière moins efficace que les femmes non ménopausées et elles ont besoin, en moyenne, de 1 500 mg/jour de calcium élémentaire pour conserver un équilibre calcique neutre. En comparaison, les femmes non ménopausées ont besoin d'environ 1 000 mg/jour et l'apport moyen de calcium en Amérique du Nord est de 400 à 600 mg/jour. Donc, un supplément de calcium peut être utile s'il n'est pas contre-indiqué. Un supplément de vitamine D à raison de 400 à 800 UI/jour pourrait aussi être nécessaire pour assurer un apport quotidien adéquat chez les femmes ménopausées.

Les exercices avec mise en charge et la nutrition sont importants pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. L'immobilisation et l'alitement prolongé produisent une perte osseuse rapide, tandis que les exercices avec mise en charge se sont révélés être de bons moyens pour réduire la perte osseuse et augmenter la masse osseuse. Les types et la quantité d'activité physique optimaux qui pourraient prévenir l'ostéoporose n'ont pas été établis; toutefois, deux études ont montré qu'une heure de marche et des exercices de course deux ou trois fois par semaine augmentaient de manière significative la masse osseuse de la colonne lombaire.

### **Mode d'action**

FemHRT et femHRT Lo (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol, AN/EO) sont des traitements consistant en l'administration continue d'une association œstroprogestative par voie orale dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS). FemHRT et femHRT Lo traitent les états hypo-œstrogéniques, tout particulièrement ceux qui sont associés à la ménopause et qui suivent l'ovariectomie.

Les médicaments à base d'œstrogènes, y compris l'éthinylœstradiol, agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Les œstrogènes diffusent à travers les membranes cellulaires, se répartissent dans la cellule, se lient au récepteur nucléaire des œstrogènes (une protéine liant l'ADN présente dans les tissus sensibles aux œstrogènes) pour l'activer. Le récepteur des œstrogènes activé se lie à des séquences d'ADN spécifiques, ou éléments de réponse aux hormones, ce qui améliore la transcription des gènes adjacents menant ensuite aux effets observés. Les récepteurs des œstrogènes ont été identifiés dans les tissus de l'appareil génital, des seins, de l'hypophyse, de l'hypothalamus, du foie, des parois artérielles et des os des femmes.

Les progestatifs, y compris la noréthindrone, exercent leurs effets sur les cellules cibles en se liant aux récepteurs spécifiques de la progestérone qui interagissent avec les éléments de réponse à la progestérone des gènes cibles. Les récepteurs de la progestérone ont été identifiés dans l'appareil génital des femmes, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus, les os et le tissu squelettique et le système nerveux central. La noréthindrone produit des changements de l'endomètre semblables à ceux qui se produisent normalement avec la progestérone.

### **Pharmacodynamique**

#### **Œstrogènes**

Les œstrogènes sont responsables en grande partie du développement et du maintien du système reproducteur des femmes et des caractéristiques sexuelles secondaires. Bien qu'il y ait des œstrogènes circulant dans un équilibre dynamique d'interconversion métabolique, l'œstradiol est le principal œstrogène humain intracellulaire et est beaucoup plus puissant que ses métabolites, l'œstrone et l'œstriol, au niveau du récepteur. La principale source d'œstrogène chez les femmes adultes aux cycles normaux est le follicule ovarien qui sécrète chaque jour 70 à 500 µg d'œstradiol selon la phase du cycle

menstruel. Après la ménopause, la plupart des œstrogènes endogènes sont produits par conversion de l'androstènedione (sécritée par la corticosurrénale) en œstrone par les tissus périphériques. Donc, l'œstrone et sa forme sulfoconjuguée, le sulfate d'œstrone, sont les œstrogènes circulant les plus abondants chez les femmes ménopausées. Les effets pharmacologiques de l'éthinylœstradiol sont semblables à ceux des œstrogènes endogènes.

Les œstrogènes circulant modulent la sécrétion hypophysaire des gonadotropines, de l'hormone lutéinisante (HL) et de l'hormone de stimulation folliculaire (HSF) par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. L'œstrogénothérapie de substitution permet de réduire les taux élevés de ces hormones qu'on retrouve chez les femmes ménopausées.

L'œstrogénothérapie de substitution réduit le taux de perte osseuse chez les femmes ménopausées; la présence de récepteurs des œstrogènes dans les cellules osseuses suggère un effet direct des œstrogènes sur les os. Les œstrogènes ont aussi des effets directs sur les parois des artères par des effets génomiques et extragénomiques.

### Progestatif

Il a été établi que le fait d'inclure un progestatif cyclique ou continu, y compris de l'acétate de noréthindrone, dans le THS inhibe la prolifération endométriale provoquée par les œstrogènes. L'inhibition de la prolifération endométriale est associée à une réduction du risque d'hyperplasie endométriale et le risque inhérent de carcinome chez les femmes dont l'utérus est intact.

Les composés progestatifs stimulent la différenciation cellulaire et s'opposent normalement à l'action des œstrogènes en réduisant le taux de récepteurs des œstrogènes, en augmentant le métabolisme local des œstrogènes en métabolites moins actifs, ou en donnant lieu à des produits géniques qui atténuent la réponse cellulaire aux œstrogènes.

### Pharmacocinétique

#### **Absorption**

L'acétate de noréthindrone (AN) et l'éthinylœstradiol (EO) sont absorbés rapidement à partir des comprimés de femHRT ou de femHRT Lo, avec des concentrations plasmatiques maximales de noréthindrone et d'éthinylœstradiol apparaissant normalement 1 à 2 heures après la prise. Les deux composés subissent un métabolisme de premier passage après l'administration orale, menant à une biodisponibilité d'environ 64 % pour la noréthindrone et de 55 % pour l'éthinylœstradiol. La biodisponibilité des comprimés de femHRT et de femHRT Lo est semblable à celle de la solution pour la noréthindrone et un peu inférieure en ce qui concerne l'absorption de l'éthinylœstradiol. L'administration de femHRT ou de femHRT Lo avec un repas riche en lipides réduit la vitesse, mais non l'ampleur de l'absorption de l'éthinylœstradiol. L'absorption de noréthindrone augmente de 27 % suivant la prise avec de la nourriture.

Le profil complet de pharmacocinétique de femHRT Lo et de femHRT (0,5 mg AN/2,5 µg EO et 1 mg AN/5 µg EO) n'a pas été réalisé à cause des limites de sensibilité du dosage. La pharmacocinétique à doses multiples de comprimés de 1 mg AN/10 µg EO a été étudiée chez 18 femmes ménopausées. Les concentrations plasmatiques moyennes de noréthindrone et d'éthinylœstradiol sont présentées dans la figure 1, tandis que les paramètres pharmacocinétiques se trouvent dans le tableau 2. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les concentrations moyennes au plateau de la noréthindrone pour les comprimés de 1 mg AN/5 µg EO (1/5) et 1 mg AN/10 µg EO (1/10) sont un peu plus que proportionnelles à la dose comparativement aux comprimés de 0,5 mg AN/2,5 µg EO (0,5/2,5), ce qui s'explique en grande partie par des concentrations plus élevées de globuline liant les hormones sexuelles. Les concentrations plasmatiques moyennes au plateau de l'éthinylœstradiol pour les comprimés de femHRT Lo et de femHRT sont proportionnelles à la dose, mais il y a une augmentation moins que proportionnelle de la concentration au plateau pour le comprimé d'AN/EO 1/10.

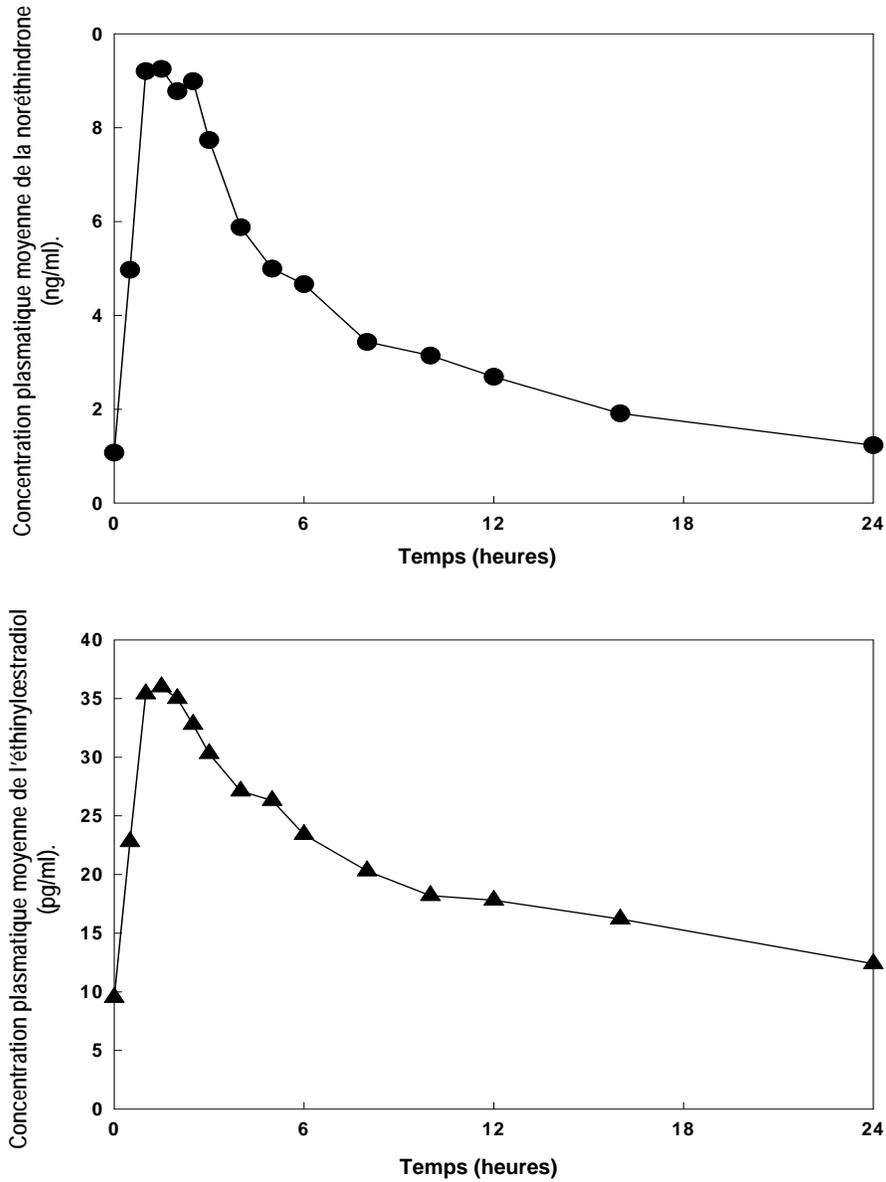


FIGURE 1. Concentrations plasmatiques moyennes au plateau (jour 87) de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol suivant l'administration répétée de comprimés d'AN 1 mg/EO 10 µg.

**Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type É.-T.) après une dose unique (jour 1) et au plateau (jour 87)<sup>a</sup> suivant l'administration de comprimés de 1 mg AN/10 µg EO**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>max</sub></b>	<b>SSC (0-24)</b>	<b>CL/F</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b>
<b>Noréthindrone</b>	<b>ng/ml</b>	<b>h</b>	<b>ng.h/ml</b>	<b>ml/min</b>	<b>h</b>
Jour 1	6,0 (3,3)	1,8 (0,8)	29,7 (16,5)	588 (416)	10,3 (3,7)
Jour 87	10,7 (3,6)	1,8 (0,8)	81,8 (36,7)	226 (139)	13,3 (4,5)
<b>Éthinylœstradiol</b>	<b>pg/ml</b>	<b>h</b>	<b>pg.h/ml</b>	<b>ml/min</b>	<b>h</b>
Jour 1	33,5 (13,7)	2,2 (1,0)	339 (113)	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
Jour 87	38,3 (11,9)	1,8 (0,7)	471 (132)	383 (119)	23,9 (7,1)

<sup>a</sup>C<sub>max</sub> = Concentration plasmatique maximale; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la C<sub>max</sub>; SSC (0-24) = surface sous la courbe de la concentration plasmatique sur la période d'administration; et CL/F = clairance orale apparente; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination

<sup>b</sup>ND = Non déterminé

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les estimations moyennes des concentrations au plateau (C<sub>ss</sub>) de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol dans les comprimés de femHRT (AN/EO) sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3. Concentrations moyennes au plateau (C<sub>ss</sub>) de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol dans des comprimés de AN/EO**

	<b>mg NA/µg EO</b>		
	<b>0,5/2,5</b>	<b>1/5</b>	<b>1/10</b>
Noréthindrone (ng/ml)	1,1	2,6	2,9
Éthinylœstradiol (pg/ml)	5,4	11,4	17,2

### Distribution

Le volume de distribution de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol varie entre 2 et 4 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques des deux stéroïdes est importante (>95 %); la noréthindrone se lie à la fois à l'albumine et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) tandis que l'éthinylœstradiol se lie seulement à l'albumine. Bien que l'éthinylœstradiol ne se lie pas à la SHBG, il déclenche la synthèse de la SHBG. FemHRT fait augmenter les concentrations sériques de la SHBG d'environ 2,6 fois par rapport aux valeurs du prétraitement.

### Métabolisme

L'acétate de noréthindrone est rapidement désacétylé en noréthindrone après administration orale et l'élimination de l'acétate de noréthindrone ne se distingue pas de celle de la noréthindrone administrée oralement. La noréthindrone subit une importante

biotransformation, principalement par réduction, suivie d'une sulfo et d'une glucuroconjugaison. La majorité des métabolites en circulation sont des sulfates, et les glucuronides représentent l'essentiel des métabolites urinaires. Une petite quantité d'acétate de noréthindrone est métabolisée en éthinyloestradiol, de sorte que l'exposition à l'éthinyloestradiol après l'administration de 1 mg d'acétate de noréthindrone est équivalente à une administration orale de 2,8 µg d'éthinyloestradiol. L'éthinyloestradiol est également fortement métabolisé, tant par oxydation et par sulfo et d'une glucuroconjugaison. Les sulfates constituent les principaux conjugués circulant de l'éthinyloestradiol et les glucuronides prédominent dans l'urine. Le principal métabolite par oxydation est le 2-hydroxyéthinyloestradiol, produit par l'isoforme CYP3A4 du cytochrome P450. On croit qu'une partie de ce métabolisme de premier passage de l'éthinyloestradiol se produit dans la muqueuse gastro-intestinale. L'éthinyloestradiol peut faire l'objet d'une circulation entérohépatique.

### **Excrétion**

La noréthindrone et l'éthinyloestradiol sont excrétés dans l'urine et dans les selles, principalement sous forme de métabolites. Les valeurs de la clairance plasmatique pour la noréthindrone et l'éthinyloestradiol sont semblables (environ 0,4 l/h/kg). Les demi-vies d'élimination au plateau de la noréthindrone et de l'éthinyloestradiol suivant l'administration de comprimés d'AN 1 mg/EO 10 µg sont d'environ 13 heures et 24 heures respectivement.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Gériatrie**

La pharmacocinétique de l'acétate de noréthindrone et de l'éthinyloestradiol n'a pas été affectée par l'âge (âge compris entre 40 et 62 ans), dans la population ménopausée étudiée.

#### **Insuffisance hépatique**

On n'a pas évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination de femHRT ou de femHRT Lo. Il se peut toutefois que l'éthinyloestradiol et la noréthindrone soient faiblement métabolisés chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique (reportez-vous à la section CONTRE-INDICATIONS).

#### **Insuffisance rénale**

L'effet de la maladie rénale sur l'élimination de femHRT ou de femHRT Lo n'a pas été évalué. Chez les femmes non ménopausées, souffrant d'insuffisance rénale chronique, sous dialyse péritonéale et ayant reçu de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinyloestradiol et de la noréthindrone, les concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol étaient plus élevées et les concentrations de la noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations des femmes non ménopausées dont la fonction rénale est normale.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposez dans un endroit où la température est contrôlée et comprise entre 15 et 25 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés de femHRT Lo sont blancs, ovales, avec « WC » imprimé en creux d'un côté et « 145 » de l'autre côté, contenant 0,5 mg d'acétate de noréthindrone et 2,5 µg d'éthinylœstradiol.

Les comprimés de femHRT sont blancs, en forme de D, avec « WC » imprimé en creux d'un côté et « 144 » de l'autre côté, contenant 1 mg d'acétate de noréthindrone et 5 µg d'éthinylœstradiol.

Type d'emballage : Plaquette alvéolée de 28 comprimés.

Flacon de 90 comprimés.

### **Ingrédients non médicinaux**

Les comprimés de femHRT et de femHRT Lo contiennent aussi du stéarate de calcium, de la fécule de maïs, du lactose monohydraté et de la cellulose microcristalline.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

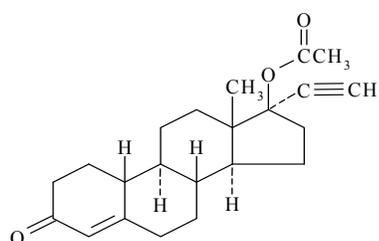
#### Substance pharmaceutique

##### Nom propre : acétate de noréthindrone

Nom chimique : 19-norprégn-4-én-20-yn-3-one, 17-(acétyloxy)-, (17 $\alpha$ )-

Forme moléculaire et masse moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> et 340,46

Formule développée :



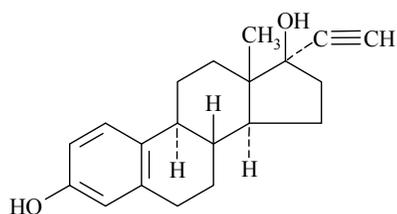
Propriétés physico-chimiques : solide blanc à point de fusion de 157 ° à 163 °C, facilement soluble dans le dioxane, faiblement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

##### Nom propre : éthinyloestradiol

Nom chimique : 19-norprégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol, (17 $\alpha$ )-

Forme moléculaire et masse moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> et 296,40

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : fine poudre blanche, inodore et cristalline, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les huiles végétales et les solvants organiques.

## **ESSAIS CLINIQUES**

L'innocuité et l'efficacité de femHRT et de femHRT Lo (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) ont été étudiées dans 2 essais cliniques comparatifs contre placebo de 12 à 16 semaines pour le traitement de symptômes vasomoteurs ; une étude comparative contre placebo de 2 ans pour les symptômes vasomoteurs, la prévention de l'ostéoporose et la sécurité endométriale, et une étude comparative contre médicament de référence d'un an pour confirmer la sécurité endométriale par rapport à une association œstroprogestative utilisée fréquemment et comprenant des œstrogènes équins conjugués et de l'acétate de médroxyprogestérone (Premarin<sup>®</sup>/AMP).

### **Symptômes vasomoteurs**

Deux essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlés par placebo ont été menés pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de femHRT et de femHRT Lo pour réduire la fréquence des bouffées de chaleur.

#### **A. Étude 376-368**

Dans l'étude 376-368, l'effet de femHRT et de femHRT Lo pour réduire les symptômes vasomoteurs (fréquence) a été établi pour les femmes ménopausées (N = 219, 188/219 ont terminé l'étude) qui ont rapporté des symptômes durant une période initiale de référence de 2 semaines, avec une fréquence moyenne de > 40 bouffées de chaleur par semaine. Les patientes ont reçu femHRT Lo, femHRT ou un placebo pendant une période de 16 semaines.

À la fin de l'étude, les deux groupes femHRT Lo et femHRT étaient significativement différents du placebo en ce qui concerne la réduction moyenne de la fréquence des bouffées de chaleur (figure 2).

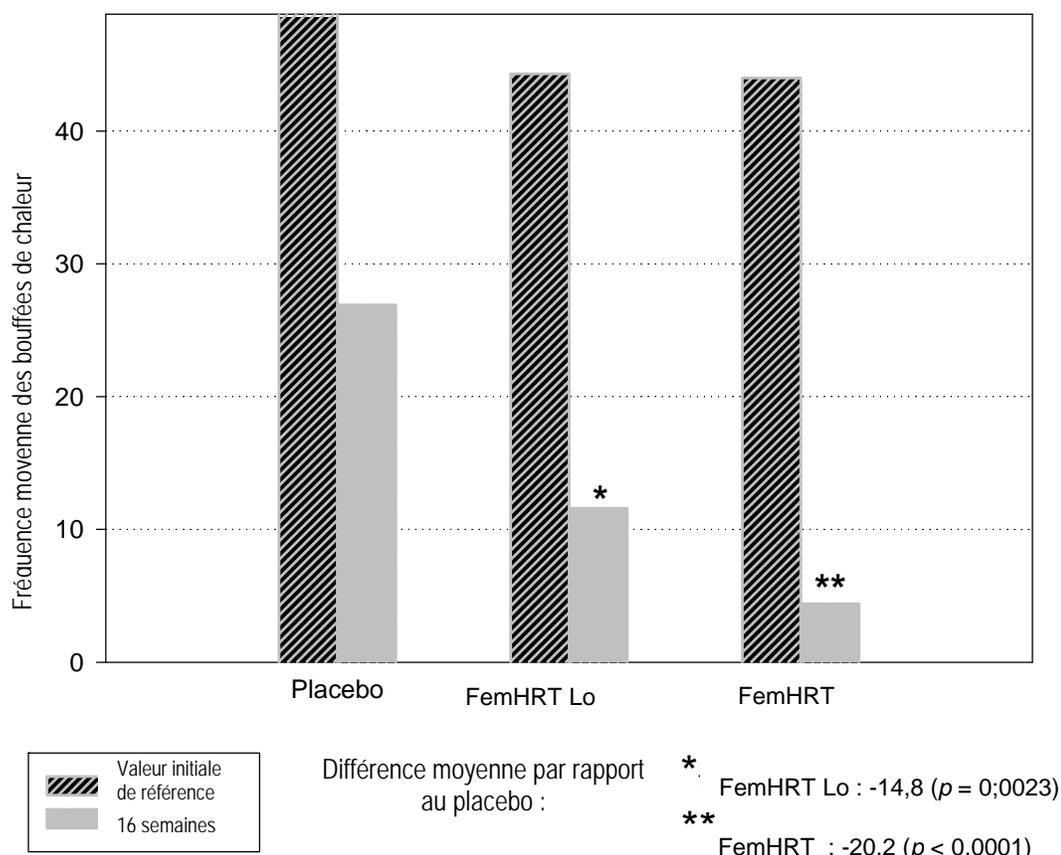


Figure 2. Réduction de la fréquence hebdomadaire de bouffées de chaleur : différence moyenne par rapport à la valeur initiale de référence pour les groupes femHRT Lo, femHRT et placebo à la semaine 16 (étude 376-368)

### B. Étude 376-390

Un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo de 12 semaines a été mené auprès de 266 femmes symptomatiques (230/266 ont terminé l'étude) ayant eu au moins 56 bouffées de chaleur modérées à intenses durant la semaine précédant la répartition aléatoire. En moyenne, les patientes avaient 12 bouffées de chaleur par jour à l'entrée dans l'étude.

L'efficacité de femHRT et de femHRT Lo pour le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à intenses est démontrée dans la figure 3 (réduction de la fréquence des bouffées de chaleur) et dans la figure 4 (réduction de l'intensité des bouffées de chaleur). La réduction de la fréquence moyenne des bouffées de chaleur avec

femHRT ou femHRT Lo était significativement plus grande que celle du placebo à partir des semaines 3 et 5, respectivement pour femHRT et femHRT Lo. De même, la réduction de l'intensité moyenne des bouffées de chaleur avec femHRT était significativement plus grande qu'avec le placebo à partir des semaines 3 et 6, respectivement pour femHRT et femHRT Lo.

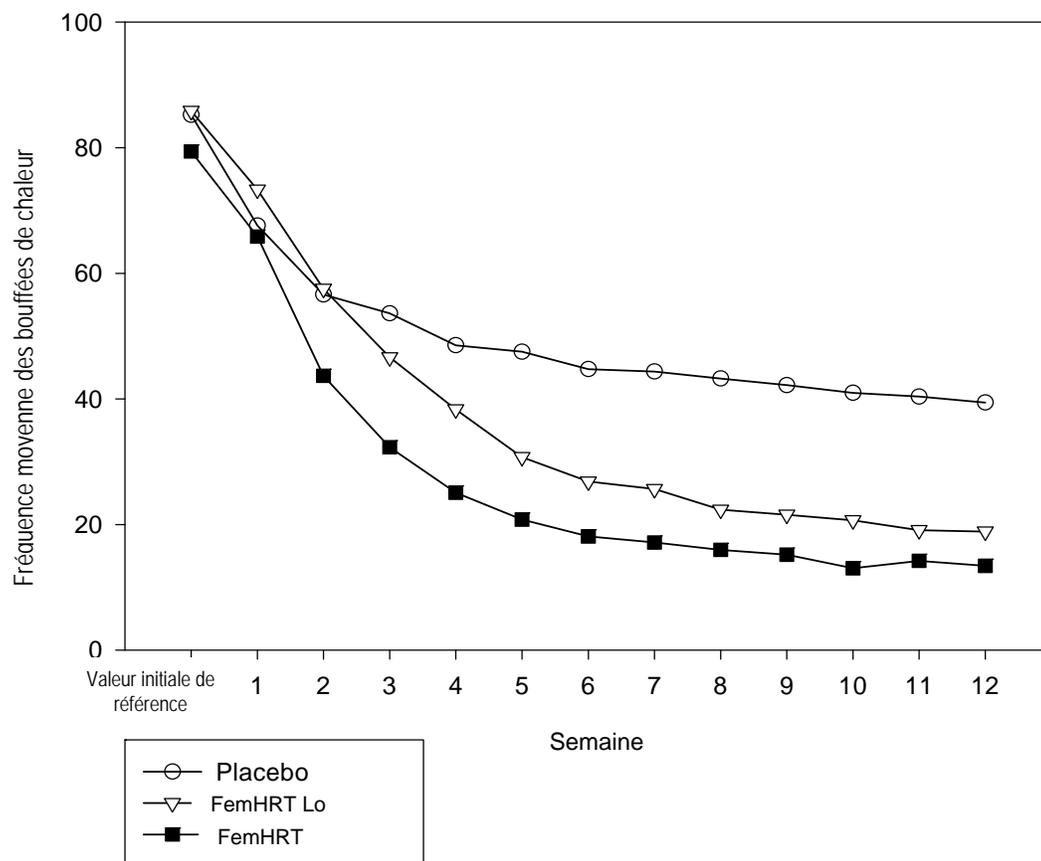


FIGURE 3. Fréquence hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

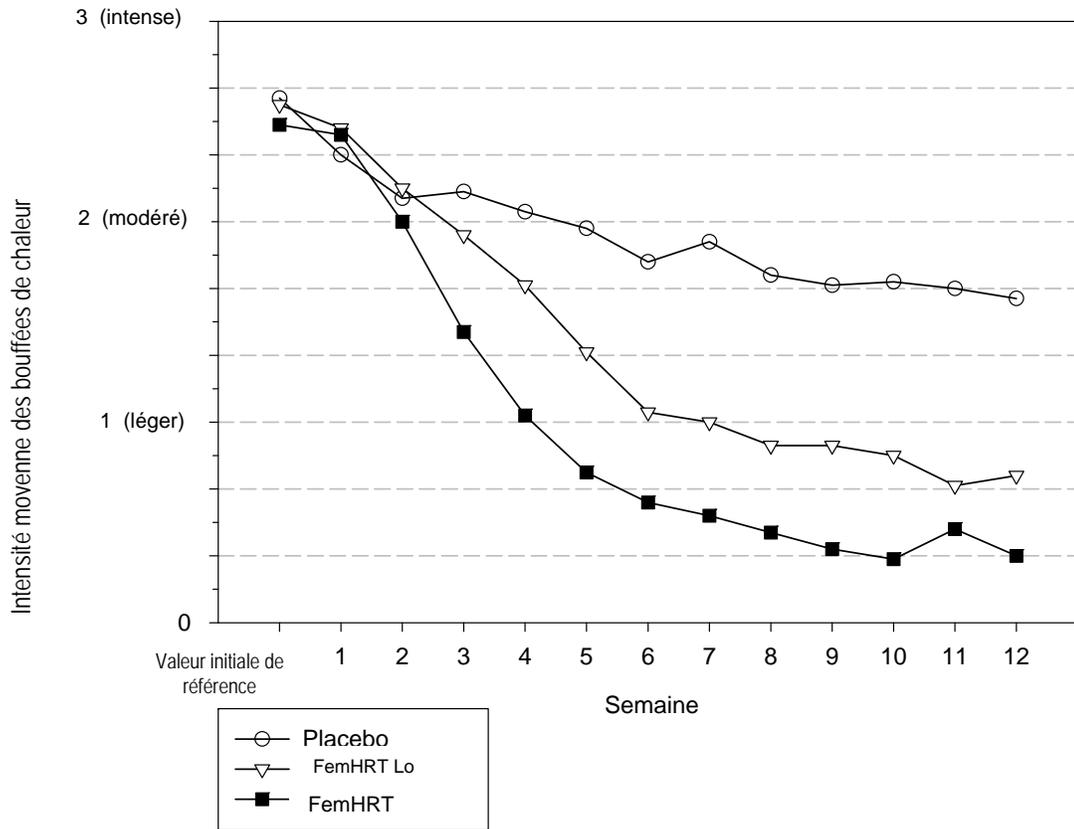


FIGURE 4. Intensité hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

## Effet sur la densité minérale osseuse

### Étude 376-359

Un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo de 2 ans a été mené pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de diverses associations d'AN et d'EO pour le maintien de la densité minérale osseuse, la protection de l'endomètre et pour déterminer les effets sur les lipides. Cet essai porte le nom d'étude *CHART* (376-359) : Continuous Hormones As Replacement Therapy (*Hormones continues comme traitement substitutif*). Les patientes (n = 1265, 822/1265 ont terminé l'étude) ont reçu au hasard un placebo, femHRT Lo, femHRT, ou des doses d'EO non compensées (2,5 ou 5 µg). Toutes les participantes ont reçu un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire chaque jour.

Dans l'étude *CHART* (376-359), la densité minérale de l'os trabéculaire (DMO) a été évaluée à la colonne lombaire utilisant la tomodensitométrie quantitative. La densité minérale osseuse s'est maintenue avec femHRT Lo, tandis que femHRT a entraîné une augmentation importante de la densité minérale osseuse à chaque évaluation annuelle. La différence d'augmentation de la DMO observée avec femHRT était statistiquement significative comparativement à celle du groupe à la dose de 5 µg EO aux mois 12 et 24. Il y a eu une réduction significative de la DMO dans le groupe placebo (figure 5).

Au cours d'une période de traitement de 24 mois, les différences de la DMO étaient significativement positives chez les patientes des groupes femHRT Lo et femHRT, égales à 5,8 % ( $p = 0,0026$ ) et 9,8 % ( $p = 0,0001$ ) respectivement, par rapport au groupe placebo (différence absolue, changement moyen corrigé en % par rapport à la valeur initiale de référence). Les changements de DMO par rapport au groupe placebo étaient de 4,1 % ( $p = 0,0449$ ) et de 4,9 % ( $p = 0,0116$ ), chez les patientes recevant une dose non compensée respectivement de 2,5 et 5 µg EO, au cours de la même période.

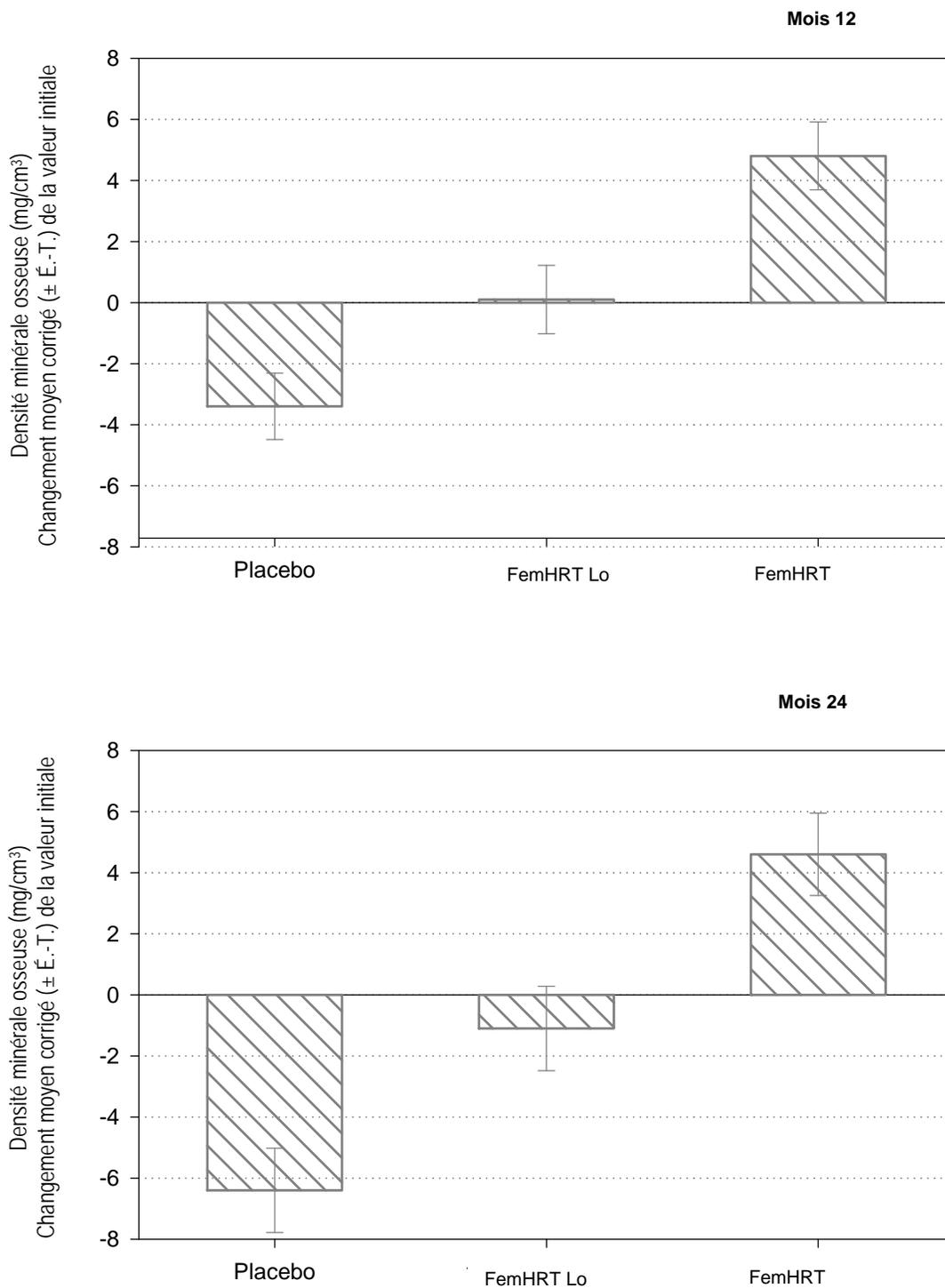


FIGURE 5. Changement moyen corrigé (± écart-type) de la densité minérale osseuse

(mg/cm<sup>3</sup>) entre la valeur initiale de référence et les mois 12 et 24 (étude CHART,376-359)

AN = acétate de noréthindrone

EO = éthinyloestradiol

### Effets sur l'endomètre

#### Étude CHART (376-359)

On a fait des biopsies à intervalles de 6 mois dans l'étude CHART. Les biopsies initiales de référence ont été classifiées soit comme tissu normal (pour environ 95 % des sujets) ou comme tissu insuffisant (pour environ 5 % des sujets). On a obtenu des biopsies de suivi pour environ 70 à 80 % des patientes dans chaque groupe de l'étude après 12 et 24 mois de thérapie. Tous les groupes EO non compensés ont rapporté au moins 1 cas d'hyperplasie, la plus grande incidence étant observée avec la dose la plus forte. Aucune hyperplasie n'a été détectée dans les groupes de traitement par femHRT Lo ou femHRT (tableau 4).

L'étendue de la prolifération de l'endomètre a été quantifiée à l'aide de la microscopie électronique par balayage (MEB) et de la microscopie électronique à transmission (MET) et un score de gravité a été attribué (1 = atrophique; 2 = faiblement proliférant; 3 = modérément proliférant; 4 = très proliférant; 5 = hyperplasique). L'augmentation du score de gravité était corrélée à la dose avec l'utilisation d'éthinyloestradiol non compensé, tandis que le statut de l'endomètre pour toutes les associations de doses d'AN/EO était semblable à celui observé avec le placebo.

**Tableau 4. Résultats des biopsies endométriales après 12 et 24 mois de traitement (Étude CHART 376-359)**

État de l'endomètre	Placebo	femHRT Lo	femHRT	EO seul	
				2,5 µg	5 µg
<b>Nombre de patientes biopsiées à l'origine</b>	N = 134	N = 136	N = 143	N = 137	N = 139
<b>Mois 12 (% patientes)</b>					
Patientes biopsiées (%)	113 (84)	103 (74)	110 (77)	100 (73)	114 (82)
Tissu insuffisant	30	34	45	20	20
Tissu atrophique	60	41	41	15	2
Tissu proliférant	23	28	24	65	91
Hyperplasie de l'endomètre <sup>a</sup>	0	0	0	0	1
<b>Mois 24 (% patientes)</b>					
Patientes biopsiées (%)	94 (70)	99 (73)	102 (71)	89 (65)	107 (77)
Tissu insuffisant	35	42	37	23	17
Tissu atrophique	38	30	33	6	2
Tissu proliférant	20	27	32	60	86
Hyperplasie de l'endomètre <sup>a</sup>	1	0	0	1	2

<sup>a</sup> Les biopsies de toutes les patientes souffrant d'hyperplasie endométriale ont été poursuivies pour toutes les évaluations.

### **Données de sécurité endométriale de l'étude 376-401**

L'étude 376-401 était une étude multicentrique comparative à répartition aléatoire d'un an portant sur des femmes ménopausées en santé (n = 945, 657/945 ont terminé l'étude), visant à évaluer l'innocuité et l'effet protecteur sur l'endomètre, de femHRT, EO seul de 5 µg, un placebo, ou 0,625 mg de Premarin<sup>®</sup>/2,5 mg AMP. En outre, tous les sujets ont reçu un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire chaque jour.

On a obtenu des biopsies de l'endomètre au départ. Pour participer à l'étude, les sujets ne devaient avoir aucun signe d'hyperplasie ou de tissu endométrial très proliférant. Les résultats de cette étude reproduisent ceux obtenus dans l'étude *CHART* (376-359), à savoir, à la fin de la première année, il n'y avait eu aucun cas d'hyperplasie observé chez les sujets recevant femHRT. L'autre expérience découlant de cet essai clinique contrôlé et comparatif apporte d'autres éléments confirmant les effets protecteurs endométriaux de femHRT.

### **Métrorragies ou microrragies**

#### **Étude CHART (376-359)**

La figure 6 montre l'incidence des métrorragies ou microrragies, telle que déterminée à partir des observations sur 24 mois de l'étude *CHART*. Le nombre de patientes prenant femHRT ou femHRT Lo rapportant des métrorragies ou microrragies a diminué régulièrement pour atteindre 13 % à la fin de l'étude.

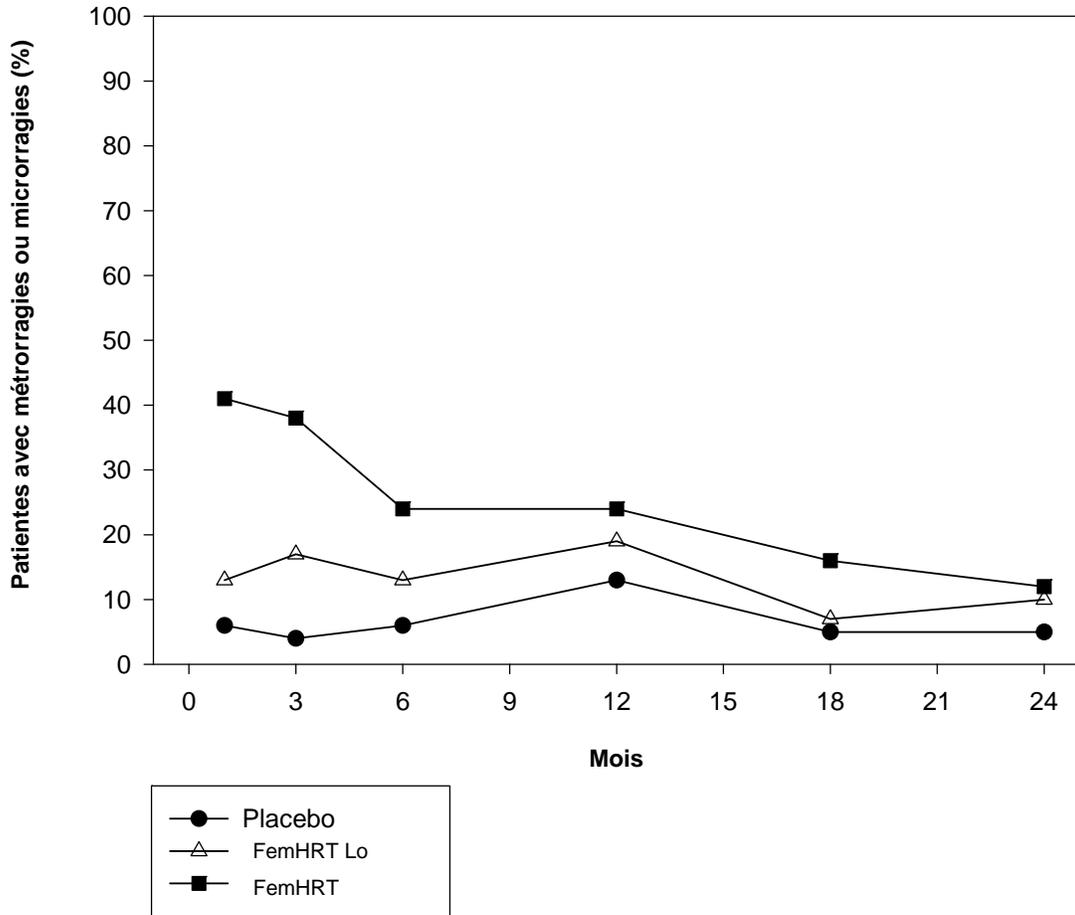


FIGURE 6 : Incidence des métrorragies ou microrragies avec femHRT Lo, femHRT et le placebo (étude CHART 376-359).

### Étude 376-401

Les figures 7 et 8 montrent l'incidence mensuelle des métrorragies seulement et des métrorragies/microrragies, telle que déterminée à partir des observations de 12 mois dans l'analyse de l'Étude 376-401. Après 6 mois, l'incidence des métrorragies ou microrragies dans l'étude 376-401 n'était pas significativement différente entre les groupes femHRT et placebo.

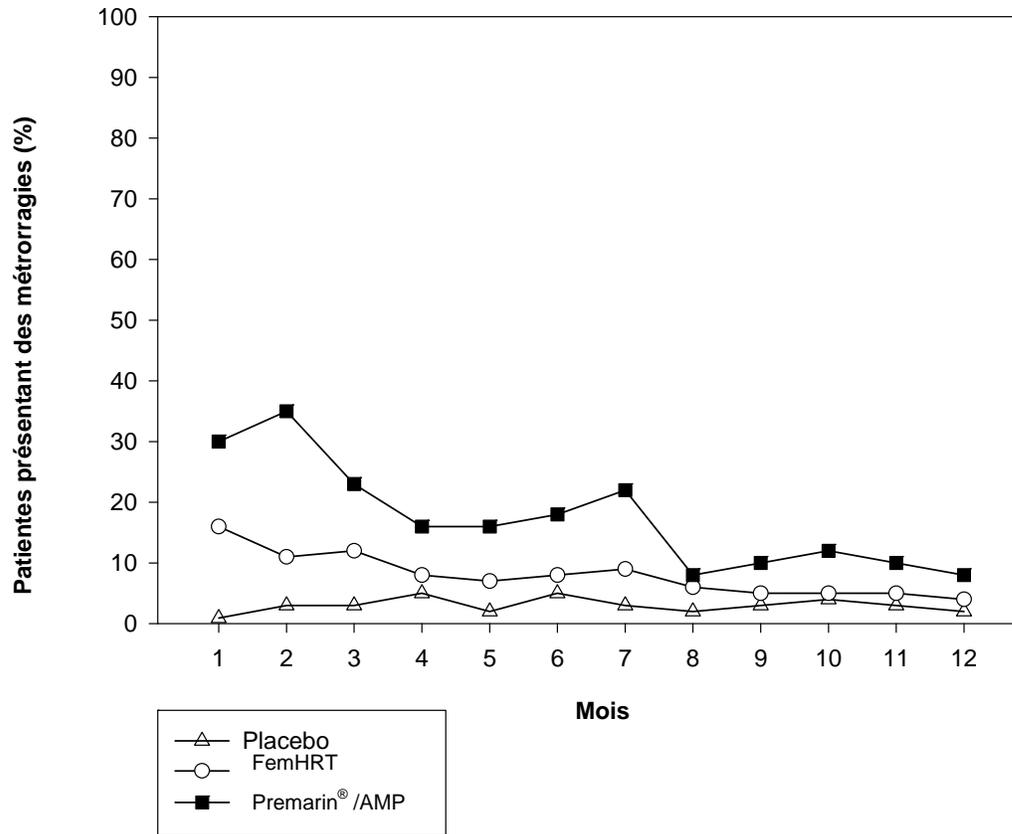


FIGURE 7 : Incidence mensuelle des métrorragies avec femHRT, le placebo et Premarin®/AMP (étude 376-401, 12 mois)

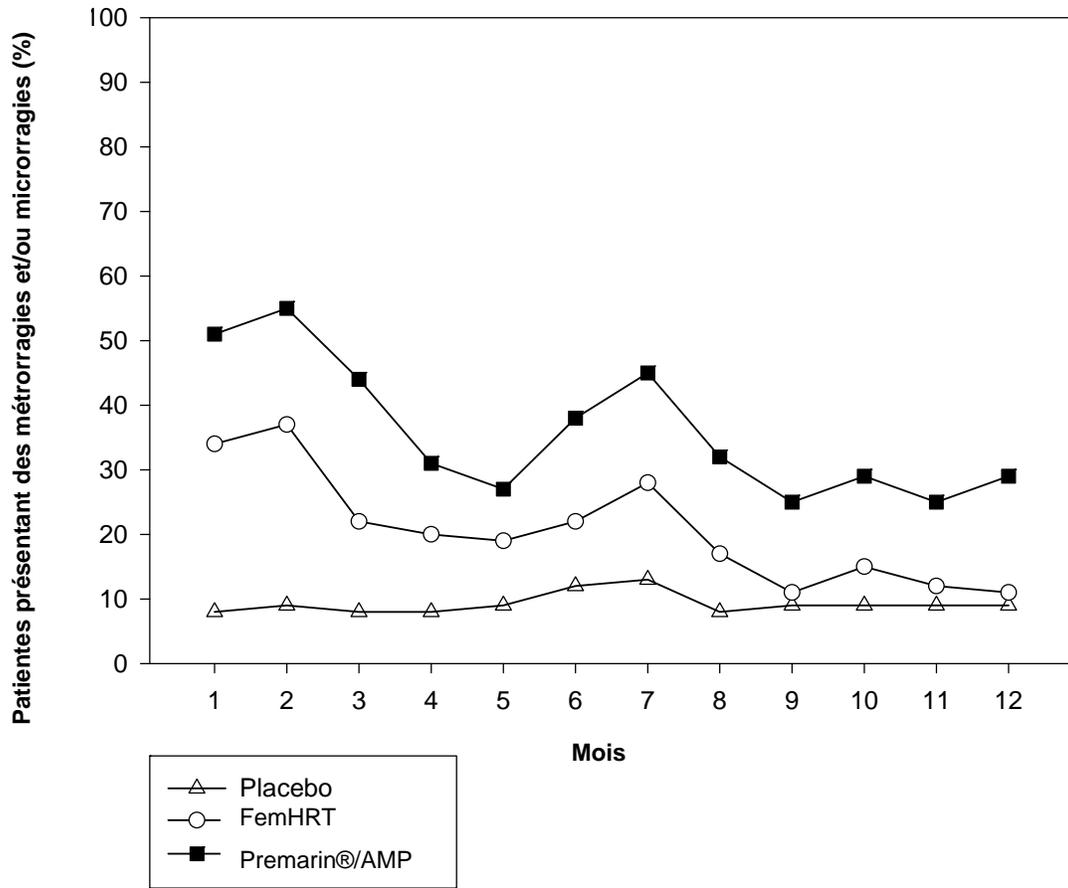


FIGURE 8. Incidence mensuelle des métrorragies et/ou microrragies avec femHRT, le placebo et Premarin®/AMP (étude 376-401, 12 mois)

## Aménorrhée cumulée

### Étude 376-390

Dans l'étude 376-390, le taux d'aménorrhée, défini par l'absence de saignement ou de microrragie, était évalué pour les groupes sous femHRT Lo, femHRT et placebo sur une période de 12 semaines. Au terme de l'étude, le pourcentage cumulé des sujets présentant une aménorrhée dans le groupe femHRT Lo (93 %) et le groupe femHRT (87 %) était similaire à celui du groupe placebo (figure 9).

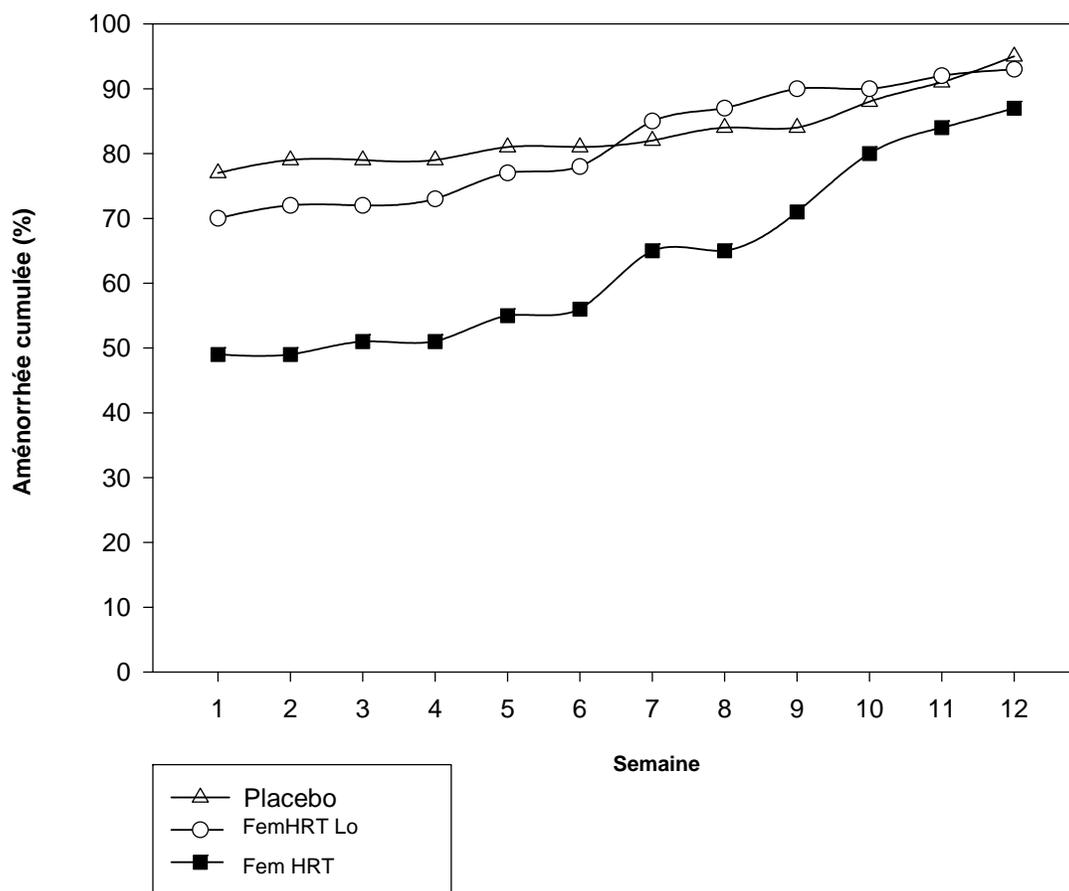


FIGURE 9. Pourcentage de patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps (étude 376-390)

### Étude CHART (376-359)

L'incidence cumulée des aménorrhées a été évaluée pendant 24 mois pour les groupes sous femHRT Lo, femHRT et placebo. Les résultats sont présentés dans la figure 10.

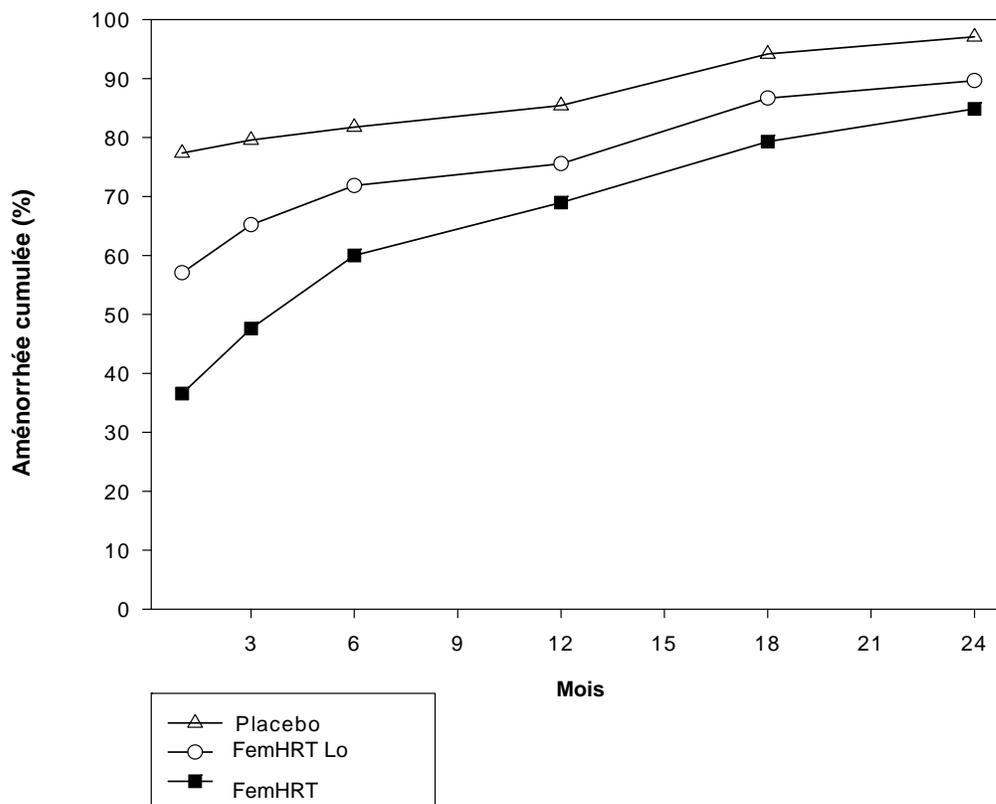


FIGURE 10. Patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps : population en intention de traiter, dernière observation rapportée (étude CHART, 376-359)

### Étude 376-401

L'incidence cumulée des aménorrhées a été évaluée pendant 12 mois pour les groupes de femHRT, de placebo et de Premarin®/AMP dans l'Étude 376-401. L'incidence des aménorrhées avec femHRT n'était pas significativement différente de celle observée avec le placebo aux mois 9 à 12. L'incidence des aménorrhées dans le groupe femHRT était significativement différente de celle observée dans le groupe Premarin®/AMP à chaque intervalle mensuel entre les mois 1 à 12. Les résultats sont présentés dans la figure 11.

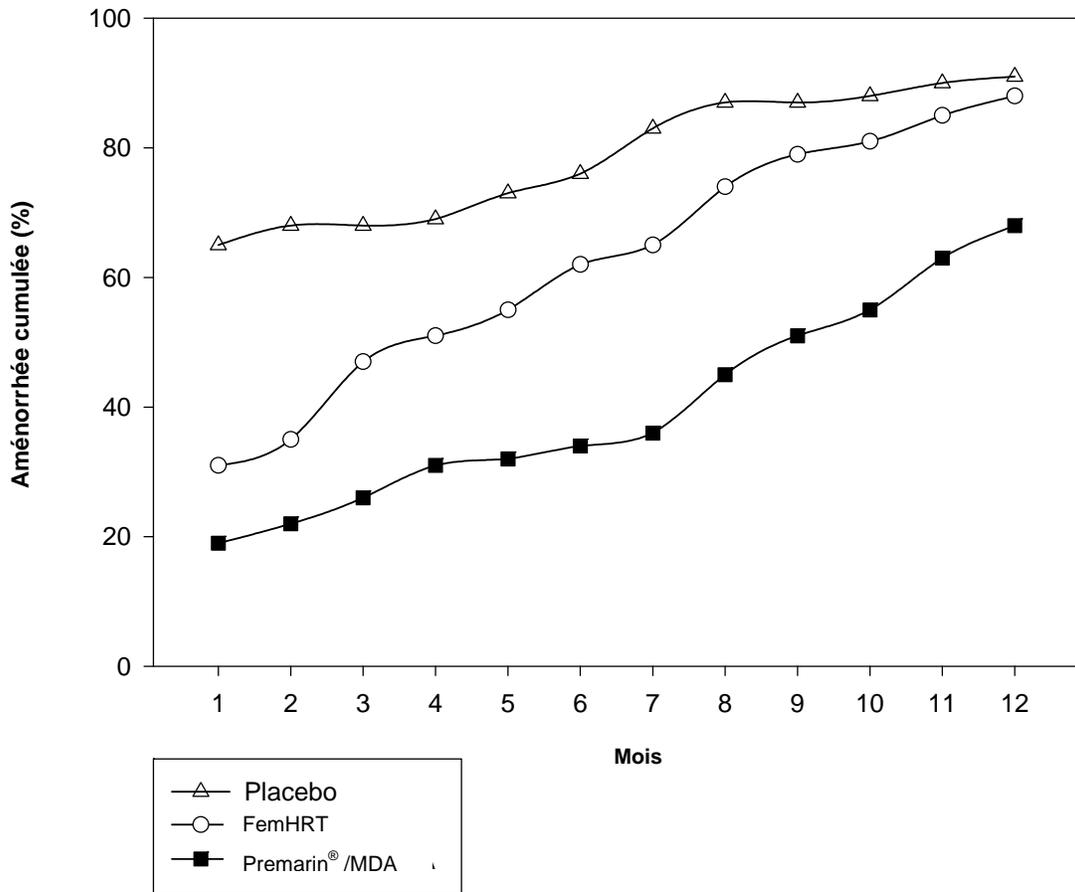


FIGURE 11. Patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps : population en intention de traiter (étude 376-401)

## Effets sur les lipides

Dans l'étude CHART (376-359), femHRT Lo et femHRT ont réduits le cholestérol et le C-LDL. L'augmentation des triglycérides observée avec l'éthinylœstradiol non compensé était atténuée avec femHRT. Le tableau 5 résume les changements moyens de chaque paramètre lipidique entre la valeur initiale et celle après 2 ans de traitement avec femHRT Lo, femHRT, l'éthinylœstradiol non compensé et le placebo. En outre, le rapport cholestérol total sur C-HDL est présenté comme indicateur de l'effet d'ensemble.

**Tableau 5. Variation moyenne en % du profil lipidique initial : valeurs après 2 ans de traitement (étude CHART, 376-359)**

Paramètre lipidique	Placebo	femHRT (mg AN/µg EO)		EO non compensé (µg EO)	
		0,5/2,5 (Lo)	1/5	2,5	5
	N = 129	N=128	N = 132	N = 126	N=128
Cholestérol total <sup>a</sup>	1,6	-5,4	-7,0	0,9	2,3
C-HDL <sup>a</sup>	1,3	-0,1	-6,7	11,7	18,5
C-LDL	1,0	-8,0	-7,5	-5,9	-6,8
Triglycérides <sup>a</sup>	19,1	8,0	12,1	29,7	38,7
Cholestérol total/C-HDL	1,65	-3,57	1,89	-7,05	-10,96

AN = acétate de noréthindrone

EO = éthinylœstradiol

Les rapports C-HDL/C-LDL ont augmenté pour tous les sujets traités avec femHRT ou femHRT Lo après une thérapie de 12 mois et de 24 mois, mais cela ne semblait pas être corrélé à la dose. L'indice athérogène, qui était dans la plage à faible risque pour ce groupe d'âge (C-total/C-HDL < 4,5), est resté stable dans tous les groupes de traitement par femHRT. Donc, l'effet d'ensemble de femHRT et de femHRT Lo sur le profil des lipides sériques chez les femmes ménopausées était considéré amélioré ou neutre.

## Effets sur les paramètres de la coagulation

Dans l'Étude 376-390, le facteur VII et l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène ont diminué proportionnellement à la dose par rapport à leur valeur initiale de référence, mais sont restés dans la plage normale de référence du laboratoire pour les femmes ménopausées ayant été réparties aléatoirement dans les groupes femHRT et femHRT Lo. Le fibrinogène et le temps de thromboplastine partielle n'ont pas changé par rapport à leurs valeurs initiales de référence pour tous les groupes d'AN/EO combiné.

## RÉFÉRENCES

1. Rapport du comité consultatif spécial sur la ménopause, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada (1995).
2. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990's. Research on the Menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*, 1996.
3. Sowers M, Lapietra M. Menopause: Its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev* 1995; 17:287-302.
4. Mashchak C, Lobo R, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-8.
5. Mandel F, Geola F, Lu J, et al. Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59:673-9.
6. Kuhn W, Heuner A, Humpel M, et al. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56:379-85.
7. Delva M. Hormone replacement therapy. Risks, benefits, and costs. *Can Fam Physician* 1993; 39:2149-54.
8. Udoff L, Langenberg P, Adashi E. Combined continuous hormone replacement therapy; a critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86:306-16.
9. Ettinger B, Friedman G, Bush T, Quesenberry C. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 87:6-12.
10. Lobo R. The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1997-2004.
11. Prior JC. Progesterone as a bone-tropic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11:386-98.
12. Abdalla H, McKay Hart D, Lindsay R, et al. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 789-92.
13. Riis B, Christiansen C. Post-menopausal bone loss: effects of oestrogens and progestogens. A review. *Maturitas* 1986; 8:267-74.
14. Johansen J, Jensen S, Riis B, Christiansen C. Time-dependent variations in bone turnover parameters during 2 months' cyclic treatment with different doses of combined estrogen and progestogen in postmenopausal women. *Metabolism* 1990; 39: 1122-26.
15. Barrett-Connor E. Prevalence, initiation and continuation of hormone replacement therapy. *J Women's Health* 1995; 4:143-8.
16. Doren M, Reuther G, Minne H, Schneider H. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1446-51.
17. Williams S, Frenchek B, Speroff T, Speroff L. A study of combined continuous ethinyl estradiol and norethindrone acetate for postmenopausal hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:438-46.

18. Sperof L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study): A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:1397-403.
19. Symons J. Comparative effect of norethindrone acetate/ethinyl estradiol and 0.625 mg conjugated estrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate on bleeding control: early results from a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (4 Suppl 1):S84.
20. Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Modern Pathol* 1993; 6:94-106.
21. Marslew U, Riis B, Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestogen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1163-8.
22. Magos A, Brincat M, Studd J, *et al.* Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in post-menopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65:496-9.
23. Wark J. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol* 1993; 7:151-81.
24. Reid I, Ames R, Evans M, *et al.* Effect of calcium supplementation on bone loss in post-menopausal women. *New Eng J Med* 1993; 328:460-4.
25. Bush T, Wells H, James M, *et al.* Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-96.
26. Kafonek S. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction: a review. *Drugs* 1994; 47(Suppl 2): 16-24.
27. Schwartz J, Freeman R, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1-16.
28. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995; 38:199-210.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
30. Schairer C, Gail M, Byrne C, *et al.* Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 264-270.
31. Ross R, Paganini-Hill A, Wan P, Pike C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk; estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4): 328-332.
32. Tang M, Jacob D, Stern Y, *et al.* Effects of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-32.
33. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. Principal results

- from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321-333.
34. Hulley S, Grady, Bush T, *et al* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7): 605-613.
  35. Grady S, Herrington D, Bittner V, *et al* for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1): 49-57.
  36. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al*. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-3253.
  37. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al*. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-2662.
  38. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701 – 1712.
  39. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al*. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**femHRT® Lo**  
**acétate de noréthindrone à 0,5 mg**  
**et éthinylœstradiol à 2,5 µg**

**femHRT®**  
**acétate de noréthindrone à 1 mg**  
**et éthinylœstradiol à 5 µg**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de femHRT® et de femHRT® Lo et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de femHRT ou de femHRT Lo. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Quand utiliser ce médicament**

- Pour soulager les symptômes de la ménopause et de la post-ménopause, comme les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes.
- Pour traiter l'atrophie vulvaire et vaginale dues à la baisse du taux d'œstrogènes associé à la ménopause et dont les symptômes comprennent les démangeaisons, une sensation de brûlure, la sécheresse et les relations sexuelles douloureuses. Si vous utilisez femHRT ou femHRT Lo uniquement pour traiter les symptômes de l'atrophie vulvaire et vaginale associées à la ménopause, demandez à votre professionnel de la santé si un traitement vaginal (topique) ne vous conviendrait pas mieux.
- Pour éviter l'affaiblissement des os (ostéoporose). Si vous utilisez femHRT ou femHRT Lo seulement pour prévenir l'ostéoporose associée à la ménopause, parlez à votre professionnel de la santé pour savoir si un traitement ou un médicament différent, sans œstrogènes, serait préférable. Les exercices avec mise en charge, comme la marche ou la course, l'abandon du tabagisme, une alimentation adéquate et la prise de suppléments de calcium et de vitamine D peuvent aussi réduire les risques d'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, avant d'entreprendre un programme d'exercices ou de prendre des suppléments, parlez-en à avec votre professionnel de la santé.

FemHRT et femHRT Lo sont recommandés seulement pour les femmes qui ont un utérus intact.

FemHRT et femHRT Lo ne doivent être pris que sous la

supervision d'un médecin. Le traitement doit par ailleurs faire l'objet d'un suivi régulier, à tout le moins annuel, pour déceler les effets secondaires associés à son utilisation. Votre première visite de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement et pourrait comprendre le contrôle de votre tension artérielle, un examen des seins, un test Pap et un examen gynécologique. Vous devriez vous soumettre à une mammographie avant d'entreprendre le traitement, aux intervalles recommandés par votre médecin. Votre médecin pourrait vous recommander certaines analyses de sang.

Vous devriez discuter des risques et des bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin et lui demander régulièrement s'il est nécessaire de poursuivre ce traitement.

##### **Effets de ce médicament**

FemHRT et femHRT Lo remplacent les œstrogènes dont le taux diminue dans votre organisme au moment de la ménopause. Le traitement par des œstrogènes permet d'atténuer les symptômes de la ménopause et de prévenir l'amincissement des os qui lui est associé. La progestine contenue dans femHRT et femHRT Lo contribuera à réduire votre risque d'hyperplasie endométriale (stimulation de la croissance de la paroi utérine) susceptible de causer un cancer de la paroi de l'utérus (matrice).

##### **Quand ne pas l'utiliser**

Vous ne devriez pas prendre femHRT ou femHRT Lo :

- En présence d'une maladie du foie
- Si vous avez ou avez eu certains cancers. Les œstrogènes augmentent le risque de certains types de cancers, y compris le cancer du sein et de l'utérus. Si vous avez ou avez eu un cancer, parlez à votre médecin de l'à-propos de prendre femHRT ou femHRT Lo.
- Si vous avez une hyperplasie endométriale (croissance exagérée de la muqueuse de l'utérus)
- Si vous avez un saignement vaginal anormal ou inexplicable.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pourriez l'être
- Si vous allaitez
- Si vous avez eu ou avez des problèmes quelconques de circulation sanguine, y compris des caillots sanguins
- Si vous avez des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque ou d'ACV
- Si vous avez des migraines
- Si vous avez eu toute perte de vision à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- Si vous avez eu une hystérectomie (ablation de l'utérus)

- Si vous avez eu une réaction allergique au traitement avec un œstrogène ou un progestatif

#### Quels sont les ingrédients médicinaux

Éthinylœstradiol (œstrogène) et acétate de noréthindrone (progestatif)

#### Quels sont les ingrédients non médicinaux

Les comprimés de femHRT et de femHRT Lo contiennent aussi du stéarate de calcium, de la fécule de maïs, du lactose monohydraté et de la cellulose microcristalline.

#### Quelles sont ses formes pharmaceutiques

FemHRT Lo est fourni en pilules ovales, blanches contenant 0,5 milligramme d'acétate de noréthindrone (ce qui est la partie progestérone de la pilule et qui s'appelle « progestatif ») et 2,5 microgrammes d'éthinylœstradiol (la partie œstrogène de la pilule).

FemHRT est fourni en pilules blanches de forme en D contenant 1 milligramme d'acétate de noréthindrone (ce qui est la partie progestérone de la pilule et qui s'appelle « progestatif ») et 5 microgrammes d'éthinylœstradiol (la partie œstrogène de la pilule).

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### Mises en garde et précautions importantes

L'essai de la Women's Health Initiative (WHI) est une étude clinique de grande envergure ayant évalué les bienfaits et les risques du traitement combinant des œstrogènes et un progestatif à administration orale et du traitement par des œstrogènes uniquement comparativement à un placebo (un comprimé qui ne renferme aucun ingrédient actif) chez des femmes ménopausées.

L'essai de la WHI a mis en évidence un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'ACV, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les gros vaisseaux sanguins) chez les femmes ménopausées qui suivaient le traitement combinant des œstrogènes et un progestatif à administration orale.

L'essai de la WHI a mis en évidence un risque accru d'ACV et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie (enlèvement chirurgical de l'utérus) qui prenaient des œstrogènes à administration orale seulement.

Vous devez donc porter une attention particulière à ce qui suit :

- Le traitement combinant des œstrogènes et un progestatif est associé à un risque accru de cancer du

sein invasif, de crise cardiaque, d'ACV et de caillots de sang dans les poumons et dans les gros vaisseaux sanguins.

- Le traitement par des œstrogènes seulement est associé à un risque accru d'ACV et de caillots de sang dans les gros vaisseaux sanguins.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatifs ne devraient pas être utilisés en prévention de la maladie cardiaque ou de l'ACV.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatifs devraient être utilisés à la dose efficace la plus faible et pendant la période de temps la plus courte possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

- *Cancer du sein* – Les résultats de l'essai de la WHI ont mis en évidence un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées traitées avec des œstrogènes et un progestatif en association, comparativement à des femmes qui prenaient un placebo. Les résultats de l'essai de la WHI n'ont mis en évidence aucune différence quant au risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prenaient des œstrogènes seulement comparativement à celles qui prenaient un placebo. Les femmes qui présentent des antécédents personnels de cancer du sein ne devraient pas prendre d'œstrogènes avec ou sans progestatifs. De plus, les femmes qui présentent des antécédents familiaux de cancer du sein ou celles qui ont des antécédents de grossesses au sein, de biopsies ou de mammographies (radiographies des seins) aux résultats anormaux devraient demander l'avis de leur médecin avant d'entreprendre un THS. Les femmes devraient se soumettre à une mammographie avant d'entreprendre le THS, à intervalles réguliers pendant le traitement, tel que recommandé par leur médecin. Un examen des seins régulier pratiqué par un médecin et l'auto-examen des seins sont recommandés chez toutes les femmes. Vous devriez demander à votre médecin de vous montrer la technique appropriée pour pratiquer l'auto-examen des seins.

- *Croissance exagérée de la paroi de l'utérus et cancer de l'utérus* – La prise d'œstrogènes par les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie endothéliale (croissance exagérée de la paroi de l'utérus), laquelle augmente le risque de cancer endométrial (cancer de la paroi de l'utérus). L'ajout d'un progestatif au traitement par des œstrogènes (comme c'est le cas dans femHRT et femHRT Lo) a pour but de réduire le risque d'hyperplasie endométriale.

- *Cancer des ovaires* – Dans certaines études,

l'utilisation de traitements combinant des œstrogènes et un progestatif pendant 5 ans ou plus a été associée à un risque accru de cancer des ovaires.

- *Maladie cardiaque et ACV* – Les résultats de l'essai de la WHI ont mis en évidence un risque accru d'ACV et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées traitées avec des œstrogènes en association avec un progestatif, comparativement aux femmes qui prenaient un placebo. Les résultats de l'essai de la WHI ont mis en évidence un risque accru d'ACV, mais aucune différence quant au risque de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prenaient des œstrogènes seulement, comparativement à celles qui prenaient un placebo.
- *Troubles de la coagulation sanguine* – Les résultats de l'essai de la WHI ont mis en évidence un risque accru de caillots de sang dans les poumons et dans les gros vaisseaux sanguins chez les femmes ménopausées qui prenaient des œstrogènes et un progestatif comparativement à celles qui prenaient un placebo. Les résultats de l'essai de la WHI ont mis en évidence un risque accru de caillots dans les gros vaisseaux sanguins, mais aucune différence au niveau du risque de caillots de sang dans les poumons chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prenaient des œstrogènes seulement, comparativement à celles qui prenaient un placebo.

Le risque de caillots de sang augmente également avec l'âge, si vous ou un membre de votre famille avez présenté des caillots sanguins, si vous fumez ou si vous présentez un excès de poids important. Le risque de caillots de sang augmente également passagèrement si vous êtes immobilisée pendant une longue période de temps ou après une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter des facteurs de risque de caillots de sang avec votre médecin, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou entraîner une invalidité importante.

- *Maladie de la vésicule biliaire* – L'utilisation d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.
- *Démence* – L'étude WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) est une sous-étude de l'essai de la WHI et a mis en évidence un risque accru de démence (perte des capacités fonctionnelles mnésiques [associées à la mémoire] et intellectuelles) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus qui prenaient des œstrogènes avec un progestatif à administration orale, comparativement à celles qui

prenaient un placebo.

L'étude WHIMS n'a mis en évidence aucune différence quant au risque de démence chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus ayant subi une hystérectomie qui prenaient des œstrogènes à administration orale seulement, comparativement à celles qui prenaient un placebo.

**Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien AVANT de prendre femHRT ou femHRT Lo si :**

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à un médicament quelconque ou à une autre substance;
- vous avez des antécédents personnels de problèmes mammaires (y compris de grosseurs au sein) et (ou) de biopsies mammaires ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez présenté des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, d'ictère (jaunissement du blanc de l'œil et [ou] de la peau) ou de démangeaisons liées à la prise d'œstrogènes ou pendant la grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents de tension artérielle élevée;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'ACV;
- vous avez des antécédents de maladie rénale, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certaines maladies métaboliques ou cancers qui peuvent modifier le taux sanguin de calcium et de phosphore);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie du pigment du sang);
- vous avez des antécédents de cholestérol élevé ou de triglycérides élevés;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (enlèvement chirurgical de l'utérus);
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de thyroïde;
- vous avez reçu un diagnostic de perte auditive consécutive à une otosclérose;
- on vous a dit que vous étiez atteinte d'une maladie appelée hémangiome héréditaire ou vous avez présenté des épisodes d'enflure rapide des mains, des pieds, des lèvres, des yeux, de la langue et de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou de l'appareil

- digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous fumez.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent modifier l'activité de femHRT et de femHRT Lo et il est important que votre médecin ou votre pharmacien connaisse tous les médicaments que vous prenez. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre et les remèdes à base de plante.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle

FemHRT et femHRT Lo ne doivent être pris que sous supervision de votre médecin. FemHRT et femHRT Lo sont très simple à prendre – une pilule par la bouche, une fois par jour, chaque jour. Vous pouvez prendre femHRT ou femHRT Lo à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. Toutefois, il est normalement plus facile de planifier sa prise à la même heure chaque jour; par exemple tout juste après le brossage des dents ou au moment d'aller au lit.

#### Surdose

**Symptômes :** le surdosage avec des produits contenant des œstrogènes ou des progestatifs peut causer nausée, inconfort des seins, rétention aqueuse, ballonnements, saignement vaginal, humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme (croissance des poils et des cheveux anormale ou excessive).

**Traitement :** En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre pilule au moment habituel, prenez-la dès que vous vous en rappelez. Si c'est presque le moment de prendre votre pilule suivante, passez la pilule manquée et prenez la suivante dans la boîte. Ne prenez pas deux pilules à la fois.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

FemHRT et femHRT Lo doivent être rangés dans un endroit à température contrôlée, entre 15 et 25 °C.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec femHRT ou femHRT Lo et sont semblables à ce qu'on rapporte avec d'autres produits de THS. Parlez à votre médecin si vous avez ce qui suit :

- Nausée et vomissement
- Tension ou augmentation du volume des seins
- Augmentation de la taille des fibromes utérins (croissances bénignes de l'utérus)
- Maux de tête
- Rétention de liquide extracellulaire (œdème)
- Tâches brunes sur la peau
- Douleur abdominale (crampes, ballonnements)
- Dyspepsie
- Diarrhée
- Nervosité
- Infection des voies urinaires

#### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Nausée forte et persistante, vomissement et endolorissement dans l'abdomen	✓	
Masse dans le sein	✓	
Douleur constrictive (qui serre) au niveau de la poitrine ou sensation de poids sur la poitrine		✓
Veines douloureuses ou enflées, c.-à-d. varices		✓
Douleur, endolorissement, enflure ou rougeur aux jambes		✓
Humeur maussade qui persiste		✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>		
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>	<b>Cessez de prendre le médica- ment et télé- phonez à votre médecin ou à votre pharma- cien</b>
Douleur intense dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain		✓
Perte de vision soudaine, partielle ou complète		✓
Maux de tête intenses soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement au niveau d'un bras ou d'une jambe		✓
Saignement vaginal anormal	✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère)		✓

*Ceci n'est pas une liste exhaustive de tous les effets secondaires. Si vous présentez un effet inattendu pendant que vous prenez femHRT ou femHRT Lo, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet.*

Est-ce que j'aurai encore des menstruations chaque mois?

Non, mais il se pourrait que vous ayez un léger saignement pendant les premiers mois d'utilisation de femHRT ou de femHRT Lo. Ceci est normal et découle du fait que l'endomètre (la muqueuse de l'utérus) s'adapte aux hormones. Avec femHRT et femHRT Lo, le saignement s'arrête normalement durant les 3 à 6 premiers mois de thérapie. Si vous avez des saignements vaginaux en prenant femHRT ou femHRT Lo, discutez du type de saignement avec votre médecin. Tout saignement vaginal inhabituel ou non expliqué doit être examiné par votre médecin.

Est-ce que je prendrai du poids avec femHRT ou

femHRT Lo?

Dans les études cliniques, les femmes qui prenaient femHRT ou femHRT Lo n'ont pas pris plus de poids que celles qui ne prenaient pas femHRT ou femHRT Lo.

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

#### **DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne**, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- **Par téléphone**, en composant le numéro sans frais :  
**1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - par télécopieur au numéro sans frais :  
**1-866-678-6789**, ou
  - par la poste au : **Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co. au : 1-800-565-0814.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.  
Dernière révision : 4 mars 2011