

## MONOGRAPHIE

**Pr *Activelle***<sup>®</sup>

1 mg d'estradiol et  
0,5 mg d'acétate de noréthindrone

Comprimés pelliculés

Norme interne

Œstrogènes/progestatif

Novo Nordisk Canada Inc.  
300-2680, avenue Skymark  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5L6

Date d'approbation :  
15 juin 2016

Numéro de contrôle : 193378

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES .....	29
MICROBIOLOGIE.....	38
TOXICOLOGIE .....	38
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE</b> .....	<b>44</b>

# Pr Activelle®

1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé pelliculé 1 mg d'estradiol (sous forme de semihydrate d'estradiol) et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone	Lactose monohydraté  <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Activelle® (estradiol et acétate de noréthindrone) est indiqué pour :

- le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères, dus à une carence en œstrogènes d'origine naturelle ou chirurgicale;
- le traitement de l'atrophie vulvaire ou vaginale associée à la ménopause.

Activelle® est recommandé uniquement pour les femmes qui ont leur utérus, puisque ce traitement comprend un progestatif visant à prévenir l'hyperplasie de l'endomètre.

### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie.
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisés
- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante ou progestodépendante connue, soupçonnée ou passée (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie endométriale
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein

- Saignement génital anormal inexpliqué
- Grossesse confirmée ou soupçonnée
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie)
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique
- Porphyrie
- Migraine accompagnée d'une aura
- Allaitement

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'*association œstroprogestative* (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes ménopausées de 50 à 79 ans<sup>1-3</sup>.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer envahissant du sein*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement par œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/j) combinés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans comparativement aux femmes traitées par placebo<sup>1</sup>.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* (âge moyen des sujets = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées par OCE seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo<sup>2</sup>.

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire ces médicaments :

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits comme traitement de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pendant la **plus courte période possible**, en regard de l'indication approuvée.

### Généralités

Un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être instauré pour le soulagement des symptômes de la ménopause que lorsque ces symptômes ont un effet néfaste sur la

qualité de vie. Dans tous les cas, il est nécessaire de procéder au moins une fois par année à une évaluation méticuleuse des risques et des bienfaits et de ne continuer le traitement que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### ***Cancer du sein***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes ménopausées comporte un risque accru de cancer du sein envahissant.

Dans le cadre du volet de l'essai WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, sur 10 000 femmes traitées pendant un an, on a remarqué :

- huit cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo)<sup>1</sup>.

Les résultats de la WHI révèlent en outre que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes traitées par *association œstroprogestative* étaient comparables, sur le plan histologique, à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, mais qu'ils étaient en revanche plus gros (moyenne [écart-type] respective de 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9];  $p = 0,04$ ) et étaient à un stade plus avancé. De plus, le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou anomalie fortement évocatrice d'une malignité) a été sensiblement plus élevé dans le groupe traité par *association œstroprogestative* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite<sup>3</sup>.

Dans le volet de la WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein envahissant n'a été observée entre les femmes ayant subi une hystérectomie et traitées par des œstrogènes conjugués équinés et celles traitées par placebo<sup>2</sup>.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, aux femmes qui souffrent, ou ont déjà souffert, d'un cancer du sein (voir **Contre-indications**).

Il convient de prescrire avec prudence des œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment d'importants antécédents familiaux de cancer du sein (chez un membre de la famille au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (anomalie à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, comme la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé à la première grossesse à terme et

la ménopause, doivent aussi être évalués.

Il est recommandé que les femmes passent une mammographie avant le début du THS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon la fréquence jugée appropriée par le médecin traitant et le risque perçu pour chaque patiente.

La prise d'une association œstroprogestative peut augmenter la densité des tissus mammaires, ce qui peut nuire à la détection du cancer du sein par mammographie.

Les bienfaits généraux et les risques possibles du THS doivent être examinés avec soin et discutés à fond avec la patiente. Il est notamment important d'informer la patiente qu'il existe un faible risque accru qu'un diagnostic de cancer du sein soit posé après quatre ans de THS par association œstroprogestative (selon les résultats de l'essai WHI) et d'évaluer ce risque en regard des bienfaits connus du traitement.

Il faut également recommander à la patiente de procéder régulièrement à un auto-examen des seins.

### ***Hyperplasie et carcinome de l'endomètre***

Un traitement prolongé par œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact. Le rôle d'un progestatif associé à des œstrogènes est de prévenir l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre chez ces femmes. Chez la femme non hystérectomisée, l'ajout d'un progestatif durant au moins 12 jours par cycle réduit ce risque.

Durant l'étude WHI, les taux de cancer de l'endomètre observés étaient faibles et n'ont pas augmenté pendant cinq ans d'exposition à l'*association œstroprogestative* (rapport des risques instantanés de 0,83 [IC ajusté à 95 %, 0,29-2,32])<sup>1</sup>. En raison du taux d'incidence relativement faible du cancer de l'endomètre, l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre est utilisée comme critère d'évaluation substitutif dans les études cliniques.

Dans une étude multicentrique, prospective, à double insu, de 12 mois, 1 176 femmes ménopausées âgées de 44 à 82 ans ont été randomisées entre quatre groupes de traitement : 1 mg d'estradiol (E2) seul (n = 296), 1 mg d'E2 + 0,1 mg d'acétate de noréthindrone (NETA) (n = 294), 1 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA (n = 291) et Activelle<sup>®</sup> à 1,0 mg/0,5 mg (n = 295). À la fin de l'étude, on disposait des résultats d'une biopsie de l'endomètre pour 988 sujets, et l'incidence d'hyperplasie endométriale était de 0,4 % avec Activelle<sup>®</sup> (un cas d'hyperplasie simple sans atypie) et de 14,6 % pour 1 mg d'estradiol seul.

Toutes les femmes sous traitement œstroprogestatif devraient être surveillées au cas où des anomalies endométriales surviendraient. Des mesures diagnostiques adéquates, y compris un prélèvement de l'endomètre, devraient être effectuées dans tous les cas de saignement génital anormal persistant ou récurrent, inexpliqué.

### ***Cancer de l'ovaire***

Certaines études épidémiologiques récentes ont révélé que le recours à un traitement hormonal substitutif (*œstrogénothérapie simple* ou *association œstroprogestative*), en particulier pendant cinq ans ou plus, est associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

### **Appareil cardiovasculaire**

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'essai WHI indiquent que l'*association œstroprogestative* comporte un risque accru de coronaropathies chez les femmes ménopausées<sup>1,4,5</sup>. Les résultats de la WHI indiquent en outre que l'*œstrogénothérapie simple* et l'*association œstroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées<sup>1,2</sup>.

### **Résultats de l'essai WHI**

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, on a décelé :

- huit cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes traitées par association œstroprogestative contre 21 femmes recevant le placebo);
- sept cas de plus de coronaropathies (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo).

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* chez des femmes ayant subi une hystérectomie, on a décelé :

- 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 32 recevant le placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronaropathies<sup>2</sup>.

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

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes ménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans) — un essai clinique randomisé contrôlé par placebo sur la prévention secondaire des coronaropathies —, l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et MPA n'a pas réduit le taux global de coronaropathies chez les femmes ménopausées atteintes de coronaropathies confirmées et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de coronaropathies ont été observées dans le groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes<sup>4</sup>.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2 321 ont accepté

de participer une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Au terme de ces 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de coronaropathies<sup>5</sup>.

### ***Tension artérielle***

Chez certaines femmes, le traitement hormonal substitutif peut provoquer une élévation de la tension artérielle, laquelle doit donc être surveillée durant ce type de traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues doit être évaluée et peut nécessiter l'arrêt du THS.

### **Oreille, nez et gorge**

**Otospongiose** Les œstrogènes doivent être prescrits avec prudence aux patientes souffrant d'otospongiose.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Autres affections***

Activelle<sup>®</sup> contient du lactose. Chez les patientes présentant une forme rare d'intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, une évaluation méticuleuse de la sévérité de l'affection doit être faite avant de prescrire Activelle<sup>®</sup>. Ces patientes doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

#### ***Hypothyroïdie***

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (voir **Interactions médicament-examen de laboratoire**).

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

Comme l'usage prolongé d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques et de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et à celles atteintes d'insuffisance rénale.

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

Une diminution de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides est observée chez un pourcentage significatif de femmes pérимénopausées et ménopausées. Les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit, afin de déceler toute modification dans le métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier des taux sanguins de triglycérides.



Dans le cadre d'un essai unicentrique, à double insu et à groupes parallèles, de 6 mois, 38 femmes ménopausées, âgées de 53 à 70 ans, atteintes de diabète de type 2 ont été randomisées entre deux groupes de traitement : 1 mg d'E2 (n = 19) et 1 mg d'E2 + 0,5 mg de NETA (n = 19). Au cours de l'étude, aucun changement n'a été observé dans le contrôle glycémique, comme en témoignaient la glycémie à jeun, le taux sérique d'insuline libre, l'HBA<sub>1c</sub> et la fructosamine. Après 6 mois de traitement, les femmes ménopausées diabétiques de type 2 qui recevaient Activelle<sup>®</sup> présentaient une diminution considérable du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la lipoprotéine (a), sans modification du taux de triglycérides ou de cholestérol HDL.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le THS. Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant l'œstrogénothérapie ou le THS, parce que des cas rares d'augmentation importante des taux plasmatiques de triglycérides ayant conduit à une pancréatite ont été signalés chez des patientes sous œstrogénothérapie qui présentaient cette affection.

## **Appareil génito-urinaire**

### ***Endométriose***

L'administration d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

### ***Léiomyome utérin***

L'administration d'œstrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin déjà existant. Le cas échéant, ou en cas de douleur ou de sensibilité au niveau d'un léiomyome, le traitement doit être cessé et un examen approprié doit être effectué.

### ***Saignements vaginaux***

Durant les premiers mois de traitement, des métrorragies et des microrragies peuvent survenir. De tels saignements vaginaux, qui sont jugés anormaux en raison de leur durée, leur irrégularité ou leur abondance, se produisent durant le traitement ou persistent après l'arrêt de ce dernier. On doit les évaluer par des méthodes diagnostiques appropriées, y compris peut-être par une biopsie de l'endomètre, afin d'écartier la possibilité de malignité utérine. La pertinence de l'hormonothérapie doit en outre être réévaluée.

## **Hématologie**

### ***Thromboembolie veineuse***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes, associés

ou non à des progestatifs, par les femmes ménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de la WHI, sur 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont huit cas de plus d'embolie pulmonaire<sup>1</sup>.

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, sept cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés sur 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée quant au taux d'embolie pulmonaire<sup>2</sup>.

Parmi les facteurs de risque connus de la thromboembolie veineuse, mentionnons des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un membre de la famille directe à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Par ailleurs, une immobilisation prolongée ou encore une chirurgie ou un traumatisme majeur peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Par conséquent, chez les femmes sous THS, une attention particulière devrait être portée à l'adoption de mesures prophylactiques visant à prévenir la thromboembolie veineuse après une chirurgie. Les patientes avec des varices devraient elles aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale ou embolie pulmonaire). Si la présence de ces manifestations est confirmée ou soupçonnée, l'hormonothérapie doit être interrompue sur-le-champ, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité qui y sont associés.

Dans la mesure du possible, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, devrait être interrompue au moins quatre à six semaines avant une chirurgie majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant une période d'immobilisation prolongée.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### ***Cholécystopathies***

Un risque de deux à quatre fois plus élevé de cholécystopathies nécessitant une chirurgie a été observé chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes.

#### ***Épreuves fonctionnelles hépatiques***

Les épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées régulièrement chez les patientes qui pourraient souffrir de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur

les épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, voir **Surveillance et examens de laboratoire**.

### ***Hémangiome du foie***

Il faut faire particulièrement attention si la femme présente des hémangiomes du foie car ils peuvent être exacerbés par les œstrogènes.

### ***Ictère***

Ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui ont déjà souffert de troubles hépatiques ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît durant le traitement, celui-ci doit être interrompu et les examens appropriés doivent être effectués.

### ***Troubles hépatiques***

Les patientes qui souffrent ou ont souffert de troubles hépatiques, comme un adénome hépatique, doivent faire l'objet d'un suivi étroit, le traitement par Activelle® pouvant entraîner une réapparition ou une aggravation de cette affection.

### **Système immunitaire**

#### ***Lupus érythémateux disséminé***

Il convient de porter une attention particulière aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé, un THS pouvant causer une exacerbation de cette affection.

#### ***Œdème angioneurotique***

Les œstrogènes peuvent causer ou exacerber des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

### **Système nerveux**

#### ***Démence***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes de 65 ans et plus peut augmenter les risques de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude clinique de la WHI, qui visait à déterminer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ<sup>6,7</sup>.

Dans le cadre du volet de la WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative*

(n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu un traitement quotidien composé, soit de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit d'un placebo, pendant une moyenne de 4,05 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période de un an, ont révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes traitées par association œstroprogestative contre 22 femmes traitées par placebo)<sup>6</sup>.

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont été traitées par la prise quotidienne, soit de 0,625 mg d'OCE, soit de placebo, pendant en moyenne 5,21 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période de un an, ont révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 25 par placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative<sup>7</sup>.

Enfin, la combinaison des données des deux volets de la WHIMS (*association œstroprogestative* et *œstrogénothérapie simple*), conformément au protocole initial de la WHIMS, a révélé :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 par placebo), sur 10 000 femmes traitées pendant un an<sup>7</sup>.

### ***Épilepsie***

Il convient de porter une attention particulière aux femmes souffrant d'épilepsie, car la prise d'œstrogènes (combinés ou non à des progestatifs) peut causer une exacerbation de cette affection.

### ***Insuffisance cérébrovasculaire***

Les patientes qui ressentent des troubles de la vue, des migraines avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser le traitement.

Les patientes qui présentent des antécédents de migraine avec aura et chez qui il y a récurrence ou aggravation des symptômes de la migraine doivent faire l'objet d'une réévaluation.

### **Yeux**

Voir **Contre-indications et Mises en garde et précautions – Système nerveux.**

## **Fonction rénale**

### ***Rétention aqueuse***

Les œstrogènes, combinés ou non à des progestatifs, peuvent causer une rétention aqueuse. Par conséquent, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de dysfonction cardiaque ou rénale ou d'asthme. Si, en présence de l'un des troubles précités, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en regard des conditions propres à chaque cas.

## **Fonction sexuelle et reproduction**

Voir **Mises en garde et précautions – Populations particulières.**

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Activelle® est contre-indiqué durant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant un traitement par Activelle®, le traitement doit être cessé sur-le-champ.

Selon des données portant sur un nombre limité de femmes enceintes exposées, la noréthindrone provoque des effets indésirables sur le fœtus. L'administration de doses supérieures à celles utilisées normalement dans les préparations de contraceptifs oraux et de THS provoque une virilisation des fœtus féminins.

Les résultats de la majorité des études épidémiologiques qui ont été menées jusqu'à maintenant sur l'exposition accidentelle de fœtus à des associations œstroprogestatives n'indiquent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

**Femmes qui allaitent :** Activelle® est contre-indiqué durant l'allaitement.

**Pédiatrie :** Activelle® n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du produit ne sont pas établies auprès des patientes pédiatriques.

**Gériatrie (> 65 ans) :** L'expérience acquise dans le traitement des femmes de plus de 65 ans est restreinte.

## **Surveillance et examens de laboratoire**

Avant d'administrer Activelle®, la patiente doit subir un examen médical complet,

incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats, ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente doit avoir subi certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement, pour évaluer la réponse au traitement. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

Le médecin devrait également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen régulier des seins.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Voir **Mises en garde et précautions** au sujet de la possibilité de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.

Les effets indésirables décrits ci-après ont été associés à d'autres associations œstroprogestatives en général.

#### **Troubles cardiaques**

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir **Mises en garde et précautions**), thrombose coronaire

#### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, alopecie, hirsutisme et acné

#### **Troubles de la vue**

Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne, névrite optique), troubles de la vue, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes

#### **Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires**

Métrorragie, microorragie, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, œdème et sensibilité mammaires

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**

Modification des épreuves de coagulation (voir **Mises en gardes et précautions, Interactions médicament-examen de laboratoire**)

**Troubles du système nerveux**

Aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite

**Troubles endocriniens**

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose

**Troubles gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur, ballonnements)

**Troubles généraux et réactions au site d'administration**

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido

**Troubles hépatobiliaires**

Cholécystopathies, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestatique

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Douleur musculosquelettique, incluant des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoire; durée de trois à six semaines)

**Troubles psychiatriques**

Dépression, nervosité, irritabilité

**Troubles rénaux et urinaires**

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème

**Troubles vasculaires**

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques

**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables*

*d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.*

Les effets indésirables qui ont été signalés par les chercheurs des études de phase 3 sur Activelle<sup>®</sup> sont énumérés dans le tableau 1 ci-dessous, quel que soit le lien de cause à effet.

**Tableau 1 – Effets indésirables apparus pendant le traitement par Activelle<sup>®</sup>, à une fréquence ≥ 1 %, quelle que soit la relation causale**

	Activelle (n = 371)	Placebo (n = 82)
<b>CORPS ENTIER – TROUBLES GÉNÉRAUX</b>		
Douleur dorsale	5,7 %	3,7 %
Douleur abdominale	4,0 %	-*
Douleur SAP	3,8 %	4,9 %
Bouffées vasomotrices	3,5 %	4,9 %
Fatigue	2,2 %	1,2 %
Symptômes d'allure grippale	1,6 %	1,2 %
Réaction allergique	1,3 %	-*
Douleur thoracique	1,3 %	1,2 %
Œdème périphérique	1,3 %	-*
Douleur à la jambe	1,1 %	2,4 %
<b>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉRAUX</b>		
Hypertension	1,9 %	4,9 %
<b>TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE</b>		
Céphalée	15,6 %	11,0 %
Étourdissements	1,1 %	1,2 %
Paresthésies	1,1 %	-*
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF</b>		
Nausée	4,9 %	-*
Flatulence	3,8 %	3,7 %
Diarrhée	3,5 %	1,2 %
Constipation	2,7 %	3,7 %
Douleur abdominale	2,4 %	2,4 %
Dyspepsie	2,4 %	3,7 %
Gastroentérite	2,2 %	2,4 %
Vomissement	1,1 %	-*
<b>TROUBLES DE L'OUÏE ET DU VESTIBULE</b>		
Trouble de l'oreille SAP	1,1 %	-*
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>		
Gain de poids	1,1 %	3,7 %



	Activelle (n = 371)	Placebo (n = 82)
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR</b>		
Arthralgie	4,3 %	3,7 %
Fracture d'un os	2,2 %	2,4 %
Myalgie	1,6 %	-*
<b>NÉOPLASMES</b>		
Fibrome utérin	4,9 %	4,9 %
Kyste ovarien	2,7 %	4,9 %
Polype cervical utérin	2,4 %	2,4 %
Néoplasie mammaire bénigne chez une femme	1,3 %	0,0 %
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>		
Insomnie	4,9 %	6,1 %
Dépression	3,8 %	-*
Labilité émotionnelle	1,3 %	-*
Nervosité	1,3 %	1,2 %
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FÉMININ</b>		
Douleur mammaire chez une femme	22,9 %	4,9 %
Saignement postménopausique	6,2 %	1,2 %
Grossissement des seins	3,2 %	-*
Trouble mammaire SAP	3,0 %	1,2 %
Douleur abdominale	2,2 %	1,2 %
Frottis cervical positif	2,2 %	-*
Leucorrhée	1,6 %	2,4 %
Vaginite	1,1 %	2,4 %
<b>TROUBLES DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE</b>		
Infection SAP	2,2 %	1,2 %
Infection virale	3,8 %	4,9 %
Candidose génitale	3,8 %	-*
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	17,0 %	13,4 %
Sinusite	8,1 %	6,1 %
Bronchite	3,2 %	1,2 %
Rhinite	2,7 %	1,2 %
Pharyngite	1,9 %	2,4 %
Toux	1,3 %	2,4 %
<b>TERMES SECONDAIRES</b>		
Blessure accidentelle	5,9 %	2,4 %
Autres manifestations	5,1 %	2,4 %
Kyste SAP	2,2 %	1,2 %

	Activelle (n = 371)	Placebo (n = 82)
<b>TROUBLES DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANÉES</b>		
Éruption	2,2 %	2,4 %
Prurit génital	1,6 %	-*
Acné	1,3 %	1,2 %
Prurit	1,1 %	2,4 %
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE</b>		
Hématurie	1,1 %	1,2 %
Infection des voies urinaires	1,1 %	2,4 %

\*Aucun effet indésirable de ce type n'a été signalé.

Les effets indésirables signalés le plus souvent dans les essais cliniques, peu importe le lien avec Activelle<sup>®</sup>, étaient la douleur ou la sensibilité mammaire (22,9 %), les infections des voies respiratoires supérieures (17,0 %) et les céphalées, (15,6 %).

Aucun changement marqué de poids corporel moyen n'a été constaté entre le début et la fin des études sur Activelle<sup>®</sup>, d'une durée de 3 ou de 12 mois.

#### **Effets indésirables du médicament observés peu souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)**

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** alopecie

**Troubles des tissus musculosquelettiques, conjonctifs et osseux :** crampes dans les

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** rétention aqueuse

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité

**Troubles du système nerveux :** migraine

**Troubles gastro-intestinaux :** ballonnement abdominal

**Troubles vasculaires :** thrombophlébite superficielle ou profonde; embolie pulmonaire

#### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Dans les essais cliniques sur Activelle<sup>®</sup>, aucun changement observé au niveau des paramètres hématologiques et biochimiques n'était important sur le plan clinique.

#### **Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament**

**Autres :** perte de poids, élévation de la tension artérielle

**Néoplasmes bénins ou malins :** cancer de l'endomètre, fibrome utérin

**Troubles cardiaques :** infarctus du myocarde

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** séborrhée, éruption, œdème de Quincke, purpura vasculaire

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : hyperplasie de l'endomètre, prurit vulvovaginal

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité généralisée (p. ex. réaction/choc anaphylactique)

**Troubles du système nerveux** : étourdissements, accident vasculaire cérébral

**Troubles gastro-intestinaux** : dyspepsie, vomissements

**Troubles hépatobiliaires** : cholécystopathie, calculs biliaires, cholélithiase, cholélithiase aggravée, cholélithiase récurrente

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : crampes dans les jambes

**Troubles oculaires** : troubles de la vue

**Troubles psychiatriques** : insomnie, anxiété, diminution de la libido, augmentation de la libido

**Troubles vasculaires** : hypertension aggravée

Si des symptômes indésirables persistent, la prescription du THS doit être reconsidérée.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les œstrogènes sont en partie métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), comme l'ont montré des études *in vitro* et *in vivo*. Les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP3A4 sont donc susceptibles d'influer sur le métabolisme des médicaments à base d'œstrogènes.

## **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Classe de médicaments</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Anticonvulsivants (p. ex. phénobarbital, hydantoïne, phénytoïne, carbamazépine)	Diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz)	Diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir, télaprévir, nelfinavir)	Diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Imidazoles (p. ex. kétoconazole)	Augmentation des concentrations plasmatiques d'œstrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Barbituriques	Induction des enzymes hépatiques, altération possible de l'activité des œstrogènes administrés par voie orale	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Anticoagulants	Les œstrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Antidiabétiques	Les œstrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Antihypertenseurs	Les œstrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.

## **Interactions médicament-aliment**

Pour examiner l'effet possible de l'administration d'Activelle® avec ou sans nourriture, une étude a été menée sur l'administration d'une seule dose à 24 femmes ménopausées en bonne santé.

L'administration d'Activelle® avec de la nourriture n'a pas modifié la biodisponibilité de l'E<sub>2</sub>, mais elle a augmenté de 19 % la SSC<sub>0-72</sub> de la NET et réduit sa C<sub>max</sub> de 36 %.

Le jus de pamplemousse pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogènes.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Il a été déterminé que certains produits à base d'herbes médicinales offerts en vente libre, comme le millepertuis, peuvent nuire au métabolisme des stéroïdes et altérer de ce fait l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes et de progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent se renseigner sur tout autre produit en vente libre que prennent leurs patientes, y compris les produits naturels et à base d'herbes médicinales offerts dans les nombreux commerces d'aliments naturels.

### **Interactions médicament-examen de laboratoire**

Les produits à base d'œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes :

- augmentation de la rétention de sulfobromophtaléine;
- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la globuline liant la thyroxine (TBG) provoquant une élévation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T<sub>4</sub>) mesuré sur colonne ou par radio-immunodosage; diminution du transfert de la T<sub>3</sub> reflétant l'élévation de la TBG; concentration inchangée de T<sub>4</sub> libre;
- élévation du taux sérique d'autres protéines fixatrices, par exemple la globuline fixant les corticostéroïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant respectivement une élévation des taux de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives;
- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides.

Les résultats des essais en laboratoire précités ne doivent être considérés comme fiables que si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines.

Le pathologiste doit être informé que la patiente suit un traitement hormonal substitutif lorsque des spécimens en question sont envoyés au laboratoire.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Aucune n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Activelle<sup>®</sup> est un traitement hormonal substitutif (THS) d'association continu, destiné aux femmes dont l'utérus est intact. La dose la plus faible et la plus courte durée efficaces doivent prévaloir pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes postménopausiques.

Un traitement par Activelle<sup>®</sup> peut être instauré n'importe quand chez les femmes

présentant une aménorrhée sans être sous THS ou chez celles qui le substituent à un autre THS d'association continu. Chez les femmes qui le substituent à un THS séquentiel, le traitement doit commencer dès la fin d'une hémorragie de privation.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Un comprimé Activelle<sup>®</sup> (1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone) doit être pris par voie orale une fois par jour, sans interruption, de préférence à la même heure tous les jours. Une réévaluation des patientes doit être faite dans les trois à six mois suivant le début du traitement, pour évaluer la réponse au traitement.

### **Dose oubliée**

Si la patiente oublie de prendre un comprimé, elle doit le prendre dès que possible, dans les 12 heures suivantes. Après ce délai, il faut jeter le comprimé et prendre le prochain à l'heure habituelle. Oublier une dose pourrait augmenter les risques de métrorragie et de microrragie.

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes du surdosage**

De nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, des vomissements, des malaises mammaires, une rétention aqueuse, des ballonnements ou des saignements vaginaux. L'absorption d'une surdose de progestatifs (p. ex. acétate de noréthindrone) a été associée à une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

### **Traitement en cas de surdosage**

Le traitement doit être symptomatique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

### **Mode d'action**

**Estradiol :** L'ingrédient actif, l'estradiol synthétique, est identique sur les plans chimique et biologique à l'estradiol humain endogène.

**Acétate de noréthindrone :** Comme les œstrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, des œstrogènes non compensés font augmenter le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif réduirait le risque d'hyperplasie endométriale associé aux œstrogènes chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie.

## **Pharmacodynamique**

### **Pharmacologie des œstrogènes**

L'estradiol, ou E<sub>2</sub>, est identique sur les plans chimique et biologique à l'hormone humaine endogène. C'est la principale hormone œstrogène sécrétée par les ovaires humains, qui est aussi produite en faible quantité (< 20 pg/mL) après la ménopause. Parmi ses nombreux effets, l'E<sub>2</sub> est responsable du développement et du maintien du système reproducteur féminin et des caractères sexuels secondaires. Il cause directement la croissance et le développement de l'utérus, des trompes de Fallope et du vagin. En association avec d'autres hormones, comme les hormones hypophysaires et la progestérone, il entraîne un grossissement des seins en favorisant la croissance des canaux, le développement du stroma et l'accrétion de lipides.

L'estradiol intervient de façon complexe avec d'autres hormones, notamment la progestérone, durant le cycle ovarien et la grossesse. De plus, il influe sur la libération des gonadotrophines hypophysaires. Il contribue également à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité de l'appareil génito-urinaire, et aux modifications des épiphyses qui assurent la poussée initiale et la fin de la croissance pubertaire. L'estradiol favorise également la pigmentation des mamelons et des organes génitaux.

L'œstrogénothérapie exerce un rétrocontrôle négatif permettant de réduire les taux circulants élevés d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) observés chez les femmes ménopausées.

### **Pharmacologie des progestatifs**

L'acétate de noréthindrone, ou NETA, est un progestatif qui reproduit essentiellement les effets biologiques de la progestérone. Le NETA rehausse la différenciation cellulaire et s'oppose aux actions des œstrogènes en réduisant les taux des récepteurs des œstrogènes, en augmentant le métabolisme des œstrogènes en métabolites moins actifs ou en causant des produits géniques qui atténuent la réponse cellulaire aux œstrogènes.

Le NETA exerce son effet sur les cellules cibles en se liant à des récepteurs spécifiques de la progestérone, qui interagissent avec les éléments de réponse à la progestérone au niveau des gènes cibles. La présence de récepteurs de la progestérone a été observée dans les voies génitales féminines, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus et le système nerveux central. Les changements endométriaux qu'engendre le NETA sont similaires à ceux entraînés par la progestérone d'origine naturelle.

Une œstrogénothérapie non compensée est associée à un risque accru d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact. L'administration concomitante d'une dose appropriée de progestatif durant une période adéquate diminue l'incidence d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes sous œstrogénothérapie dont l'utérus est intact.

### **Pharmacocinétique**

**Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques d'Activelle® après une seule dose**

<b>Composant ou métabolite</b>	<b>1 mg d'E<sub>2</sub> + 0,5 mg de NETA Moyenne arithmétique ± ET (n = 25)</b>
<b>Estradiol-17β (E<sub>2</sub>)<sup>1</sup></b>	
SSC (pg/mL*h)	706 ± 252
C <sub>max</sub> (pg/mL)	29,7 ± 9,4
t <sub>max</sub> (h)	6,8 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	13,2 ± 4,7
<b>Œstrone (E<sub>1</sub>)<sup>1</sup></b>	
SSC (pg/mL*h)	3 741 ± 1 446
C <sub>max</sub> (pg/mL)	230 ± 89
t <sub>max</sub> (h)	5,7 ± 1,4
t <sub>1/2</sub> (h)	12,2 ± 4,6
<b>Noréthindrone (NET)</b>	
SSC (pg/mL*h)	23 681 ± 9 023 (n = 24)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	5 308 ± 1 510
t <sub>max</sub> (h)	1,0 ± 0,0
t <sub>1/2</sub> (h)	11,4 ± 2,7

<sup>1</sup>Valeur ajustée sur la valeur initiale.

### **Absorption et distribution**

L'E<sub>2</sub> est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Après administration orale, il est métabolisé dans une grande mesure (effet de premier passage) en sulfate d'œstrone. Il circule lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (37 %) et à l'albumine (61 %), à peine 1 à 2 % restant non lié. La demi-vie de l'E<sub>2</sub> est d'environ 12-14 heures après l'administration d'une dose unique. Voir le tableau 3. Après administration orale, le NETA (acétate de noréthindrone) est rapidement absorbé et transformé en noréthindrone (NET). La demi-vie d'élimination terminale du NET est d'environ 8 à 11 heures. Le NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).

### **Métabolisme et élimination**

L'estradiol est métabolisé en majeure partie dans le foie et les intestins, mais également dans des organes cibles. Des processus métaboliques complexes donnent lieu à un état d'équilibre dynamique entre des œstrogènes conjugués et des œstrogènes non conjugués en circulation qui s'interconvertissent continuellement, notamment entre E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub> de même qu'entre des formes estérifiées et des formes non estérifiées. Une proportion



considérable des œstrogènes circulants existent sous forme d'un réservoir circulant disponible pour la formation d'espèces œstrogènes plus actives. Une certaine proportion des œstrogènes est excrétée dans la bile, puis réabsorbée dans l'intestin. Durant ce cycle entérohépatique, les œstrogènes sont désulfatés et resulfatés, et subissent une transformation importante en œstrogènes moins actifs (œstriol et autres œstrogènes), une oxydation en substances non œstrogènes (des catécholœstrogènes, qui interagissent avec le métabolisme des catécholamines, surtout dans le système nerveux central) et une conjugaison avec des acides glucuroniques (qui sont ensuite excrétés rapidement dans l'urine).

Après l'administration orale d'Activelle<sup>®</sup>, la concentration plasmatique atteint son maximum en 5-8 heures. Les métabolites les plus importants de la noréthindrone sont les isomères de la 5 $\alpha$ -dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont excrétés principalement dans l'urine sous forme de sulfoconjugués ou de glucuronoconjugués. Le NETA est soumis à un métabolisme de premier passage dans le foie et d'autres organes entériques, et sa concentration plasmatique atteint son maximum en 0,5 à 1,5 heure.

La NET n'influe pas sur la pharmacocinétique de l'estradiol.

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

**Pédiatrie :** Activelle<sup>®</sup> n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du produit ne sont pas établies auprès des patientes pédiatriques.

**Gériatrie :** L'expérience acquise dans le traitement des femmes de plus de 65 ans est restreinte. Aucune étude de la pharmacocinétique n'a été menée auprès de personnes âgées.

**Sexe :** Activelle<sup>®</sup> n'est pas indiqué dans la population masculine.

**Race :** Aucune donnée particulière n'est disponible.

**Insuffisance hépatique :** Aucune donnée particulière n'est disponible.

**Insuffisance rénale :** Aucune donnée particulière n'est disponible.

**Polymorphisme génétique :** Aucune donnée particulière n'est disponible.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Garder hors de la portée des enfants. Entreposer le produit dans un endroit sec, à l'abri de la lumière, à une température variant entre 15 et 25 °C. Ne pas réfrigérer.

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

Les comprimés Activelle<sup>®</sup> sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés; l'inscription NOVO 288 est gravée sur un côté et APIS, sur l'autre. Les comprimés se présentent en boîtes de 1 ou 3 disques-calendriers de 28 comprimés. Chaque comprimé contient 1 mg d'estradiol (sous forme de semihydrate) et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone.

#### **Ingrédients non médicinaux**

Noyau : copovidone, fécule de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc.

Pellicule : hypromellose, talc, triacétine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique : Estradiol-17 $\beta$**

**Dénomination commune :** Estradiol (semihydraté), USP/Ph.Eur.

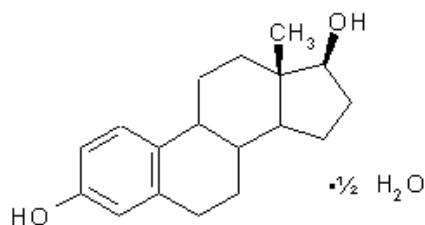
**Nom chimique :**

1. Estradiol-17 $\beta$   $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O
2. Estra-1, 3, 5 (10)-triène-3,17 $\beta$ -diol semihydraté

**Formule moléculaire :** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 281,4

**Formule développée :**



**Propriétés physico-chimiques :**

**Description :** Poudre cristalline blanche ou presque blanche

**Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau ( $5,0 \times 10^{-3}$  g/L)

**Point de fusion :** De 173 à 179 °C

**pKa :** 10,71

**Coefficient de partage *n*-octanol/eau :**  $\log P_{oc} = 3,30$

**Substance pharmaceutique : Acétate de noréthindrone**

**Dénomination commune :** Acétate de noréthindrone USP/Ph. Eur.

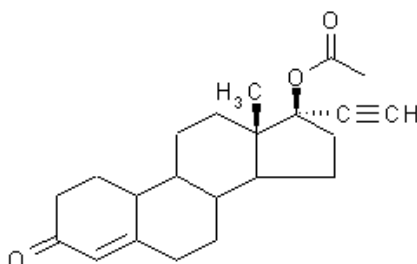
**Nom chimique :**

1. 19-norpregn-4-en-20-yn-3-one, 17-(acétyloxy)-, (17 $\alpha$ )
2. Acétate de 17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one

**Formule moléculaire :** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 340,5

**Formule développée :**



**Propriétés physico-chimiques :**

**Description :** Poudre cristalline blanche à blanc jaunâtre

**Solubilité :** Pratiquement insoluble (définition USP) dans l'eau.

**Point de fusion :** Entre 161 et 162 °C

**pKa :** La valeur de pKa calculée la plus élevée pour le NETA protoné dans le groupe cétone conjugué en position 3 est de -5, et la valeur de pKa calculée la plus faible de la molécule neutre est de 19.

**Coefficient de partage *n*-octanol/eau :** log P<sub>oc</sub> = 3,67

## ESSAIS CLINIQUES

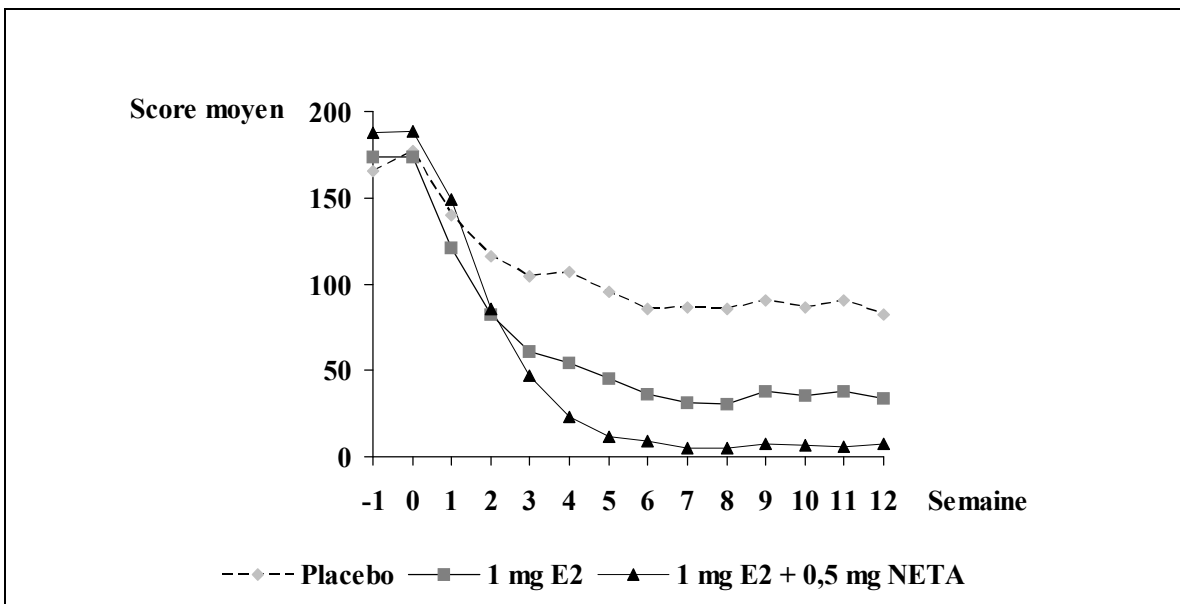
### Études d'efficacité et d'innocuité

#### Effets sur les symptômes ménopausiques

##### *Données démographiques et plan des essais*

Un essai clinique de 12 semaines, KLIM/PD/9/USA, a été réalisé pour évaluer l'efficacité d'Activelle® dans le soulagement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères. Comparativement au placebo (N = 34), les effets de l'E<sub>2</sub> seul (N = 29) et ceux d'Activelle® (N = 29) étaient manifestes après quelques semaines de traitement. Une réduction nettement ( $p < 0,05$ ) plus importante du nombre et de la sévérité des bouffées vasomotrices a été observée avec Activelle® comparativement à 1 mg d'E<sub>2</sub> au bout de 4 semaines de traitement et pendant le reste de l'essai (figure 1). L'ajout de 0,5 mg de NETA a donc rehaussé la réduction des symptômes vasomoteurs qui est associée à 1 mg d'E<sub>2</sub>.

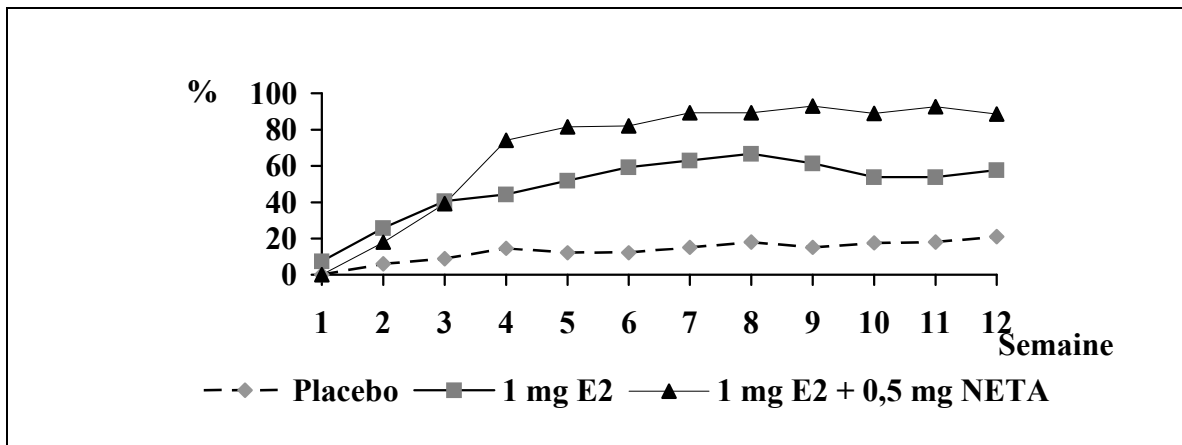
**Figure 1: Effet d'Activelle® sur les symptômes vasomoteurs, d'après un score composite du nombre et de la sévérité des bouffées vasomotrices**



L'efficacité a été évaluée selon les critères suivants : le score pondéré hebdomadaire des bouffées vasomotrices, la fréquence hebdomadaire des bouffées vasomotrices modérées ou sévères, la survenue d'autres symptômes ménopausiques et les symptômes ménopausiques évalués au moyen de l'échelle climatérique de Greene.

Dans cet essai, Activelle® pouvait produire une réponse adéquate chez 89 % des femmes après 12 semaines de traitement (figure 2). Plus de femmes ont obtenu un soulagement adéquat avec Activelle® qu'avec 1 mg d'E<sub>2</sub>.

**Figure 2 : Pourcentage de femmes obtenant au moins 90 % de réduction des symptômes vasomoteurs, d'après un score composite du nombre et de la sévérité des bouffées vasomotrices**



Tout le long des essais cliniques, Activelle® a été associé à un grand degré d'observance du traitement, 95 % des femmes ayant poursuivi leur traitement dans le cadre des essais contrôlés par placebo, d'une durée de 3 à 12 mois. Lors des essais contrôlés par placebo, le taux d'abandon pour effet indésirable était similaire dans le groupe Activelle® (2 %) et le groupe placebo (4 %).

L'étude KLIM/PD/9/USA a évalué l'administration de 1 mg d'estradiol seul ou en association avec 0,5 mg de NETA chez 92 femmes ménopausées. Cet essai multicentrique, prospectif, contrôlé par placebo, à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, de 3 mois avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par 1 mg d'E<sub>2</sub> ou 1 mg d'E<sub>2</sub> + 0,5 mg de NETA pour soulager les bouffées vasomotrices, selon l'évaluation des patientes, comparativement au placebo. Les patientes ont été randomisées entre 3 groupes de traitement à une dose par jour et ont été évaluées toutes les 4 semaines. Les sujets étaient des femmes ménopausées, généralement en bonne santé, de 40 à 60 ans, ayant leur utérus.

L'étude KLIM/PD1/N était une étude d'efficacité multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire, sur un traitement de 12 semaines précédé d'une période préliminaire de 2 semaines, qui a regroupé 119 patientes. Les sujets étaient des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 45 à 65 ans, qui étaient aménorrhéiques depuis ≥ 3 mois et qui s'étaient plaintes spontanément de sueurs et de bouffées vasomotrices. Les femmes ont été randomisées entre les deux groupes de traitement : 1 mg d'E<sub>2</sub> +

0,25 mg de NETA et 1 mg d'E2 + 0,5 mg de NETA. Cet essai a permis de comparer les symptômes climatériques observés avec les deux associations d'E2 et de NETA entre elles et par rapport à un placebo.

### ***Résultats des études : effets sur les symptômes ménopausiques***

#### ***Résultats des études***

##### **Effets sur les symptômes ménopausiques**

Les résultats des études cliniques indiquent que l'œstrogène contenu dans Activelle® compense la diminution de la production d'œstrogènes qui survient chez les femmes périménopausées et ménopausées en raison d'une carence œstrogénique naturelle ou chirurgicale, et soulage ainsi les symptômes vasomoteurs. Une étude de détermination de la dose d'E<sub>2</sub> seul pour soulager les symptômes a permis de conclure que les doses de 1 et de 2 mg d'E<sub>2</sub> étaient efficaces et que 1 mg d'E<sub>2</sub> était la dose optimale.

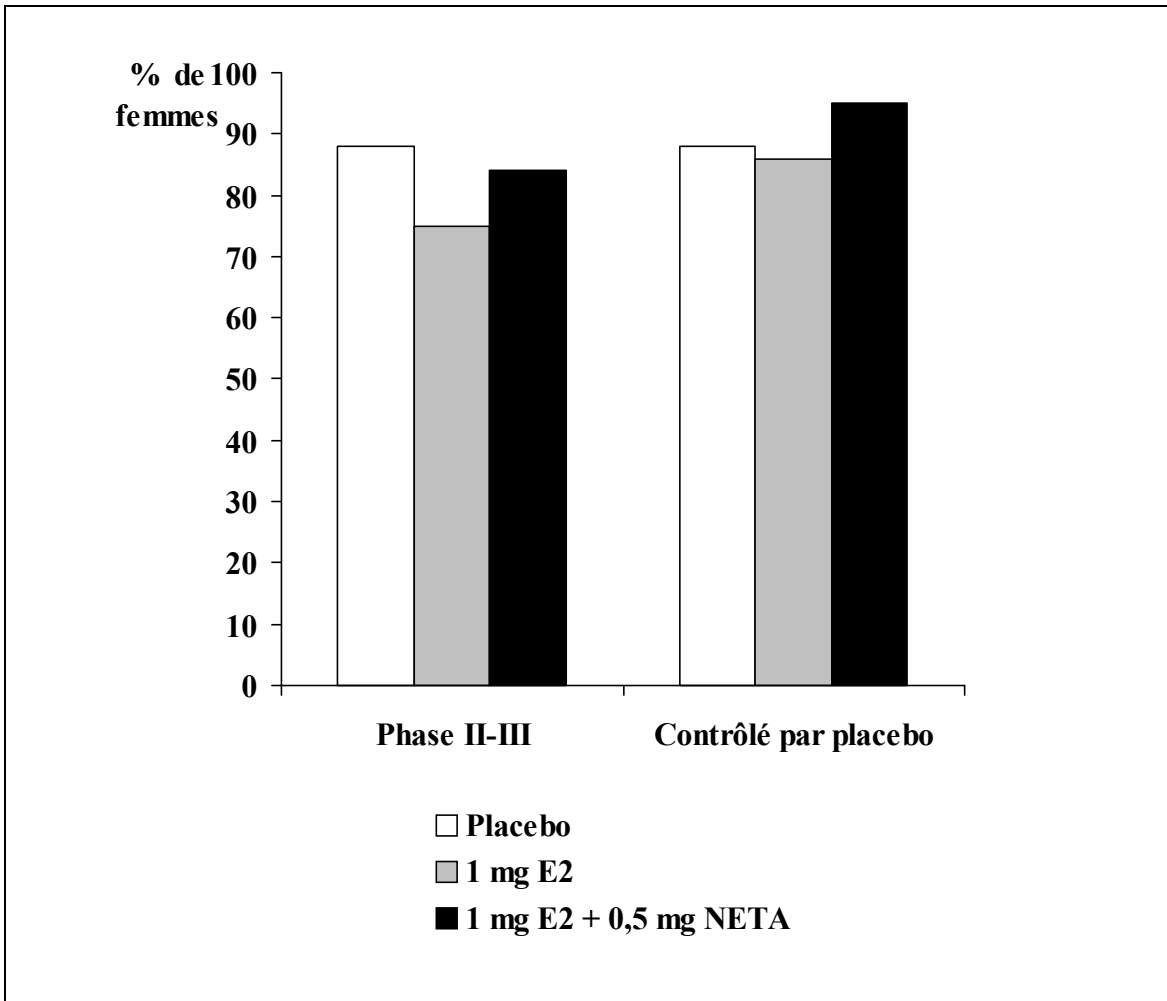
Durant l'essai KLIM/PD/1/N, une réduction statistiquement significative du nombre de bouffées vasomotrices sévères, modérées et légères a été constatée dans les groupes de traitement actif. L'efficacité du traitement pour atténuer les symptômes vasomoteurs a été démontrée après 4 semaines, et la réduction du score était presque complète après 8 semaines. Les symptômes ménopausiques étaient réduits, comme en témoignaient la diminution de l'indice ménopausique de Kupperman et les échelles visuelles analogiques. Une différence statistiquement significative n'a pas été observée entre les groupes de traitement actif en ce qui concerne les paramètres des saignements. Un meilleur contrôle des saignements a été observé avec Activelle® qu'avec 1 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA.

##### **Effets sur l'endomètre**

Une étude pivot, KLIM/PD/7/USA, était conçue pour déterminer la dose efficace la plus faible de NETA (0,1 ou 0,25 mg) à utiliser en association avec 1 mg d'E2 qui réduirait nettement l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre par comparaison avec 1 mg d'E2 seul. Les saignements utérins et les caractéristiques histologiques de l'endomètre ont également été évalués pendant cet essai. Il s'agissait d'une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, de détermination de la dose, de 12 mois, menée auprès de 1 176 femmes ménopausées. Les femmes ont été soumises à une période de sélection de 4 semaines avant le traitement actif de 12 mois. Le traitement consistait en une dose quotidienne unique de 1 mg d'E2, soit seule, soit en association avec 0,1 mg, 0,25 mg ou 0,5 mg de NETA. Les sujets étaient âgés de 44 à 82 ans.

Le progestatif contenu dans Activelle®, l'acétate de noréthindrone (NETA), protège l'endomètre contre les changements prolifératifs causés par les œstrogènes. Des études de longue durée sur Activelle® ont permis de documenter le fait que l'administration concomitante de NETA avec l'E<sub>2</sub> réduit l'incidence d'hyperplasie endométriale qui est associée à une œstrogénothérapie non compensée.

**Figure 3 : Taux de participation aux essais cliniques jusqu'à la fin.  
Effets sur l'endomètre.**





Le tableau qui suit résume l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre constatée après un traitement de longue durée par 1 mg d'E<sub>2</sub> non compensé ou par Activelle® dans le cadre d'essais cliniques menés chez des femmes ménopausées. L'incidence d'hyperplasie de l'endomètre était nettement plus faible chez les femmes traitées par Activelle® que chez celles prenant seulement de l'E<sub>2</sub> (1 mg).

**Tableau 4 – Incidence d'hyperplasie de l'endomètre pendant une étude de 12 mois**

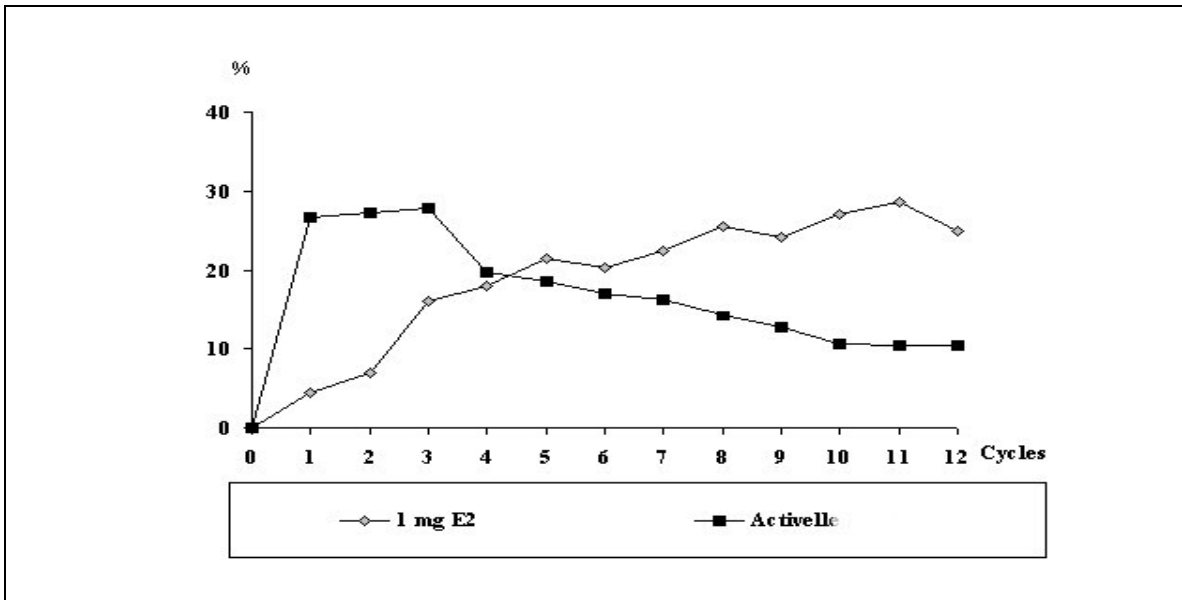
Patientes	Groupes de traitement	
	Activelle®	1 mg d'E <sub>2</sub> non compensé
	1 mg d'E <sub>2</sub> + 0,5 mg de NETA	
Nombre total de patientes	295	296
Nombre de patientes ayant des évaluations histologiques	241	247
N (%) de cas d'hyperplasie	1 (0,4 %)*	36 (14,6 %)

\* Hyperplasie simple sans atypie.

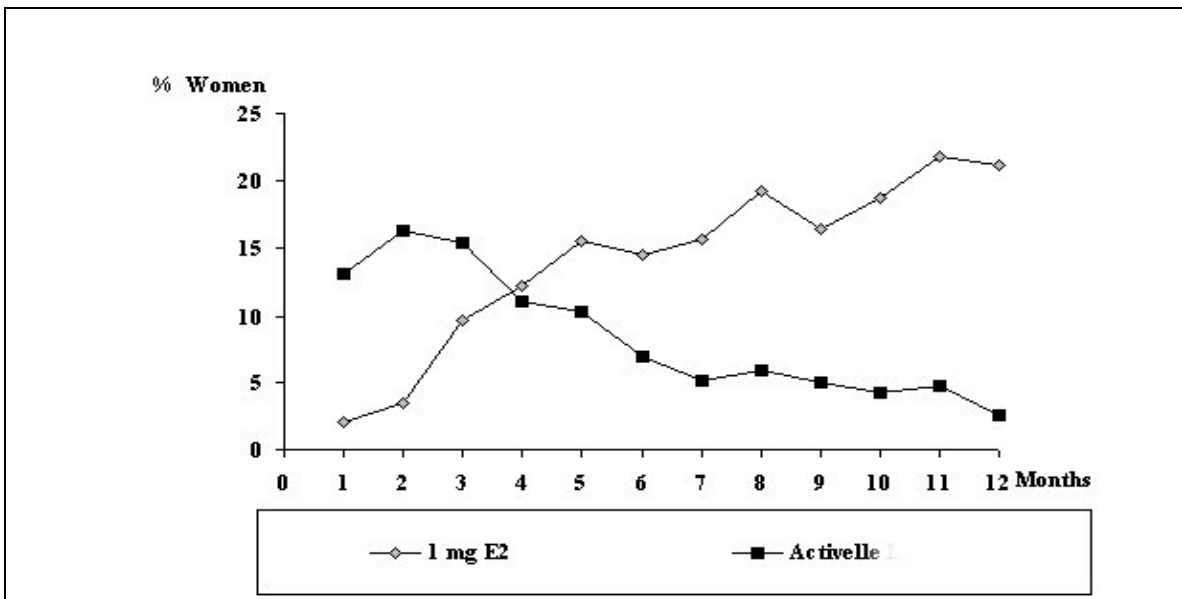
#### **Effets sur les saignements**

Un traitement hormonal substitutif (THS) d'association continu comme Activelle® permet d'éviter les saignements de privation mensuels qui sont associés aux traitements séquentiels. Les figures 4 et 5 illustrent l'évolution du pourcentage de femmes ayant un saignement. Cinquante pour cent des femmes exposées à Activelle® pendant un maximum de un an n'ont eu aucun saignement ni saignotement.

**Figure 4 : Incidence de saignement ou de saignotement au cours d'un traitement de 12 mois**



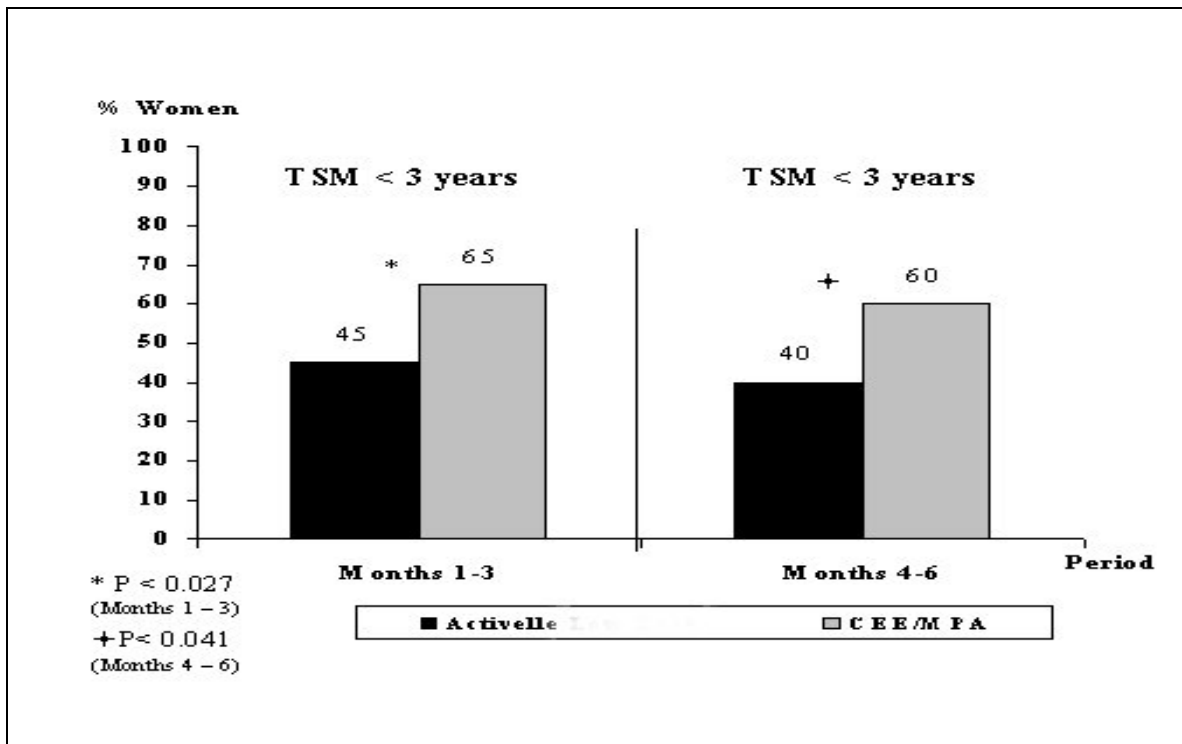
**Figure 5 : Incidence de saignement (saignotements exclus)**



L'incidence de saignement est faible avec Activelle<sup>®</sup>, même durant les premiers mois de traitement. Après 12 mois de traitement, environ 90 % des femmes étaient aménorrhéiques, seulement 3 % avaient des saignements et 7 %, des saignotements.

Au cours des 3 premiers mois de traitement dans un essai comparatif, le pourcentage de femmes ayant un saignement ou un saignotement était nettement plus faible avec Activelle® qu'avec le traitement d'association continu par 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Chez les femmes ayant eu leur dernière menstruation de 1 à 3 ans avant le début du traitement, le taux de saignement ou de saignotement au cours de 6 mois de traitement était nettement plus faible avec Activelle® qu'avec 0,625 mg d'OCE et 2,5 mg de MPA.

**Figure 6 : Pourcentage de femmes ayant un saignement ou un saignotement au cours des 3 premiers mois et des 3 mois suivants**



TSM = Temps écoulé depuis la ménopause

### Effets sur les lipides

L'effet d'Activelle® sur les paramètres des lipides et des lipoprotéines des femmes ménopausées en bonne santé a été évalué dans le cadre d'essais contrôlés par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, d'une durée de 3 à 24 mois. Le tableau 5 résume les changements de ces paramètres.

Activelle® réduit nettement le cholestérol total et le cholestérol LDL comparativement au placebo. Activelle® n'augmente pas les triglycérides ni le cholestérol VLDL. La réduction du cholestérol total qui est observée avec l'E<sub>2</sub> seul n'est pas atténuée, mais bien

rehaussée par l'ajout de NETA. De plus, le NETA atténue ou fait régresser l'élévation des triglycérides causée par l'estradiol.

Avec Activelle<sup>®</sup>, le cholestérol HDL ne change pas ou diminue nettement par rapport au départ. Toutefois, le rapport LDL/HDL reste inchangé, alors qu'il se détériore nettement avec le placebo. La lipoprotéine (a) est nettement plus faible après 12 mois de traitement par Activelle<sup>®</sup>.

Un traitement de 12 mois par Activelle<sup>®</sup> n'a pas modifié le taux d'apolipoprotéine A. Une nette diminution du taux d'apolipoprotéine B a été signalée après 6 et 12 mois de traitement par Activelle<sup>®</sup>.

**Tableau 5 – Pourcentage de changement des lipides et des lipoprotéines avec Activelle<sup>®</sup> et un placebo par rapport au départ**

Paramètre	Activelle <sup>®</sup> n = 35	Placebo n = 34
Cholestérol total	-10,5*	-0,8
Cholestérol LDL	-10,8*	0,8
Cholestérol HDL	-12,4*	-6,1*
Cholestérol VLDL	-0,1	4,6
Triglycérides	2,2	4,4
Apolipoprotéine A	-0,6	1,6
Apolipoprotéine B	-7,2*	-1,3
Lipoprotéine (a)	-20,9*	-5,3
Rapport LDL/HDL	0,1	9,2

\* Différence significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au départ.

### Changements de l'hémostase

L'effet d'Activelle<sup>®</sup> sur l'hémostase de femmes ménopausées en bonne santé a été évalué dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo, de 6 et de 12 mois.

Activelle<sup>®</sup> réduit nettement l'activité du facteur VII comparativement au placebo et à l'estradiol non compensé. L'association d'E<sub>2</sub> et de NETA semble réduire l'activité du facteur VII. Le fibrinogène n'est pas modifié durant le traitement par Activelle<sup>®</sup>, tandis qu'on observe une nette augmentation du fibrinogène avec le placebo.

L'activité de l'antithrombine III est nettement réduite après un traitement par Activelle<sup>®</sup>. En ce qui concerne les paramètres fibrinolytiques, l'activité de l'inhibiteur 1 des activateurs du plasminogène (PAI-1) est diminuée après 12 mois de traitement par Activelle<sup>®</sup>. Aucun autre changement n'a été noté concernant les paramètres hémostatiques évalués durant le traitement par Activelle<sup>®</sup>.

Le tableau 6 résume les changements des paramètres hémostatiques évalués après 12 mois de traitement par Activelle®.

**Tableau 6 – Pourcentage de changement par rapport au départ avec Activelle® et un placebo**

Paramètre	Activelle® n = 35	Placebo n = 34
Activité du facteur VII	-23,1*	-4,0*
Fibrinogène	-3,7	12,4*
Activité de l'antithrombine III	-9,8	-1,2
Activité de l'inhibiteur 1 des activateurs du plasminogène	-49,9*	2,6
Plaquettes	-0,9	-6,3

\* Différence significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au départ.

### Métabolisme du glucose

L'effet d'Activelle® sur le métabolisme des glucides des femmes ménopausées en bonne santé a été évalué dans le cadre de 4 essais contrôlés par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, d'une durée de 3, 6, 12 et 24 mois.

La glycémie à jeun ainsi que les taux d'insuline et de peptide C ne changent pas pendant 6 ou 12 mois de traitement par Activelle®. La tolérance au glucose ne s'aggrave pas avec Activelle® puisque les réponses du glucose et de l'insuline au test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ne changent pas durant le traitement. La sensibilité à l'insuline a été évaluée dans un essai contrôlé par placebo de 3 mois et elle n'a pas changé avec Activelle® par rapport au placebo. Enfin, le contrôle glycémique mesuré par l'HbA<sub>1c</sub> s'est amélioré avec Activelle® comparativement à un placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Estradiol

L'estradiol, appelé E2, est la principale hormone œstrogène sécrétée par l'ovaire humain. Parmi ses nombreux effets, l'E2 est responsable du développement et du maintien du système reproducteur féminin et des caractéristiques sexuelles secondaires. Il favorise la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. Il contribue à la formation des os, au maintien du tonus et de l'élasticité de l'appareil génito-urinaire, aux modifications des épiphyses des os longs qui assurent la poussée initiale et la fin de la croissance pubertaire. L'estradiol favorise également la pilosité axillaire et pubienne, ainsi que la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. De plus, il influe sur la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Après la ménopause, une fois que les ovaires ont cessé de fonctionner, seules de petites

quantités d'E2 sont encore produites. L'estradiol est sécrété dans l'organisme par l'aromatisation de l'androstènedione en œstrone (E1) et, dans une moindre mesure, de la testostérone en estradiol. L'œstrone est transformée en estradiol par la 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase. Les deux enzymes sont présentes dans le tissu adipeux, le foie et le tissu musculaire.

L'absence de sécrétion d'E2 par les ovaires après la ménopause peut causer une instabilité de la thermorégulation entraînant des bouffées vasomotrices associées à de l'insomnie et à une sudation excessive, une perte accélérée de la matrice osseuse et du contenu minéral osseux entraînant l'ostéoporose, des modifications du métabolisme lipidique et une atrophie urogénitale causant la dyspareunie et l'incontinence urinaire.

### **Acétate de noréthindrone**

L'acétate de noréthindrone, ou NETA, est un progestatif puissant qui reproduit essentiellement les effets biologiques de la progestérone. Les effets tissulaires du NETA dépendent d'une stimulation œstrogénique préalable. On a identifié des récepteurs de la progestérone dans tous les tissus contenant des récepteurs d'œstrogènes.

Le NETA déclenche la protéosynthèse, en plus de réduire le nombre de récepteurs d'œstrogènes et de progestérone, freinant de ce fait une stimulation excessive, par les œstrogènes, de la croissance des tissus cibles. La 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase, qui oxyde E2 localement pour le transformer en œstrone, un métabolite œstrogénique plus faible, est également produite par le NETA.

L'une des principales cibles du NETA est l'utérus, où il provoque une transformation sécrétoire de l'endomètre stimulé par les œstrogènes. Une fois la transformation de l'endomètre terminée, la muqueuse stimulée par les œstrogènes est évacuée, ce qui provoque un saignement cyclique.

Chez la plupart des femmes, l'ajout continu de NETA à l'estradiol maintient l'atrophie de l'endomètre. Ce traitement permet d'éviter les hémorragies de privation mensuelles.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

Étant donné les différences physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les espèces, l'extrapolation quantitative des animaux aux humains doit être effectuée avec grande prudence. Il existe une vaste expérience clinique concernant l'utilisation chez les humains de l'E2 et du NETA; aucun effet n'est prévisible à partir des résultats toxicologiques obtenus chez les animaux, sauf ceux qui ont été documentés lors de leur administration à l'humain.

## RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. 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
3. 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.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, 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: 605 - 613.
5. Grady D, 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.
6. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-2662
7. 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 Woman. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958
8. The Canadian Menopause Consensus Conference. *J SOGC* 2002 Update; 23 No. 9, 10, 11, 12; 24, No. 10.
9. The SOGC Statement of the WHI Report on Estrogen and Progestin Use in Postmenopausal Women. *J SOGC* October 2002,
10. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199 - 208.

11. Davidson MH, Maki KC, Marx, P, Maki AC, Cryowski MS, Nanavati N, Arce JC. Effects of continuous estrogen and estrogen - progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3315 - 3325.
12. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JAE, Rosner B, Spiezer FE, Hennekens CH. Postmenopausal and estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up on the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991;1:756-62.
13. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, Higgins M, Kleinman JC. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence of a national cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:489-94.
14. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JAE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;335:453-61.
15. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koespell TD, Wahl PW, Siscovick DS, Wagner EH. The risk of myocardial infarction associated with the combined use estrogen and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1994;154-1333-9.
16. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstorm R, Eaker E. Lithel H, Mohsen R, Naessen, T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:821-28.
17. Working Group on Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy. Hormone Replacement Therapy: An Update. The benefits of hormone replacement therapy and counselling issues related to breast cancer. *J SOGC* 1998;May:490-6.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047- 1059.
19. Bush TL, Whitman M Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a quantitative review. *Obstet-Gynecol* 2001; 98: 498 - 508.
20. Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J. of the National Cancer Inst.* 1999; 91, No,13: 1131 - 1137.
21. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-42
22. Kaufman DW, Palmer JR, De Mouzon J, Rosenberg L, Stolley PD, Warshauer ME et al. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiology* 1991;134:1375-85.



23. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
24. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321:1164-67.
25. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Postmenopausal hormone therapy increases risk for thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000; 132:689 - 696.
26. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thrombosis in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
27. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Castallsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796- 800.
28. Sporrang T, Mattsson L, Samsioe G, Stigendal L, Hellgren M. Haemostatic changes during continuous oestradiol-progestogen treatment of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):939-44.
29. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 448: 983 - 987.
30. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, O'Brien K, Campbell MJ, Vessey MP, Bragg AJ for the UK Continuous Combined Hormone Replacement Therapy Study Investigators. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined estrogen - progestin replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325 1 - 5.
31. Pike M, Peters R, Cozen W, Probst-hensch M, Felix J, Wan P, Mack TM. Estrogen - Progestin Replacement Therapy and Endometrial Cancer. *J of the National Cancer Inst.* 1997; 89, No. 15; 1110 - 1116.
32. Kurman RJ, Moyer D, Felix JC, Archer, DF, Nanavati N, Huang W-C, Arce JC. Low doses of norethindrone acetate effectively reduce the incidence of endometrial hyperplasia associated with 1 mg 17 $\beta$ -estradiol. *Obstet Gynecol* 2000; 96; No. 3: 373 - 379.
33. Smith DC, Prentice R, Thompson DC, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-67.
34. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-70.

35. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med.* 1997;336:1769-75.24
36. Johnson J, Davidson M, Archer D, Bachman G. Postmenopausal uterine bleeding profiles with two forms of continuous combined hormone replacement therapy. *Menopause* 2002; 9, No. 1; 16 - 22.
37. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The efficacy of two dosages of continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas* 2002; 41 123 - 131.
38. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC for the Endometrial Study Group. Uterine Bleeding in Postmenopausal Women on continuous Therapy with Estradiol and Norethindrone Acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94; No. 3; 323- 329.
39. von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and post menopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol and norethindrone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens and medrogestone. *Maturitas* 2002; 43; 265 - 275.
40. Sener AB, Seckin NC, Özmen S, Gökmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65:354-7.
41. Witt RB, Barad DH. Management of endometriosis in women older than 40 years of age. *Obstet Gynecol. Clin N Am.* 1993;20:343-63.
42. Notelowitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce JC. Initial 17 $\beta$ -estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol* 2000 ;95, No. 5, Part 1; 726 - 731.
43. Samsioe G, Cairu L, Borgfeldt C, Wilawan K, Aberg A Larsen S. Changes in lipid and lipoprotein profile in postmenopausal women receiving low-dose combinations of 17- $\beta$  estradiol and norethindrone acetate. *Menopause*; 9, No. 5, 2002; 335 - 342.
44. Stadberg E, Mattsson L, Uvebrant M. Low doses of 17 $\beta$ -estradiol and norethisterone acetate as continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996;3(2):90-6.
45. Christiansen C, Riis BJ. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1087-92.
46. Jensen J, Riis BJ, Strøm V, Christiansen C. Continuous oestrogen-progestogen treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1987;94:130-5.
47. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumours in relation to

postmenopausal estrogen therapy. *New Engl J Med.* 1974;290:15-9.

48. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol.* 1994;83:5-11.
49. Moore B, Paterson m, Sturdee D. Effects of oral hormone replacement therapy on liver function test. *Maturitas* 1987;9:7-15.
50. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 $\beta$ -estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23(1):31-9.
51. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone C, Bevilacqua BG, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 44 157 - 163.
52. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12:171-197.
53. Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas* 1995;21:245-250.
54. Katzenellenbogen BS. Estrogen receptors: Bioactivities and interactions with cell signalling pathways. *Biol Repr.* 1996;54:287-93.
55. 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.
56. Schubert W. et al. Flavonoids in grapefruit juice inhibit the in vitro hepatic metabolism of 17 beta-estradiol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, Vol. 20(3), 219-224, 1995.
57. Schubert W. et al. Inhibition of 17 beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas*, Vol. 20 (2-3), 155-163, 1994.
58. Fingerova H. et al. Does grapefruit juice increase the bioavailability of orally administered sex steroids?. *Ceska Gynekol*, Vol.68(2), 117-121, 2003.
59. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, et al. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril.* 2003; 79(3):550-5.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

Pr **Activelle®**

**1 mg d'estradiol et  
0,5 mg d'acétate de noréthindrone**

**Comprimés pelliculés**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la mise en marché d'Activelle® a été approuvée au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur Activelle®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

Durant la ménopause, la quantité d'œstrogènes produite par le corps d'une femme diminue. Ceci peut causer des symptômes, comme les bouffées de chaleur (chaleur au niveau du visage, du cou et de la poitrine). Activelle® soulage ces symptômes dus à la ménopause. Activelle® n'est prescrit que lorsque ces symptômes nuisent sérieusement à la vie quotidienne.

L'utilisation d'Activelle® est approuvée dans les situations suivantes :

- Pour traiter les symptômes vasomoteurs (sensations désagréables de chaleur, bouffées de chaleur et sueurs) modérés ou sévères qui peuvent résulter de la diminution des taux d'œstrogènes associée à la ménopause;
- Pour traiter l'atrophie vulvaire et vaginale (changements dans le vagin ou les organes génitaux externes qui résultent de la diminution des taux d'œstrogènes associée à la ménopause). L'atrophie vulvaire et vaginale peut contribuer à des symptômes tels que démangeaisons, brûlure ou sécheresse à l'intérieur ou autour du vagin, difficulté à uriner, sensation de brûlure quand on urine, ou douleur pendant les rapports sexuels.

Activelle® ne doit être utilisé que par des femmes qui ont encore leur utérus.

La prise d'Activelle® devrait être faite uniquement sous la surveillance d'un médecin, qui doit inclure au moins un suivi annuel afin de déceler tout effet secondaire. Votre première visite de suivi devrait être prévue dans les trois à six mois après le début du traitement. Elle pourra comporter une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez passer une mammographie avant de commencer votre traitement et à des intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Il recommandera peut-être également certaines analyses sanguines.

Vous et votre médecin devriez discuter avec soin des avantages et des risques d'un traitement hormonal substitutif (THS) et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

##### Effets de ce médicament

L'œstrogène contenu dans ce médicament, appelé estradiol (E2), permet de soulager les symptômes ménopausiques. Cet estradiol est identique à l'estradiol produit naturellement par le corps. Activelle® augmente le taux d'œstrogènes dans le corps, qui diminue naturellement à la ménopause.

Le progestatif, appelé acétate de noréthindrone (NETA), permet d'atténuer le risque d'hyperplasie de l'endomètre (stimulation de la croissance du revêtement de l'utérus), qui est susceptible de causer un cancer de l'endomètre.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser Activelle®

- Si vous avez une hypersensibilité connue à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant

- Si vous avez une maladie du foie et que les résultats des tests de la fonction du foie ne se sont pas normalisés
- Si vous avez, avez eu ou soupçonnez avoir un cancer qui dépend des œstrogènes ou de la progestérone (comme un cancer de l'endomètre)
- Si vous avez une hyperplasie de l'endomètre (épaississement excessif du revêtement de l'utérus)
- Si vous avez, avez eu ou soupçonnez avoir un cancer du sein
- Si vous avez un saignement vaginal inexpliqué
- Si vous êtes enceinte ou si vous pourriez l'être
- Si vous allaitez
- Si vous avez ou avez eu une maladie causée par des caillots de sang dans des artères (comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou l'angine)
- Si vous avez ou avez eu un caillot de sang dans une veine (thrombose), au niveau d'une jambe (thrombose veineuse profonde) ou des poumons (embolie pulmonaire), par exemple
- Si vous avez perdu partiellement ou complètement la vue à cause d'une maladie des vaisseaux des yeux
- Si vous êtes atteinte de porphyrie
- Si vous avez des migraines

Si l'une ou l'autre de ces circonstances apparaît pour la première fois pendant le traitement par Activelle<sup>®</sup>, arrêtez d'en prendre et consultez votre médecin immédiatement.

**Ingrédients médicinaux**

Estradiol

Acétate de noréthindrone

**Ingrédients non médicinaux**

Copovidone, fécule de maïs, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc, triacétine

**Forme posologique**

Activelle<sup>®</sup> est disponible en disques-calendriers de 28 comprimés.

Chaque comprimé contient 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) est une étude clinique d'envergure qui a évalué les avantages et les risques d'un traitement oral d'association *œstrogènes-progestatif* et d'un traitement oral par *œstrogènes seuls* comparativement à un placebo (pilule n'ayant aucun ingrédient actif) chez des femmes ménopausées.

L'essai WHI a fait ressortir un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots dans de grosses veines) chez les femmes ménopausées soumises à un traitement oral d'association *œstrogènes-progestatif*.

L'essai WHI a révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) qui prenaient des *œstrogènes seuls* par voie orale.

Par conséquent, il est fortement recommandé de tenir compte de ce qui suit :

- Le traitement par *œstrogènes et progestatif* fait augmenter le risque d'apparition de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de caillots dans les poumons et les grosses veines.
- Le traitement par *œstrogènes seuls* fait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, ne doivent pas être utilisés afin de prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, doivent être utilisés à **la dose efficace la plus faible**, durant **la période la plus courte** possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

### **Cancer du sein**

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées prenant un traitement d'association *œstrogènes-progestatif* que chez celles prenant un placebo.

Les résultats de l'essai WHI indiquent que le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prennent des *œstrogènes seuls* n'est pas différent de celui observé chez celles prenant un placebo.

Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, ne doivent pas être pris par des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou celles qui ont déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (radiographie des seins) anormales devraient consulter leur médecin avant de commencer un traitement hormonal substitutif.

Vous devriez passer une mammographie avant de commencer votre traitement et à des intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin.

Il est conseillé à toutes les femmes de pratiquer régulièrement l'auto-examen de leurs seins et de les faire examiner régulièrement par un médecin. Vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

Consultez votre médecin si vous remarquez des changements, notamment les suivants :

- Capitonnage de la peau
- Changements dans le mamelon
- Toute masse au sein que vous pouvez voir ou sentir

De plus, on vous conseille de suivre des programmes de dépistage par mammographie lorsqu'ils vous sont offerts. Dans le cas du dépistage

par mammographie, il est important que vous informiez l'infirmière/le professionnel de la santé responsable de prendre la radiographie que vous utilisez le THS, car ce traitement risque d'augmenter la densité de vos seins et de modifier, par conséquent, les résultats de la mammographie. Si la densité du sein augmente, la mammographie pourrait ne pas déceler toutes les masses au sein.

#### **Épaississement du revêtement de l'utérus et cancer de l'utérus**

Chez les femmes ménopausées ayant encore leur utérus, un traitement par des *œstrogènes seuls* fait augmenter le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement du revêtement de l'utérus), qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer du revêtement de l'utérus).

L'ajout d'un progestatif à un traitement par œstrogènes vise à diminuer le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Vous devriez également lui signaler tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.

Si votre utérus a été enlevé, vous ne courez aucun risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre. Par conséquent, un traitement progestatif est habituellement inutile chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

#### **Cancer de l'ovaire**

Dans certaines études, le recours à un traitement par *œstrogènes seuls* ou par *œstrogènes et progestatif* pendant 5 ans ou plus a été associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

#### **Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral**

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées prenant un traitement d'association *œstrogènes-progestatif* que chez celles prenant un placebo.

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral, mais un risque équivalent de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prennent des *œstrogènes seuls* comparativement à celles prenant un placebo.

#### **Coagulation anormale**

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines chez les femmes ménopausées prenant un traitement d'association *œstrogènes-progestatif* que chez celles prenant un placebo.

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de caillots de sang dans les grosses veines, mais un risque équivalent de caillots dans les poumons chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prennent des *œstrogènes seuls* comparativement à celles prenant un placebo.

Ce risque augmente également avec l'âge, si vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des caillots de sang, si vous fumez ou si vous êtes très obèse. Le risque de formation de caillot sanguin augmente également de manière temporaire en cas d'immobilisation prolongée ou à la suite d'une opération majeure. Vous devriez discuter des facteurs de risque de caillots sanguins avec votre médecin puisque ces derniers peuvent mettre votre vie en danger ou causer une grave invalidité.

#### **Maladie de la vésicule biliaire**

L'utilisation d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

#### **Démence**

L'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), une sous-étude de l'essai WHI, a indiqué un risque plus élevé de démence (perte de mémoire et de fonction intellectuelle) chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus prenant un traitement oral d'association *œstrogènes-progestatif* que chez celles prenant un placebo.

WHIMS ne fait ressortir aucune différence quant au risque de démence chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus ayant subi une

hystérectomie qui prennent oralement des *œstrogènes seuls* par rapport à celles prenant un placebo.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Activelle® si :**

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à un médicament ou à une substance, quels qu'ils soient
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses au sein) ou des antécédents familiaux de cancer du sein ou si vous avez subi une biopsie du sein
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou inexplicables
- vous avez des antécédents de fibrome utérin, d'endométriome ou d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive du revêtement de l'utérus)
- vous avez des antécédents de maladie ou de tumeur du foie, d'ictère (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse
- vous avez des antécédents de migraines
- vous avez des antécédents d'hypertension
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions)
- vous avez un trouble de la vésicule biliaire
- vous avez des antécédents de maladie des os (dont certains troubles métaboliques ou cancers susceptibles d'avoir un effet sur les taux sanguins de calcium et de phosphore)
- votre glande thyroïde ne produit pas assez d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) et vous prenez des hormones thyroïdiennes pour traiter ce trouble
- on vous a dit que vous êtes atteinte d'œdème angioneurotique héréditaire ou si vous avez eu des épisodes d'enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du tube digestif
- vous avez reçu un diagnostic de lupus
- vous avez reçu un diagnostic de diabète
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang)
- vous avez des antécédents de cholestérol ou de triglycérides élevés
- vous avez de très faibles taux de calcium
- vous avez reçu un diagnostic de dépression
- vous avez eu à rester alitée pendant de longues périodes
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (extraction chirurgicale de l'utérus)
- vous êtes atteinte d'otosclérose (une maladie qui affecte le tympan et l'ouïe)
- vous êtes intolérante au lactose
- vous fumez

Si vous allez subir une intervention chirurgicale, avisez le chirurgien que vous prenez Activelle®. Vous devrez peut-être cesser de prendre Activelle® pendant au moins 4 à 6 semaines avant l'intervention, afin de réduire le risque d'un caillot sanguin. Demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à prendre Activelle®.

Vous devez informer vos autres médecins que vous prenez Activelle® car les résultats de certains tests de laboratoire peuvent changer durant le traitement.

Activelle® n'est pas un contraceptif. Si vous avez eu votre dernière menstruation il y a moins de 12 mois ou si vous avez moins de 50 ans, vous pourriez encore avoir besoin d'un moyen de contraception pour prévenir une grossesse. Consultez votre médecin à ce sujet.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**



Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes médicinales.

**Les médicaments susceptibles d'interagir avec Activelle® comprennent :**

- les médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. phénobarbital, hydantoïne, phénytoïne et carbamazépine)
- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine)
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections au VIH ou des hépatites (p. ex. névirapine, éfavirenz, ritonavir, télaprévir et nelfinavir)
- les anticoagulants, les antidiabétiques et les antihypertenseurs
- les barbituriques
- les préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- le kétoconazole (un fongicide)

Le jus de pamplemousse pourrait faire augmenter l'effet d'Activelle®.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Le traitement par Activelle® peut être commencé n'importe quel jour. Toutefois, si vous le substituez à un produit de traitement hormonal substitutif séquentiel, le traitement devrait être commencé dès la fin d'un saignement de privation.

Votre médecin devrait chercher à prescrire la dose la plus faible possible, seulement pendant que c'est nécessaire pour traiter vos symptômes. Si vous pensez que votre dose est trop forte ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

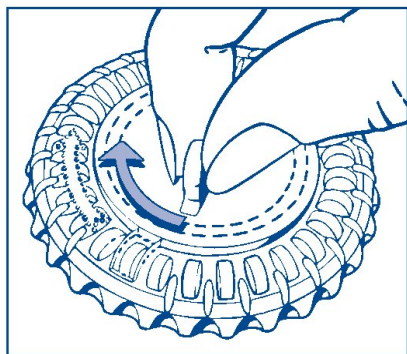
**Dose habituelle**

Prenez 1 comprimé une fois par jour. Essayez de prendre Activelle® à la même heure tous les jours. Quand vous aurez pris les 28 comprimés du disque-calendrier, continuez le traitement sans interruption avec un nouveau disque.

**Comment utiliser le disque**

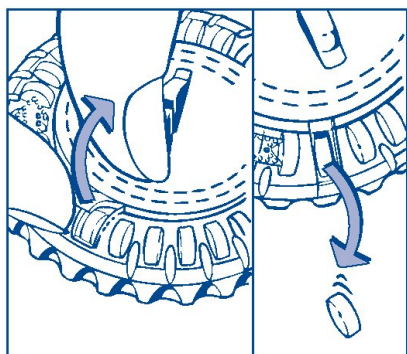
Activelle® est offert sous forme de disque-calendrier de 28 comprimés blancs. Suivez les étapes suivantes pour l'utiliser :

Le premier comprimé à prendre est situé sous l'ouverture scellée du rebord extérieur transparent du disque-calendrier.



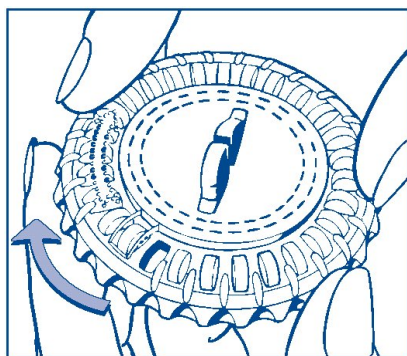
**1. Positionner l'indicateur du jour**

Faites tourner le disque intérieur pour positionner le jour de la semaine face à la petite languette de plastique.



## 2. Comment prendre le premier comprimé

Brisez la languette de plastique et faites sortir le premier comprimé.



## 3. Tous les jours

Il suffit de faire tourner d'un cran le cadran transparent dans le sens des aiguilles d'une montre, comme l'indique la flèche. Faites sortir le prochain comprimé.

**On peut faire tourner le cadran transparent seulement après avoir retiré le comprimé situé dans l'ouverture.**

### Surdose

En général, les doses excessives d'œstrogènes et de progestatif risquent de provoquer des nausées, des malaises aux seins, des vomissements, un ballonnement, un saignement vaginal, une humeur déprimée, de la fatigue, l'acné ou la croissance de poils sur le corps ou le visage.

Si vous pensez avoir pris trop d'Activelle<sup>®</sup>, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre un comprimé, vous devez le prendre dès que possible dans les 12 heures qui suivent. Après 12 heures, le comprimé doit être jeté et la prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser le comprimé oublié. Oublier une dose peut augmenter la probabilité d'avoir des saignements ou des saignotements.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants peuvent apparaître durant votre traitement par Activelle® :

- Maux de tête
- Saignements vaginaux irréguliers ou saignements pendant les 3 à 6 premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou commencent après les 6 premiers mois, consultez votre médecin dès que possible.
- Changement de la quantité de sécrétions cervicales
- Démangeaisons vaginales et génitales
- Douleur, sensibilité, enflure ou grossissement des seins
- Bouffées de chaleur
- Ballonnement
- Fibrome utérin (tumeur bénigne)
- Douleur au dos ou au cou
- Spasmes musculaires involontaires
- Crampes dans les jambes
- Brûlures d'estomac
- Gain ou perte de poids
- Perte de cheveux ou pilosité anormale
- Acné
- Taches sur la peau, surtout au niveau du visage et du cou, appelées parfois « masque de grossesse » (chloasma)
- Taches rouges ou violettes sur la peau ou des muqueuses (purpura vasculaire)
- Nodules cutanés douloureux, rougeâtres (érythème noueux)

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		✓	
<b>Œdème</b> : Enflure des bras et des jambes	✓		
<b>Dépression</b> : Humeur triste persistante			✓
Infection génitale à levures ou inflammation vaginale	✓		
<b>Épaississement de l'endomètre</b> (revêtement de l'utérus), qui peut se manifester des façons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignements vaginaux anormaux</li> <li>• Pertes vaginales</li> <li>• Cellules anormales décelées lors d'un frottis cervical</li> </ul>		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : Urticaire, démangeaisons, enflure, tension artérielle basse (peau pâle et froide, battements rapides du cœur), sueurs			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Érythème multiforme</b> : Éruption cutanée accompagnée de rougeurs ou de plaies en forme de cibles			✓
<b>Saignements vaginaux inattendus</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• qui durent plus de 6 mois après le début du traitement par Activelle® <i>ou</i></li> <li>• qui commencent plus de 6 mois après le début du traitement par Activelle® <i>ou</i></li> <li>• qui continuent après que vous avez cessé de prendre Activelle®</li> </ul>		✓	
Masse palpable au sein		✓	
<b>Crise cardiaque</b> : Douleur constrictive ou lourdeur à la poitrine			✓
<b>Caillot de sang dans la jambe</b> (thrombose veineuse profonde) : Enflure des jambes ou douleur aux jambes			✓
<b>Caillot de sang dans les poumons</b> (embolie pulmonaire) : Douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain ou difficulté à respirer			✓
<b>Caillot de sang dans l'œil</b> : Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
<b>Accident vasculaire cérébral</b> : Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de la parole, affaiblissement ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
<b>Ictère</b> : Jaunissement de la peau ou des yeux			✓
<b>Inflammation d'une veine</b> (thrombophlébite superficielle) : Douleur ou rougeur dans la région d'une veine ou enflure d'une veine			✓
Augmentation de la tension artérielle ou aggravation de l'hypertension		✓	
Calculs biliaires ou trouble de la vésicule biliaire	✓		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Migraine		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu pendant le traitement par Activelle<sup>®</sup>, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale : Programme Canada Vigilance

Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**COMMENT CONSERVER CE PRODUIT**

Gardez Activelle<sup>®</sup> et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Conservez Activelle<sup>®</sup> à la température ambiante (15-25 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Placez-le dans un endroit sec et protégez-le de la lumière en laissant le disque-calendrier dans sa boîte.

Ne gardez aucun médicament près de l'aire de cuisson de votre cuisine, près de la douche ou dans le coffre à gants d'une automobile parce que, à ces endroits, la température peut parfois dépasser une température ambiante normale. Ne gardez pas le disque-calendrier dans le réfrigérateur.

Ne prenez pas Activelle<sup>®</sup> après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette du disque-calendrier et sur la boîte.

**PLUS D'INFORMATION**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.novonordisk.ca> ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc., au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

Activelle® est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© Novo Nordisk Canada Inc. 2016

Dernière révision : 15 juin 2016