

MONOGRAPHIE

Pr **Activelle[®] LD**

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

Comprimés pelliculés

Norme interne

Œstrogènes/progestatif

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

Date de révision :
21 juin 2016

Numéro de contrôle : 193505

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
MICROBIOLOGIE.....	31
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	37

Pr **Activelle**[®] **LD**

0,5 mg d'estradiol et 0,1 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 0,5 mg d'estradiol (sous forme de semihydrate d'estradiol) et 0,1 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[®] **LD** (estradiol et acétate de noréthindrone) est indiqué pour :

- Le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères, dus à une carence en œstrogènes associée à une ménopause naturelle ou chirurgicale.

Activelle[®] **LD** 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 inexplicable
- 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
- Porphyrurie
- 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 ans¹⁻³.

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 placebo¹.

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 placebo².

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.

Carcinogenèse 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 :

- 8 cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo)¹.

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 suite³.

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 placebo².

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])¹. 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, menée à double insu avec répartition aléatoire, 1 176 femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 44 ans et plus, sans signe d'anomalie de l'endomètre ont reçu durant une période de 12 mois un traitement d'association continu par 1 mg d'E2 et l'une de trois doses d'acétate de noréthindrone (NETA; 0,1 mg, 0,25 mg; 0,5 mg). À la fin des 12 mois de l'étude, les trois doses étaient associées à des incidences similaires d'hyperplasie endométriale. Les 988 biopsies de l'endomètre pratiquées ont en outre confirmé que ces doses s'étaient révélées nettement efficaces pour réduire l'incidence d'hyperplasie endométriale comparativement à l'E2 seul ($p < 0,001$).

Une autre étude a comparé l'épaisseur de l'endomètre de patientes traitées par Activelle® LD (0,5 mg d'E2/0,1 mg de NETA; n = 185) à celle de patientes ayant reçu une formule contenant 0,5 mg d'E2/0,25 mg de NETA (n = 173) ou un placebo (n = 177). Après 24 semaines de traitement, le changement moyen de l'épaisseur de l'endomètre, évaluée par échographie transvaginale, ne présentait aucune différence d'un groupe à l'autre.

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^{1,4,5}. 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^{1,2}.

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 :

- 8 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes traitées par association œstroprogestative contre 21 femmes recevant le placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathies (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo)¹.

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 coronaropathies².

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 subséquentes⁴.

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 coronaropathies⁵.

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.

Oreilles, nez et gorge

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

Système endocrinien et métabolisme

Autres affections

Activelle® LD 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 les comprimés Activelle® LD. 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.

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 pulmonaire¹.

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 pulmonaire².

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/m²) 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, comme une chirurgie abdominale ou orthopédique aux membres inférieurs, ou durant une période d'immobilisation prolongée. Le traitement ne doit pas être repris tant que la femme n'a pas entièrement recouvré sa mobilité.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Cholécystopathie

Un risque de deux à quatre fois plus élevé de cholécystopathie 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[®] LD 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^{6,7}.

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 équins (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)⁶.

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 significative⁷.

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 an⁷.

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® LD est contre-indiqué durant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant un traitement par Activelle® LD en comprimés, 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® LD ne doit pas être administré durant l'allaitement.

Pédiatrie : Les comprimés Activelle® LD ne sont pas indiqués chez 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® LD, 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 l'association œstroprogestative 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, microrragie, 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

Cholécystopathie, altération asymptotique 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 3 à 6 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 de l'essai pivot sur Activelle® LD à une fréquence $\geq 1\%$ sont énumérés dans le tableau 1 ci-dessous. L'essai a permis d'évaluer Activelle® LD durant une période de traitement de six mois.

Tableau 1 : Effets indésirables apparus pendant le traitement par Activelle® LD, à une fréquence $\geq 1\%$, ayant un lien possible ou probable

	Activelle® LD (n = 194)	Placebo (n = 200)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	3 %	2 %
Dyspepsie	2 %	_*
Ballonnement abdominal	1 %	_*
Douleur abdominale	1 %	2 %
Diarrhée	1 %	_*
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs		
Douleur au dos	1 %	_*
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	11 %	8 %
Étourdissements	1 %	_*
Troubles vasculaires		
Hémorragie vaginale	25 %	12 %
Bouffées vasomotrices	2 %	3 %
Troubles génito-urinaires		
Épaississement de l'endomètre	9 %	4 %
Léiomyome utérin	3 %	2 %
Kyste ovarien	2 %	_*
Pertes vaginales	1 %	_*
Douleur mammaire	1 %	_*
Mycose vulvo-vaginale	1 %	_*
Polype utérin	1 %	_*

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

Les effets indésirables signalés le plus souvent dans les essais cliniques sur Activelle® LD étaient l'hémorragie vaginale (toute libération de sang provenant de l'utérus), l'épaississement de l'endomètre (mesure de la double couche ≥ 5 mm) et les maux de tête. La majorité des effets indésirables sont survenus à une fréquence similaire dans les groupes de traitement et étaient d'une sévérité légère ou modérée. Comme prévu, l'incidence de saignements vaginaux a été plus élevée dans les groupes de traitement d'association continu par Activelle® LD (25 %) que dans le groupe placebo (12 %).

Aucun effet thromboembolique n'a été signalé dans les groupes de traitement. Des symptômes mammaires importants sur le plan clinique (malaise, douleur ou sensibilité au niveau des seins) ont été signalés par < 2 % des sujets traités par Activelle® LD, une incidence comparable à celle du groupe placebo.

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

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale haute; constipation; gêne épigastrique; gastrite; malaise gastrique

Troubles généraux et réactions au site d'administration : Malaise, douleur sus-pubienne

Troubles des tissus musculosquelettiques, conjonctifs et osseux : Raideur musculosquelettique; douleur au cou; douleur aux extrémités

Troubles du système nerveux : Migraine; troubles d'attention; déficience mentale; impatience musculaire; incontinence d'effort

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Sensibilité mammaire; malaise mammaire; sécheresse vulvo-vaginale; kyste cervical

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit génital; acné; irritation cutanée

Troubles cardiaques : Gêne thoracique; douleur thoracique

Troubles vasculaires : Hypertension; varices

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Épistaxis

Troubles rénaux et urinaires : Rétention aqueuse; rétention urinaire

Infections et infestations : Salpingite; candidose vaginale

Autres troubles : Hémorragie après l'administration; épreuve fonctionnelle hépatique anormale

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Dans les essais cliniques sur Activelle® LD, 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

Les effets indésirables présentés ci-dessous ont été signalés par des femmes prenant Activelle® LD ou une préparation plus forte d'estradiol et d'acétate de noréthindrone (Activelle® à 1 mg/0,5 mg). Ils ont été signalés spontanément et sont considérés dans l'ensemble comme étant possiblement liés au traitement.

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 les symptômes indésirables persistent, il faut réévaluer la pertinence de prescrire le THS.

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

Classe de médicaments	Effet	Commentaire clinique
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

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 :

- 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 (T₄) mesuré sur colonne ou par radio-immunodosage; diminution du transfert de la T₃ reflétant l'élévation de la TBG; concentration inchangée de T₄ 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 THS 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[®] LD est un traitement hormonal substitutif (THS) d'association continu à faible dose 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[®] LD 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 menstruation.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Un comprimé Activelle[®] LD (0,5 mg d'estradiol et 0,1 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 traiter une surdose présumée, 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 E₂, 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'E₂ 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 substitutive 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 substitutive dont l'utérus est intact.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Paremètres pharmacocinétiques après l'administration de deux comprimés Activelle® LD à des femmes ménopausées en bonne santé

	2 x Activelle® LD (n = 24) Moyenne ^a (CV en %) ^b
Estradiol^c (E₂)	
SSC _{0-t} (pg/mL*h)	697,3 (53)
C _{max} (pg/mL)	26,5 (37)
t _{max} (h) : médiane (extrêmes)	6,5 (0,5-16,0)
t _{1/2} (h) ^d	14,5 ^e (27)
Estrone^c (E₁)	
SSC _{0-t} (pg/mL*h)	4469,1 (48)
C _{max} (pg/mL)	195,5 (37)
t _{max} (h) : médiane (extrêmes)	6,0 (1,0-9,0)
t _{1/2} (h) ^d	10,7 (44) ^f
Noréthindrone (NET)	
SSC _{0-t} (pg/mL*h)	8407,2 (43)
C _{max} (pg/mL)	2375,4 (41)
t _{max} (h) : médiane (extrêmes)	0,8 (0,7-1,3)
t _{1/2} (h)	11,4 (36) ^g

SSC = surface sous la courbe, 0 – dernier échantillon quantifiable

C_{max} = concentration plasmatique maximale

t_{max} = délai avant la concentration plasmatique maximale

t_{1/2} = demi-vie

^amoyenne géométrique; ^bcoefficient de variation (en %) de la moyenne géométrique; ^cdonnées initiales non ajustées; ^ddonnées initiales ajustées; ^en = 16; ^fn = 13; ^gn = 21

Absorption et distribution

Après l'administration orale de comprimés Activelle® LD, l'estradiol sous forme micronisée est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La demi-vie de l'estradiol est d'environ 15 heures. Il circule lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (37 %) et à l'albumine (61 %), à peine 1 à 2 % demeurant non lié.

Après l'administration orale d'un comprimé Activelle® LD, l'acétate de noréthindrone est rapidement absorbé et transformé en noréthindrone (NET). La demi-vie d'élimination terminale du NET est d'environ 9 à 11 heures. Le NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).

Métabolisme et élimination

Après une rapide absorption par le tractus gastro-intestinal, l'estradiol est soumis à un métabolisme de premier passage dans le foie et d'autres organes entériques, et atteint une concentration plasmatique maximale d'environ 24 pg/mL (CV de 38 %) (après l'administration de deux comprimés Activelle® LD) en 5 à 8 heures.

L'estradiol est métabolisé en majeure partie dans le foie et les intestins, mais également dans des organes cibles, en métabolites moins actifs ou inactifs, dont l'œstrone, les catécholœstrogènes et

plusieurs sulfates et glucuronoconjugués d'œstrogène. Les œstrogènes sont éliminés avec la bile, hydrolysés et réabsorbés (cycle entérohépatique), puis excrétés principalement dans l'urine, sous une forme biologiquement inactive.

Après son absorption, la noréthindrone est soumise à un métabolisme de premier passage dans le foie et d'autres organes entériques, et atteint une concentration plasmatique maximale d'environ 2,4 pg/mL (CV de 41 %) (après l'administration de deux comprimés Activelle® LD) en 0,5 à 1,5 heure. Les métabolites les plus importants de la noréthindrone sont les isomères de la 5 α -dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont excrétés principalement dans l'urine sous forme de sulfoconjugués ou de glucuronoconjugués.

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

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Les comprimés Activelle® LD ne sont pas indiqués chez 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 : Les comprimés Activelle® LD ne sont pas indiqués chez 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® LD sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés; l'inscription NOVO 291 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 0,5 mg d'estradiol (sous forme de semihydrate) et 0,1 mg d'acétate de noréthindrone.

Ingrédients non médicinaux

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

Pellicule : hypromellose, triacétine, talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique : Estradiol

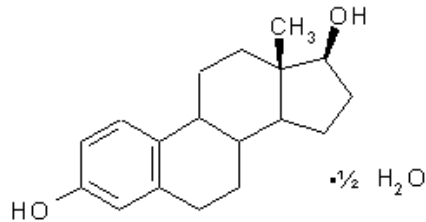
Dénomination commune : Estradiol USP

Nom chimique : Estra-1, 3, 5 (10)-triène-3,17 β -diol

Formule moléculaire : C₁₈H₂₄O₂

Masse moléculaire : 272,39

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

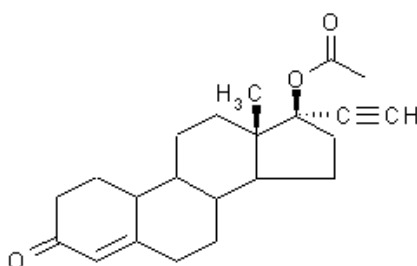
Nom chimique :

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

Formule moléculaire : C₂₂H₂₈O₃

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 cétoné 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_{oc} = 3,67

ESSAIS CLINIQUES

Activelle[®] LD est un traitement hormonal substitutif (THS) d'association continu à faible dose destiné aux femmes ménopausées. Il a été conçu de manière à utiliser l'association estradiol (E2) et acétate de noréthindrone (NETA) à la dose efficace minimale pour soulager les symptômes vasomoteurs et protéger l'endomètre. Activelle[®] LD contient 0,5 mg d'estradiol (E2) et 0,1 mg d'acétate de noréthindrone (NETA).

Étude d'efficacité et d'innocuité

Effets sur les symptômes ménopausiques

Données démographiques et plan de l'essai

Un essai pivot, ALD-1537, visait à déterminer la dose optimale de NETA (0,1 mg ou 0,25 mg) à utiliser en association avec 0,5 mg d'E2. D'une durée de six mois, cet essai clinique contrôlé par placebo a été mené à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire; il comprenait une période de sélection de deux à trois semaines permettant d'évaluer les symptômes ménopausiques initiaux, suivie d'une période de traitement de 24 semaines. La population de l'essai était composée de femmes ménopausées dont l'utérus était intact, d'un âge cible variant entre 46 et 65 ans, qui éprouvaient un minimum de sept bouffées vasomotrices modérées ou sévères par jour, ou 50 par semaine. Au total, 575 femmes ménopausées en bonne santé ont été réparties aléatoirement pour recevoir Activelle[®] LD ou un placebo : 194 ont reçu Activelle[®] LD; 182, l'association 0,5 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA; 201, un placebo. L'âge moyen des sujets était de 55,5 ans (variant de 44 à 65 ans).

Les données à l'appui du choix des doses d'E2 et de NETA qui sont utilisées dans Activelle[®] LD provenaient d'essais cliniques.

Tableau 4 : Population à l'étude et distribution des sujets : étude des effets sur les symptômes vasomoteurs

Étude	ALD-1537
Nombre de sujets répartis aléatoirement	577
Données démographiques	
Âge (années)	
moyen	55,5
(extrêmes)	(44-65)
Race	
Blanche (%)	95
Noire (%)	0
Asiatique/insulaire du Pacifique	1
Non disponible (%)	4
Autre (%)	0
Principaux critères d'inclusion	
Mois écoulés depuis l'aménorrhée spontanée	I : 12 mois ou plus II : 6 mois ou plus III : inconnu
FSH (mUI/mL)	I : non précisé II et III : > 40
E2 (pg/mL)	I : non précisé II et III : < 25
Utérus intact	Oui
Épaisseur de l'endomètre (mm)	< 5,0
Nombre minimum de bouffées vasomotrices modérées ou sévères	
par jour	7
par semaine	50
Distribution	
Nombre (%) de patientes	
traitées	575 (99 %)
ayant terminé l'étude	508 (88 %)
ayant abandonné	67 (12 %)
Raisons de l'abandon (n, %)	
Effet indésirable	31 (5 %)
Traitement inefficace	21 (4 %)
Non-observance du protocole	8 (1 %)
Autre raison	9 (2 %)

Résultats de l'étude : Effets sur les symptômes ménopausiques

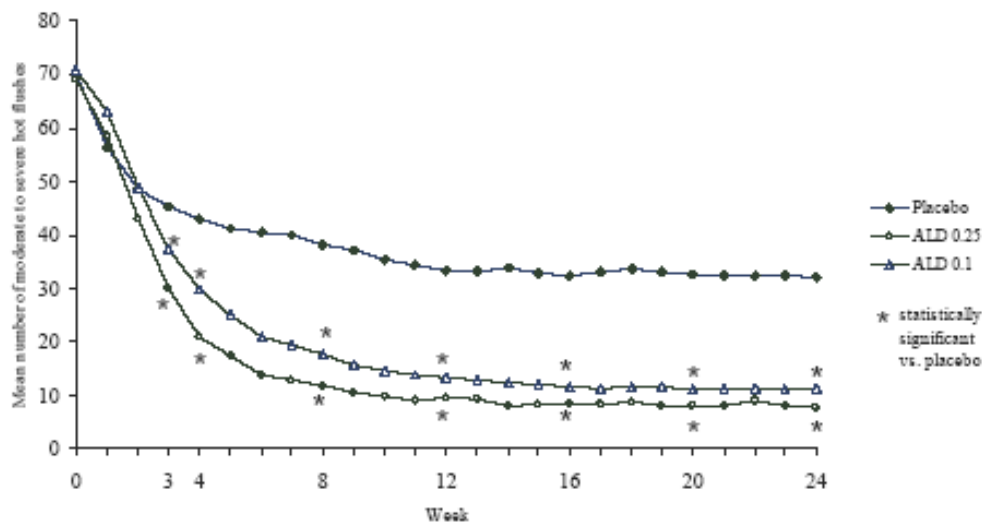
Résultats de l'étude

Dans l'essai pivot sur Activelle® LD, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le changement moyen du nombre hebdomadaire de bouffées vasomotrices modérées ou sévères entre le départ et la semaine 8, et le changement moyen de leur score de sévérité par rapport au départ. Le score de sévérité était calculé selon la formule suivante : $SS1 = (2 \times \text{nombre de bouffées vasomotrices modérées} + 3 \times \text{nombre de bouffées vasomotrices sévères}) / (\text{nombre de}$

bouffées vasomotrices modérées + nombre de bouffées vasomotrices sévères).

Comparativement au groupe placebo, une nette diminution du nombre de bouffées vasomotrices a été observée dans les groupes Activelle[®] LD dès la semaine 3 de traitement (figure 1). Entre les semaines 3 et 24, les changements du nombre hebdomadaire de bouffées vasomotrices modérées ou sévères par rapport au départ observés dans les groupes Activelle[®] LD et association 0,5 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA étaient nettement différents de ceux observés dans le groupe placebo ($p \leq 0,001$), sans toutefois que ces changements soient significativement différents entre les deux groupes de traitement actif.

Figure 1 : Nombre hebdomadaire moyen de bouffées vasomotrices modérées ou sévères (étude ALD-1537, population en intention de traiter)



* L'utilisation d'ALD 0,25 n'est pas approuvée au Canada.

** ALD 0,1 = Activelle[®] LD

À la semaine 8 de traitement, le groupe Activelle[®] LD connaissait une baisse du score de sévérité des bouffées vasomotrices modérées ou sévères, avec un changement moyen de -9,1, tandis qu'à la même période, on observait une diminution moins prononcée et plus progressive dans le groupe placebo, où le changement moyen était de -3,4.

De la semaine 3 à la semaine 24, la baisse du score de sévérité des bouffées vasomotrices était statistiquement significative quand on comparait le groupe Activelle[®] LD au groupe placebo ($p = 0,001$).

Les différences entre traitements étaient respectivement de -1,3 (IC : -2,1; -0,7) à la semaine 4, de -5,1 (IC : -7,1; -3,4) à la semaine 8 et de -6,1 (IC : -8,6; -4,2) à la semaine 12 en faveur d'Activelle[®] LD par rapport au placebo.

Un score pondéré hebdomadaire des bouffées vasomotrices, c'est-à-dire un critère composite combinant le nombre hebdomadaire de bouffées vasomotrices et la sévérité de chacune d'elles, a également été déterminé. Le score pondéré hebdomadaire des bouffées vasomotrices a été

calculé en multipliant le nombre de bouffées vasomotrices légères par un, le nombre de bouffées vasomotrices modérées par deux et le nombre de bouffées vasomotrices sévères par trois, et en additionnant ces nombres sur une base hebdomadaire.

Le score pondéré hebdomadaire des bouffées vasomotrices (SPHBV) a diminué durant le traitement par Activelle® LD, le score moyen dans le groupe Activelle® LD étant passé de 185,8 à 48,2 à la semaine 8. Dans le groupe placebo, on a observé une diminution légère et plus progressive du SPHBV, le score moyen étant passé de 183,5 à 101,1 à la semaine 8. Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été observée entre les traitements à tous les points dans le temps lors des comparaisons entre Activelle® LD et le placebo.

Cette étude comportait d'autres critères d'évaluation de l'efficacité : analyse du taux de réponse, échelle climatérique de Greene, score des symptômes urogénitaux. Les répondeuses étaient définies comme les sujets ayant obtenu au moins 90 % d'amélioration du SPHBV par rapport au départ. Dans l'essai pivot ALD, l'analyse du taux de réponse a montré un effet statistiquement significatif du traitement aux semaines 4, 8, 12 et 24 (tous, $p = 0,001$; tableau 5).

Tableau 5 : Taux de réponse (essai pivot ALD : population en intention de traiter)

Semaine	ALD 0,1		Placebo	
	% de répondeuses	IC	% de répondeuses	IC
4	21*	15, 27	10	5, 14
8	44*	37, 51	13	8, 17
12	56*	49, 63	20	14, 25
24	66*	59, 73	23	17, 28

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p = 0,001$)

Une évaluation selon l'échelle climatérique de Greene a été réalisée aux visites 2 à 6. Cette échelle est composée de 21 symptômes répartis en trois groupes (facteurs psychologiques, facteurs somatiques, facteurs vasomoteurs), et d'une question distincte sur l'intérêt sexuel. Le score total moyen selon l'échelle climatérique de Greene a diminué durant le traitement, la valeur moyenne du groupe Activelle® LD étant passée de 18,0 à 8,0 pendant les 8 premières semaines. La diminution du score était plus modeste dans le groupe placebo, le score étant passé de 17,7 à 12,2. Une différence statistiquement significative ($p = 0,001$) a été observée entre les traitements à tous les points dans le temps lors des comparaisons entre Activelle® LD et le placebo.

La majorité des participantes à l'essai pivot ALD ressentait des symptômes urogénitaux légers au départ, ce qui a fait en sorte que le score moyen de ces symptômes était inférieur à 1 à la semaine 0 dans tous les groupes de traitement. Les changements du score des symptômes urogénitaux ne pouvaient pas être statistiquement significatifs.

Un sous-ensemble de 157 femmes de l'essai ALD-1537 a été soumis à des épreuves de laboratoire durant 24 semaines afin de mesurer les paramètres des lipides, de l'hémostase et du métabolisme du glucose. Au cours de l'essai ALD-1537, on a procédé aux évaluations hématologiques et biochimiques habituelles sur des échantillons sanguins prélevés pendant 24 semaines auprès de 575 femmes.

Il ne s'en est dégagé aucun résultat significatif sur le plan clinique.

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'aromatase 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. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):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, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *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, *et al* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-613.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *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. The 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 Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.
8. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Lang E, Gut R. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: Effective menopausal symptom relief. Abstract published in *Climacteric* Vol. 8, Suppl. 2, Oct. 2005, and presented during 11th World Congress of the Menopause, Buenos Aires, October 2005.
9. Sturdee D, Archer DF, Lang E, Gut R. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: Further reduction in unwanted bleeding. Abstract published in *Climacteric* Vol. 8, Suppl. 2, Oct. 2005, and presented during 11th World Congress of the Menopause, Buenos Aires, October 2005.
10. Von Schoultz B, Lundström E, Bygdeson M, Svane G, Azavedo E, Lang E, Gut R. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: Is a neutral effect on the breast possible? Abstract published in *Climacteric* Vol. 8, Suppl. 2, Oct. 2005, and presented during 11th World Congress of the Menopause, Buenos Aires, October 2005.

11. Samsioe G, Schönberg L, Lang E, Gut R. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: Optimising tolerability and safety? Abstract published in *Climacteric* Vol. 8, Suppl. 2, Oct. 2005, and presented during 11th World Congress of the Menopause, Buenos Aires, October 2005.
12. The Canadian Menopause Consensus Conference. *J SOGC* 2002 Update; 23 No. 9, 10, 11, 12; 24, No. 10.
13. The SOGC Statement of the WHI Report on Estrogen and Progestin Use in Postmenopausal Women. *J SOGC* October 2002,
14. 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.
15. 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.
16. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JAE, Rosner B, Speizer 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Bush TL, Whiteman M Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a quantitative review. *Obstet-Gynecol* 2001; 98: 498 - 508.
24. 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.

25. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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 β -estradiol. *Obstet Gynecol* 2000; 96; No. 3: 373 - 379.
37. Smith DC, Prentice R, Thompson DC, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164-67.
38. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293:1167-70.

39. 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
40. 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.
41. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The efficacy of two dosages of continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas* 2002; 41 123 - 131.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Witt RB, Barad DH. Management of endometriosis in women older then 40 years of age. *Obstet Gynecol. Clin N Am.* 1993;20:343-63.
46. Notelowitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce JC. Initial 17 β -estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95, No. 5, Part 1; 726 - 731.
47. 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 β -estradiol and norethindrone acetate. *Menopause*; 9, No. 5, 2002; 335 - 342.
48. Stadberg E, Mattsson L, Uvebrant M. Low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate as continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996;3(2):90-6.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol.* 1994; 83:5-11.
53. Moore B, Paterson m, Sturdee D. Effects of oral hormone replacement therapy on liver function test. *Maturitas* 1987; 9:7-15.

54. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 β -estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23(1):31-9.
55. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Cahrlles P, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Hansen TB, Abrahamsen B, Ebbesen EN, Stilgren L, Jensen LB, Brot C, Hansen B, Tofteng CL, Eiken P, Kolthoff N. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36:181-193.
56. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 β -estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2):479-88.
57. Christiansen C, Riis BJ, Nilav L, Rodero P. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985; 12 October:800-1.
58. 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.
59. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12:171-197.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Schubert W. et al. Inhibition of 17 beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas*, Vol. 20 (2-3), 155-163, 1994.
64. Fingerova H. et al. Does grapefruit juice increase the bioavailability of orally administered sex steroids?. *Ceska Gynekol*, Vol.68(2), 117-121, 2003.
65. Lundstrom E et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast densit. *Climacteric* 2007;10:249-56.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

Pr **Activelle® LD**
0,5 mg d'estradiol et
0,1 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® LD 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® LD. 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® LD soulage ces symptômes dus à la ménopause. Activelle® LD n'est prescrit que lorsque ces symptômes nuisent sérieusement à la vie quotidienne.

L'utilisation d'Activelle® LD 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.

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

La prise d'Activelle® LD 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 3 à 6 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® LD 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® LD :

- 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 soupçonné 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 avez la 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® LD, arrêtez d'en prendre et consultez votre médecin immédiatement.

Ingrédients médicinaux :

Estradiol
Acétate de noréthindrone

Ingrédients non médicinaux :

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

Formes posologiques :

Activelle® LD est disponible en disques-calendriers de 28 comprimés.

Chaque comprimé contient 0,5 mg d'estradiol et 0,1 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 :

- Capitonage 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® LD 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'endométriose ou d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive du revêtement de l'utérus)
- vous avez des antécédents de maladie ou de tumeur du foie, de jaunisse (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 faites de l'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® LD. Vous devrez peut-être cesser de prendre Activelle® LD 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® LD.

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

Activelle® LD 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® LD 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® LD.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par Activelle® LD 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 de votre cycle menstruel (menstruation).

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.

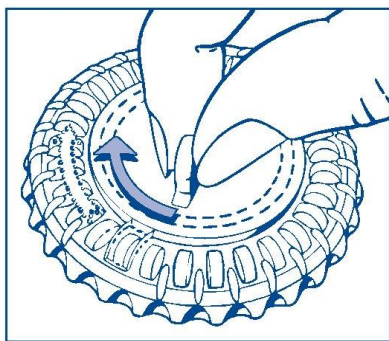
Dose habituelle :

Prenez 1 comprimé une fois par jour. Essayez de prendre Activelle® LD 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

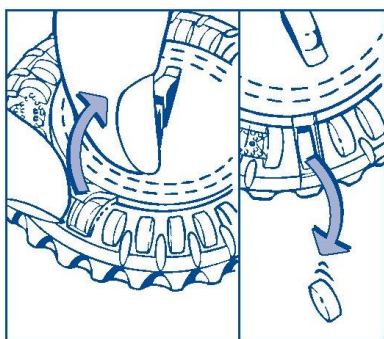
Activelle® LD est offert sous forme de disque-calendrier de 28 comprimés blancs. Suivez les étapes suivantes pour l'utiliser :

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



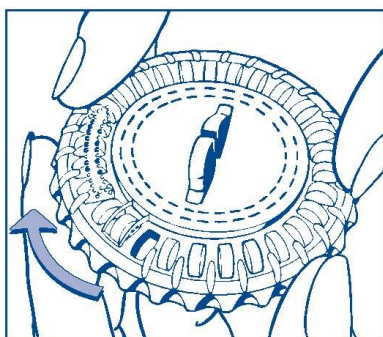
1. Positionner l'indicateur du jour

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® LD, 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® LD :

- Maux de tête
- Saignements vaginaux irréguliers ou saignotements 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
----------------	---	--

	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	immédiatement des soins médicaux
COURANT			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		✓	
Œdème : Enflure des bras et des jambes	✓		
Dépression : Humeur triste persistante			✓
Infection génitale à levures ou inflammation vaginale	✓		
Épaississement de l'endomètre (revêtement de l'utérus), qui peut se manifester des façons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Saignements vaginaux anormaux • Pertes vaginales • Cellules anormales décelées lors d'un frottis cervical 		✓	
PEU COURANT			
Réaction allergique : Urticaire, démangeaisons, enflure, tension artérielle basse (peau pâle et froide, battements rapides du cœur), sueurs			✓
Érythème multiforme : Éruption cutanée accompagnée de rougeurs ou de plaies en forme de cibles			✓
Saignements vaginaux inattendus : <ul style="list-style-type: none"> • qui durent plus de 6 mois après le début du traitement par Activelle® LD ou • qui commencent plus de 6 mois après le début du traitement par Activelle® LD ou • qui continuent après que vous avez cessé de prendre Activelle® LD 		✓	
Masse palpable au sein		✓	
Crise cardiaque : Douleur constrictive ou lourdeur à la poitrine			✓
Caillot de sang dans la jambe (thrombose veineuse profonde) : Enflure des jambes ou douleur aux jambes			✓
Caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) : Douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain ou difficulté à respirer			✓
Caillot de sang dans l'œil : Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Accident vasculaire cérébral : 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			✓

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	
Ictère : Jaunissement de la peau ou des yeux			✓
Inflammation d'une veine (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	✓		
Migraine		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu pendant le traitement par Activelle® LD, 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® LD et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Conservez Activelle® LD 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® LD 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® LD 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 : 21 juin 2016