

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **Activelle®**

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

Comprimés pelliculés

Hormones estrogéniques/progestatif

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476 Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

Numéro de contrôle : 289098

Date de l'autorisation
initiale :
30-03-2004
Date de révision :
17 février 2025

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants et adolescents.....	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
14	ÉTUDES CLINIQUES	26
14.1	Études cliniques par indication.....	26
	Effets sur les symptômes de la ménopause.....	26
	Effets sur l'endomètre	28
	Effets sur les saignements.....	30
	Effets sur les lipides.....	32
	Changements de l'hémostase.....	33
	Métabolisme du glucose	33
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à graves, dus à une carence en estrogènes induite naturellement ou chirurgicalement;
- le traitement de l'atrophie vulvaire ou vaginale associée à la ménopause.

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

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Activelle® n'est pas indiqué chez la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du produit ne sont pas établies auprès des patientes pédiatriques.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patientes présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Néoplasie maligne estrogénodépendante ou progestodépendante, connue, soupçonnée ou passée (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie endométriale
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein
- Saignement génital anormal inexpliqué
- Grossesse confirmée ou soupçonnée
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie)
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique
- Porphyrie
- Migraine accompagnée d'une aura
- Allaitement

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'association estroprogestative (n = 16 608) et de l'estrogénothérapie simple (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes ménopausées de 50 à 79 ans¹⁻³.

Les résultats du volet de cette étude portant sur l'association estroprogestative (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 estrogènes 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'estrogénothérapie 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 estrogènes, associés ou non à des progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits comme traitement de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les estrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée.
- Les estrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pendant **la plus courte période** possible, en regard de l'indication approuvée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Un traitement par Activelle® 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 du saignement de retrait.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

4.5 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.

5 SURDOSE

Symptômes de surdose

De nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'estrogènes et de contraceptifs oraux contenant des estrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'estrogènes 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 surdose

Le traitement doit être symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé 1 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate d'estradiol) et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone	Copovidone, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, talc et triacétine

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

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

Les résultats de l'étude WHI révèlent en outre que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes traitées par association *estroprogestative* 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 l'association *estroprogestative* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite³.

Dans le volet de l'étude WHI évaluant l'*estrogénothérapie* 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 estrogènes conjugués équins et celles traitées par placebo².

Il est recommandé de ne pas prescrire d'estrogènes, associés ou non à des progestatifs, aux femmes qui souffrent, ou ont déjà souffert, d'un cancer du sein (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il convient de prescrire avec prudence des estrogènes, 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 *estroprogestative* 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 traitement hormonal substitutif doivent être examinés avec soin et discutés à fond avec les patientes. 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 *estroprogestative* (selon les résultats de l'étude 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 estrogènes 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 estrogènes 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 estroprogestative* (rapport des risques instantanés de 0,83 [IC ajusté à 95 %, 0,29 à 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, prospective, à double insu, de 12 mois, 1 176 femmes ménopausées (âgées de 44 à 82 ans) ont été réparties de manière aléatoire entre quatre groupes de traitement : 1 mg d'estradiol (E2) seul (n = 296), 1 mg d'E2 + 0,1 mg de NETA (n = 294), 1 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA (n = 291) et Activelle® à 1,0 mg/0,5 mg (n = 295). À la fin de l'étude, on disposait des résultats d'une biopsie de l'endomètre pour 988 sujets, et l'incidence d'hyperplasie endométriale était de 0,4 % avec Activelle® (un cas d'hyperplasie simple sans atypie) et de 14,6 % pour 1 mg d'estradiol seul.

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

Cancer de l'ovaire

Certaines études épidémiologiques récentes ont révélé que le recours à un traitement hormonal substitutif (*estrogénothérapie simple* ou *association estroprogestative*), en particulier pendant 5 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'étude *Women's Health Initiative* (WHI) indiquent que l'*association estroprogestative* comporte un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées^{1,4,5}. Les résultats de l'étude WHI indiquent en outre que l'*estrogénothérapie simple* et l'*association estroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées^{1,2}.

Résultats de l'étude WHI

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

- 8 cas de plus d'AVC (29 femmes traitées par THS d'association contre 21 femmes recevant le placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathie (37 femmes traitées par THS d'association contre 30 femmes recevant le placebo).

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

- 12 cas de plus d'AVC (44 femmes traitées par *estrogénothérapie simple* contre 32 recevant le placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronaropathie².

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), une étude clinique à répartition aléatoire contrôlée par placebo portant sur la prévention secondaire de la coronaropathie, menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie confirmée (n = 2 763, âge moyen de 66,7 ans), l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Plus précisément, 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. Il y a eu plus d'événements de coronaropathie dans le groupe recevant le traitement hormonal que dans le groupe placebo au cours de l'année 1, mais pas au cours des années suivantes⁴.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2 321 ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant HERS II a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 années. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de coronaropathies⁵.

Tension artérielle

Les femmes qui utilisent un traitement hormonal substitutif présentent parfois une augmentation de la tension artérielle. Elle doit donc être surveillée durant ce type de traitement. L'élévation de la tension artérielle chez les patientes auparavant normotendues ou hypertendues doit être évaluée et peut nécessiter l'arrêt du THS.

Oreille/nez/gorge

Otospongiose

Les estrogènes doivent être prescrits avec prudence chez les patientes atteintes d'otospongiose.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'usage prolongé d'estrogènes, 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 périménopausées et ménopausées. Par conséquent, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent faire l'objet d'un suivi étroit, afin de déceler toute modification dans le métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier des taux sanguins de triglycérides.

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

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le THS. Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant l'estrogénothérapie 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 estrogénothérapie qui présentaient cette affection.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des estrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (voir [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)).

Autres affections

Activelle® 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®. Ces patientes doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Appareil génito-urinaire

Endométriose

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

Léiomyomes utérins

L'administration d'estrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin déjà existant. En cas de croissance, de douleur ou de sensibilité d'un léiomyome utérin, 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. Des saignements vaginaux, comme des métrorragies et des microrragies, jugés anormaux en raison de leur durée, leur irrégularité ou leur abondance, survenant pendant ou après l'arrêt du traitement, devraient nécessiter des mesures diagnostiques appropriées, pouvant inclure une biopsie de l'endomètre, afin d'écarter la possibilité de malignité utérine. La pertinence de l'hormonothérapie doit en outre être réévaluée.

Système sanguin et lymphatique

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'estrogènes, associés ou non à des progestatifs, par les femmes ménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Dans le cadre du volet sur l'*association estroprogestative* de l'étude WHI, sur 10 000 femmes traitées par un THS d'association pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de TEV, dont 8 cas de plus d'embolie pulmonaire¹.

Quant au volet sur l'*estrogénothérapie simple* de l'étude WHI, 7 cas de plus de TEV 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 généralement connus de la TEV, mentionnons des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une TEV 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 TEV 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 TEV. Chez les femmes recevant un THS, une attention particulière doit être accordée à l'adoption de mesures prophylactiques visant à prévenir la TEV 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 et 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'estrogènes, avec ou sans progestatifs, devrait être interrompue au moins 4 à 6 semaines avant une chirurgie majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant une période d'immobilisation prolongée.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Cholécystopathie

Un risque de 2 à 4 fois plus élevé de cholécystopathie nécessitant une chirurgie a été observé chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

Hémangiome du foie

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

Ictère

La prudence est de mise chez les patientes ayant des antécédents de troubles hépatiques et/ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît durant le traitement, celui-ci doit être interrompu et les examens appropriés doivent être effectués.

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées régulièrement chez les patientes chez qui on soupçonne une maladie hépatique. Pour plus de renseignements sur les épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, voir **Surveillance et examens de**

laboratoire.

Troubles hépatiques

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

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Les estrogènes peuvent causer ou exacerber des symptômes de l'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème de Quincke héréditaire.

Lupus érythémateux disséminé

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

Surveillance et examens de laboratoire

Avant d'administrer Activelle®, la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Les seins et les organes pelviens doivent être examinés de manière appropriée et un test de Papanicolaou doit être effectué. 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 des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 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.

L'importance d'un auto-examen régulier des seins doit être discutée avec la patiente.

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui ont 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 ayant 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.

Démence

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

L'étude *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude clinique de l'étude WHI, a été conçue pour évaluer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association estroprogestative* ou *estrogénothérapie 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 l'étude WHIMS évaluant l'*association estroprogestative* (n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu un traitement quotidien composé, soit de 0,625 mg d'estrogènes 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 cas sous THS d'association par rapport à 22 cas sous placebo)⁶.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS sur l'*estrogénothérapie 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 *estrogénothérapie simple* contre 25 par placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative⁷.

La combinaison des données des deux volets de l'étude WHIMS (*association estroprogestative* et *estrogénothérapie simple*), conformément au protocole initial de l'étude WHIMS, menée auprès de 10 000 femmes pendant un an, a révélé :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par l'*association estroprogestative* ou l'*estrogénothérapie simple* contre 23 par placebo)⁷.

Épilepsie

Il convient de porter une attention particulière aux femmes souffrant d'épilepsie, car la prise d'estrogènes (avec ou sans progestatifs) peut causer une exacerbation de cette affection.

Fonction visuelle

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – **Système nerveux.**

Fonction rénale

Rétention aqueuse

Les estrogènes, 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.

Santé reproductive

Voir [7.1 Populations particulières](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Activelle® est contre-indiqué durant la grossesse.

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

Les données sur un nombre limité de grossesses exposées indiquent des effets indésirables de la noréthindrone sur le fœtus. À des doses plus élevées que celles normalement utilisées dans les contraceptifs oraux (CO) et les formulations de THS, la masculinisation des fœtus de sexe féminin a été observée.

À ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques relatives à l'exposition fœtale accidentelle à des associations d'estrogènes et de progestatifs n'indiquent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

7.1.2 Allaitement

Activelle® est contre-indiqué pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'expérience dans le traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) au sujet de la possibilité de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.

Les effets indésirables décrits ci-après ont été associés à d'autres associations d'estrogènes et de progestatifs en général :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Modification des épreuves de coagulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#))

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombose coronaire

Troubles endocriniens

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose

Troubles oculaires

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 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, de la libido

Troubles hépatobiliaires

Cholécystopathie, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestasique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Douleur musculosquelettique, y compris une douleur aux jambes non liée à une maladie thromboembolique (habituellement transitoire, d'une durée de 3 à 6 semaines)

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, irritabilité

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème

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 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 vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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

Tableau 1 – Tous les effets indésirables apparus pendant le traitement par Activelle®, à une fréquence ≥ 1 %, quelle que soit la relation causale

	Activelle® (n = 371)	Placebo (n = 82)
CORPS ENTIER – TROUBLES GÉNÉRAUX		
Douleur au dos	5,7 %	3,7 %

	Activelle® (n = 371)	Placebo (n = 82)
Douleur abdominale	4,0 %	_ ¹
Douleur SAP	3,8 %	4,9 %
Bouffées vasomotrices	3,5 %	4,9 %
Fatigue	2,2 %	1,2 %
Symptômes d'allure grippale	1,6 %	1,2 %
Réaction allergique	1,3 %	_ ¹
Douleur thoracique	1,3 %	1,2 %
Œdème périphérique	1,3 %	_ ¹
Douleur à une jambe	1,1 %	2,4 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉRAUX		
Hypertension	1,9 %	4,9 %
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE		
Maux de tête	15,6 %	11,0 %
Étourdissements	1,1 %	1,2 %
Paresthésie	1,1 %	_ ¹
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF		
Nausées	4,9 %	_ ¹
Flatulences	3,8 %	3,7 %
Diarrhée	3,5 %	1,2 %
Constipation	2,7 %	3,7 %
Douleur abdominale	2,4 %	2,4 %
Dyspepsie	2,4 %	3,7 %
Gastro-entérite	2,2 %	2,4 %
Vomissements	1,1 %	_ ¹
TROUBLES DE L'OUÏE ET DU VESTIBULE		
Troubles de l'oreille SAP	1,1 %	_ ¹
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Gain de poids	1,1 %	3,7 %
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR		
Arthralgie	4,3 %	3,7 %
Fracture d'un os	2,2 %	2,4 %
Myalgie	1,6 %	_ ¹
NÉOPLASMES		
Fibrome utérin	4,9 %	4,9 %
Kyste ovarien	2,7 %	4,9 %
Polype cervical utérin	2,4 %	2,4 %
Néoplasie mammaire bénigne chez une femme	1,3 %	0,0 %
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Insomnie	4,9 %	6,1 %
Dépression	3,8 %	_ ¹
Labilité émotionnelle	1,3 %	_ ¹
Nervosité	1,3 %	1,2 %
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FÉMININ		

	Activelle® (n = 371)	Placebo (n = 82)
Douleur mammaire chez la femme	22,9 %	4,9 %
Saignement postménopausique	6,2 %	1,2 %
Augmentation du volume des seins	3,2 %	- ¹
Trouble mammaire SAP	3,0 %	1,2 %
Douleur abdominale	2,2 %	1,2 %
Frottis cervical positif	2,2 %	- ¹
Leucorrhée	1,6 %	2,4 %
Vaginite	1,1 %	2,4 %
TROUBLES DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE		
Infection SAP	2,2 %	1,2 %
Infection virale	3,8 %	4,9 %
Candidose génitale	3,8 %	- ¹
TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE		
Infection des voies respiratoires supérieures	17,0 %	13,4 %
Sinusite	8,1 %	6,1 %
Bronchite	3,2 %	1,2 %
Rhinite	2,7 %	1,2 %
Pharyngite	1,9 %	2,4 %
Toux	1,3 %	2,4 %
TERMES SECONDAIRES		
Blessure accidentelle	5,9 %	2,4 %
Autres manifestations	5,1 %	2,4 %
Kyste SAP	2,2 %	1,2 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANÉES		
Éruption cutanée	2,2 %	2,4 %
Prurit génital	1,6 %	- ¹
Acné	1,3 %	1,2 %
Prurit	1,1 %	2,4 %
TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE		
Hématurie	1,1 %	1,2 %
Infection des voies urinaires	1,1 %	2,4 %

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

Les événements indésirables signalés le plus souvent dans les études cliniques, peu importe le lien avec Activelle®, étaient la douleur ou la sensibilité mammaire (22,9 %), les infections des voies respiratoires supérieures (17,0 %) et les maux de tête (15,6 %).

Aucun changement marqué de poids corporel moyen n'a été constaté entre le début et la fin des études sur Activelle® (3 ou 12 mois).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles gastro-intestinaux : Ballonnement abdominal

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Rétention aqueuse

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et osseux : Crampes aux jambes

Troubles du système nerveux : Migraine

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Alopécie

Troubles vasculaires : Thrombophlébite superficielle/profonde; embolie pulmonaire

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Aucune des modifications observées en ce qui concerne les données hématologiques et les données biochimiques dans les études cliniques sur Activelle® n'était pertinente sur le plan clinique.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde

Troubles oculaires : troubles visuels

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, vomissements

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

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes dans les jambes

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

Troubles du système nerveux : étourdissements, accident vasculaire cérébral

Autre : perte de poids, élévation de la tension artérielle

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

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

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

Troubles vasculaires : hypertension aggravée

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les estrogènes sont en partie métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), comme l'ont montré les 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'estrogènes.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction n'a été identifiée.

9.4 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'estrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine et éfavirenz)	Diminution des concentrations plasmatiques d'estrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir, télaprévir, nelfinavir)	Diminution des concentrations plasmatiques d'estrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Imidazoles (p. ex. kétoconazole)	Augmentation des concentrations plasmatiques d'estrogènes	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Barbituriques	Induction des enzymes hépatiques, altération possible de l'activité des estrogènes administrés par voie orale	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Anticoagulants	Les estrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Antidiabétiques	Les estrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.
Antihypertenseurs	Les estrogènes peuvent en réduire l'efficacité	Le suivi thérapeutique est recommandé.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

L'administration d'Activelle® avec de la nourriture n'a pas modifié la biodisponibilité de l'E2, mais elle a augmenté de 19 % la SSC₀₋₇₂ de la NET et réduit sa C_{max} de 36 %.

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques d'estrogènes.

9.6 Interactions médicament-plante 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'estrogènes et de progestatifs.

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

- augmentation de la rétention de sulfobromophtaléine;
- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la globuline liant la thyroxine (TBG) provoquant une élévation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T4) mesuré sur colonne ou par radio immunodosage; diminution du transfert de la T3 libre 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 analyses de laboratoire précités ne doivent être considérés comme fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines.

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

L'estradiol, E2, est la principale hormone estrogénique sécrétée par les ovaires humains. Parmi ses nombreux effets, l'E2 est responsable du développement et du maintien du système reproducteur féminin et des caractères sexuels secondaires. Il favorise la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. L'E2 contribue à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures urogénitales, aux changements dans les épiphyses des os longs qui permettent la poussée initiale et la fin de la croissance pubertaire, à la croissance des poils axillaires et pubiens et à 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'E2 est sécrété dans l'organisme par l'aromatase de l'androstènedione en estrone (E1) et, dans une moindre mesure, de la testostérone en estradiol. L'estrone est transformée en estradiol par l'enzyme 17 bêta-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 : Comme les estrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, des estrogènes 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 estrogènes chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie.

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 estrogénique préalable. On a identifié des récepteurs de la progestérone dans tous les tissus contenant des récepteurs d'estrogènes.

Le NETA déclenche la protéosynthèse, en plus de réduire le nombre de récepteurs d'estrogènes et de progestérone, freinant de ce fait une stimulation excessive, par les estrogènes, de la croissance des tissus cibles. La 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase, qui oxyde E2 localement pour le transformer en estrone, un métabolite estrogénique 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 estrogènes. Une fois la transformation de l'endomètre terminée, la muqueuse stimulée par les estrogènes 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 saignements de retrait mensuels.

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacologie des estrogènes

L'estradiol, ou E2, est identique sur les plans chimique et biologique à l'hormone humaine endogène. C'est la principale hormone estrogène 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 graisses.

L'E2 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, aux changements dans les épiphyses des os longs qui permettent la poussée initiale et la fin de la croissance pubertaire, ainsi qu'à la pigmentation des mamelons et des organes génitaux.

L'estrogénothérapie substitutive exerce un rétrocontrôle négatif permettant de réduire les taux circulants élevés d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (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 estrogènes en réduisant les taux des récepteurs des estrogènes, en augmentant le métabolisme local des estrogènes en métabolites moins actifs ou en causant des produits géniques qui atténuent la réponse cellulaire aux estrogènes.

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 estrogénothérapie 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 estrogénothérapie substitutive dont l'utérus est intact.

10.3 Pharmacocinétique

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

Composant ou métabolite	1 mg d'E ₂ + 0,5 mg de NETA Moyenne arithmétique ± É.-T. n = 25
Estradiol-17β (E2)1	
SSC (pg/mL*h)	706 ± 252
C _{max} (pg/mL)	29,7 ± 9,4
t _{max} (h)	6,8 ± 2,9
t _{1/2} (h)	13,2 ± 4,7
Estrone (E1) 1	
SSC (pg/mL*h)	3 741 ± 1 446
C _{max} (pg/mL)	230 ± 89
t _{max} (h)	5,7 ± 1,4
t _{1/2} (h)	12,2 ± 4,6
Noréthindrone (NET)	
SSC (pg/mL*h)	23 681 ± 9 023 (n = 24)
C _{max} (pg/mL)	5 308 ± 1 510
t _{max} (h)	1,0 ± 0,0
t _{1/2} (h)	11,4 ± 2,7

1. Valeur ajustée sur la valeur initiale

Absorption

L'E2 est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Après administration orale, l'E2 est métabolisé dans une grande mesure (effet de premier passage) en sulfate d'estrone. L'E2 circule lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (37 %) et à l'albumine (61 %), à peine 1 à 2 % demeurant non lié. La demi-vie de l'E2 est d'environ 12 à 14 heures après l'administration d'une dose unique. Voir le Tableau 3.

Distribution

Après administration orale, le NETA (acétate de noréthindrone) est rapidement absorbé et transformé en noréthindrone (NET). La demi-vie d'élimination terminale de la NET est d'environ 8 à 11 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).

Métabolisme

L'E2 est métabolisé en majeure partie dans le foie et les intestins, mais également dans des organes cibles. Des processus métaboliques complexes donnent lieu à un état d'équilibre dynamique entre des estrogènes conjugués et des estrogènes non conjugués en circulation qui s'interconvertissent continuellement, notamment entre E1 et E2 de même qu'entre des formes estérifiées et des formes non estérifiées.

Élimination

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

Après l'administration orale d'Activelle®, la concentration plasmatique atteint son maximum en 5 à 8 heures. 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. Le NETA est soumis à un métabolisme de premier passage dans le foie et d'autres organes entériques, et sa concentration plasmatique atteint son maximum en 0,5 à 1,5 heure.

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescentes** : Activelle® n'est pas indiqué pour la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du produit ne sont pas établies auprès des patientes pédiatriques.
- **Personnes âgées** : L'expérience dans le traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. Aucune étude de la pharmacocinétique n'a été menée auprès de personnes âgées.
- **Sexe** : Activelle® n'est pas indiqué dans la population masculine.
- **Polymorphisme génétique** : Aucune information spécifique disponible.

- **Origine ethnique** : Aucune information spécifique disponible.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune information spécifique disponible.
- **Insuffisance rénale** : Aucune information spécifique disponible.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : estradiol-17 β

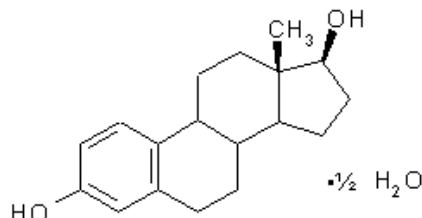
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Estradiol (hémihydrate)
USP/Ph.Eur.

Nom chimique :
hémihydrate

1. Estradiol-17 β $\frac{1}{2}$ H₂O
2. Estra-1, 3, 5 (10)-triène, 3, 17 β -diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₄O₂
281,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

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

Point de fusion : 173 à 179 °C

pKa : 10,71

Coefficient de partage n-octanol/eau : log P_{oe} = 3,30

Substance médicamenteuse : Acétate de noréthindrone

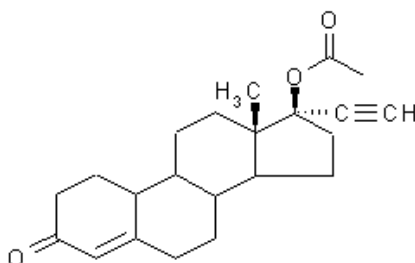
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Acétate de noréthindrone
USP/Ph. Eur.

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 et masse moléculaire : C₂₂H₂₈O₃
340,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche à blanc jaunâtre
Solubilité :	Pratiquement insoluble (définition USP) dans l'eau
Point de fusion :	161 à 162 °C
pKa :	La valeur de pKa calculée la plus élevée pour le NETA protoné dans le groupe cétone conjugué en position 3 est de -5, et la valeur de pKa calculée la plus faible de la molécule neutre est de 19.

Coefficient de partage n-octanol/eau : $\log P_{oe} = 3,67$.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Effets sur les symptômes de la ménopause

Données démographiques et plan de l'étude

Une étude clinique de 12 semaines, KLIM/PD/9/USA, a été réalisée pour évaluer l'efficacité d'Activelle® dans le soulagement des symptômes vasomoteurs modérés à graves.

Comparativement au placebo (N = 34), les effets de l'E2 seul (N = 29) et ceux d'Activelle® (N = 29) étaient manifestes après quelques semaines de traitement. Une réduction significativement plus importante ($p < 0,05$) du nombre et de la gravité des bouffées vasomotrices a été observée avec Activelle® comparativement à 1 mg d'E₂ après 4 semaines de traitement et pendant le reste de l'étude (Figure 1). Par conséquent, l'ajout de 0,5 mg de NETA a amélioré la réduction des symptômes vasomoteurs associés à la dose de 1 mg d'E₂.

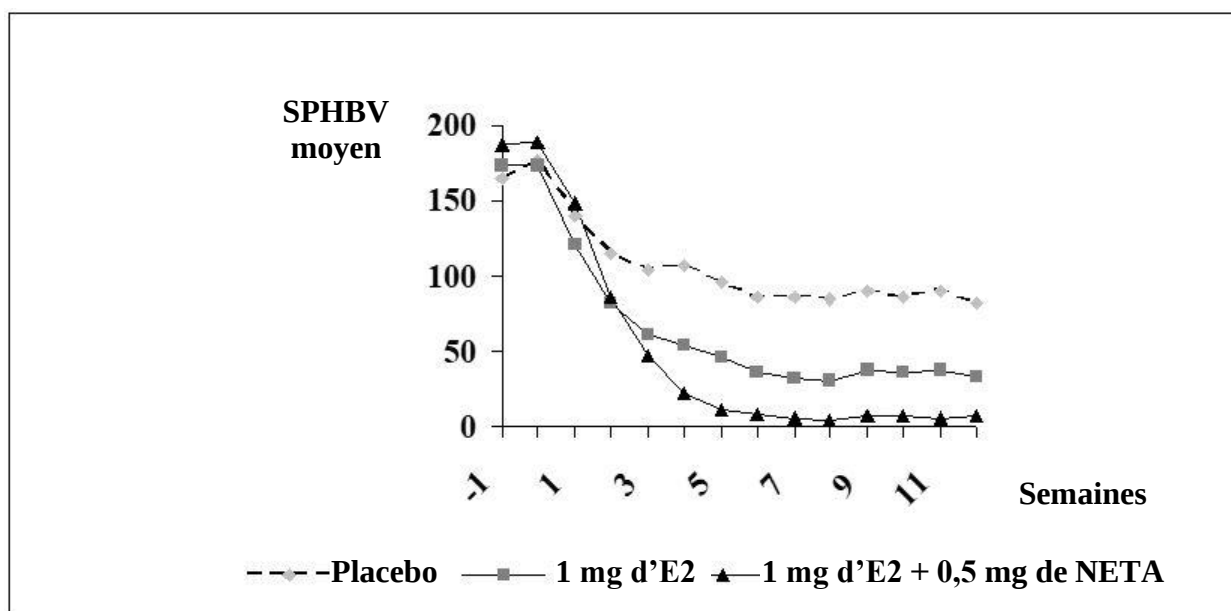


Figure 1 : Effet d'Activelle® sur les symptômes vasomoteurs, d'après un score composite du nombre et de la gravité des bouffées vasomotrices

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

Dans cette étude, Activelle® pouvait produire une réponse adéquate chez 89 % des femmes après 12 semaines de traitement (Figure 2). Plus de femmes ont obtenu un soulagement adéquat avec Activelle® qu'avec 1 mg d'E2.

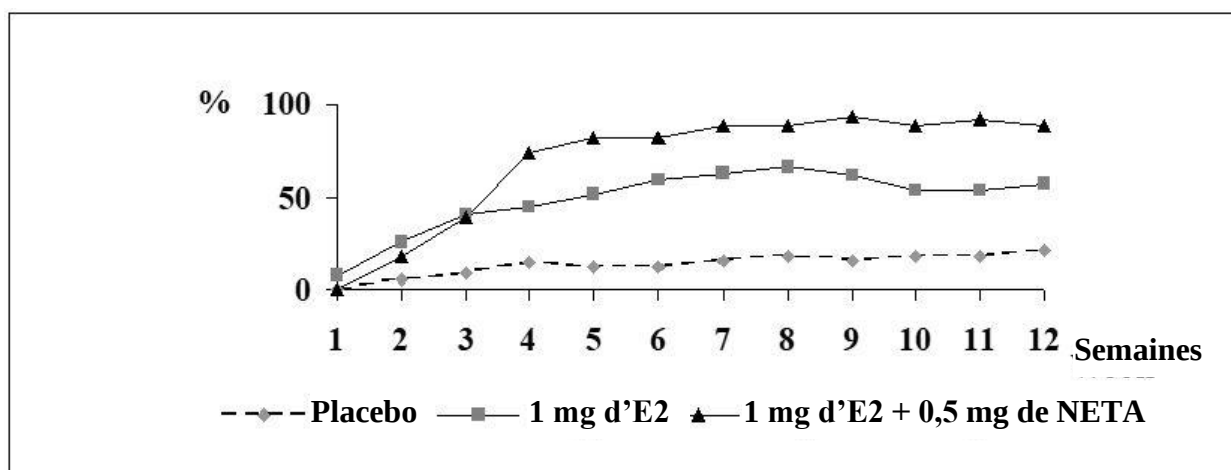


Figure 2 : Pourcentage de femmes présentant une réduction d'au moins 90 % des symptômes vasomoteurs, d'après un score composite du nombre et de la gravité des bouffées vasomotrices

Tout au long des études cliniques, Activelle® a été associé à un taux élevé d'observance du traitement, puisque 95 % des femmes ont poursuivi le traitement dans le cadre des études contrôlées par placebo d'une durée de 3 à 12 mois. Dans les études contrôlées par placebo, le

taux d'abandon en raison d'événements indésirables était similaire dans le groupe recevant Activelle® (2 %) et dans le groupe recevant le placebo (4 %).

L'étude KLIM/PD/9/USA a évalué l'administration de 1 mg d'estradiol seul ou en association avec 0,5 mg de NETA chez 92 femmes ménopausées. Cette étude multicentrique, prospective, contrôlée par placebo, à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, d'une durée de 3 mois, avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par 1 mg d'E2 ou 1 mg d'E2 + 0,5 mg de NETA pour soulager les bouffées vasomotrices, selon l'évaluation des patientes, comparativement au placebo. Les patientes ont été réparties aléatoirement entre les 3 groupes de traitement pour recevoir une dose par jour et ont été évaluées toutes les 4 semaines. Les sujets étaient des femmes ménopausées, généralement en bonne santé, âgées de 40 à 60 ans, dont l'utérus était intact.

L'étude KLIM/PD1/N était une étude multicentrique, à double insu, contrôlée et à répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines précédée d'une période préliminaire de 2 semaines et comprenant 119 patientes. Les sujets étaient des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 45 à 65 ans, qui étaient aménorrhéiques depuis ≥ 3 mois et qui s'étaient plaintes spontanément de sueurs et de bouffées vasomotrices. Elles ont été réparties aléatoirement dans l'un des deux groupes de l'étude : 1 mg d'E2 + 0,25 mg de NETA ou 1 mg d'E2 + 0,5 mg de NETA. Cette étude a permis de comparer les symptômes climatériques observés avec les deux associations d'E2 et de NETA entre elles et par rapport à un placebo.

Résultats de l'étude

Effets sur les symptômes de la ménopause

Les résultats des études cliniques indiquent que l'estrogène contenu dans Activelle® compense la diminution de la production d'estrogènes qui survient chez les femmes pérимénopausées et ménopausées en raison d'une carence estrogénique naturelle ou chirurgicale, et soulage ainsi les symptômes vasomoteurs. Une étude de détermination de la dose d'E2 seul pour soulager les symptômes a permis de conclure que les doses de 1 et de 2 mg d'E2 étaient efficaces et que 1 mg d'E2 était la dose optimale.

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

Effets sur l'endomètre

Une étude pivot, KLIM/PD/7/USA, était conçue pour déterminer la dose efficace la plus faible de NETA (0,1 ou 0,25 mg) à utiliser en association avec 1 mg d'E2 qui réduirait nettement l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre par comparaison avec 1 mg d'E2 seul. Les saignements utérins et les caractéristiques histologiques de l'endomètre ont également été évalués pendant cette étude. Il s'agissait d'une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, de détermination de la dose, de 12 mois, menée auprès de

1 176 femmes ménopausées. Les femmes ont été soumises à une période de sélection de 4 semaines avant le traitement actif de 12 mois. Le traitement consistait en une dose quotidienne unique de 1 mg d'E2, soit seule, soit en association avec 0,1 mg, 0,25 mg ou 0,5 mg de NETA. Les sujets étaient âgés de 44 à 82 ans.

Le progestatif contenu dans Activelle®, l'acétate de noréthindrone (NETA), protège l'endomètre contre les changements prolifératifs causés par les estrogènes. Des études de longue durée sur Activelle® ont permis de documenter le fait que l'administration concomitante de NETA avec l'E2 réduit l'incidence d'hyperplasie endométriale qui est associée à une estrogénothérapie non compensée.

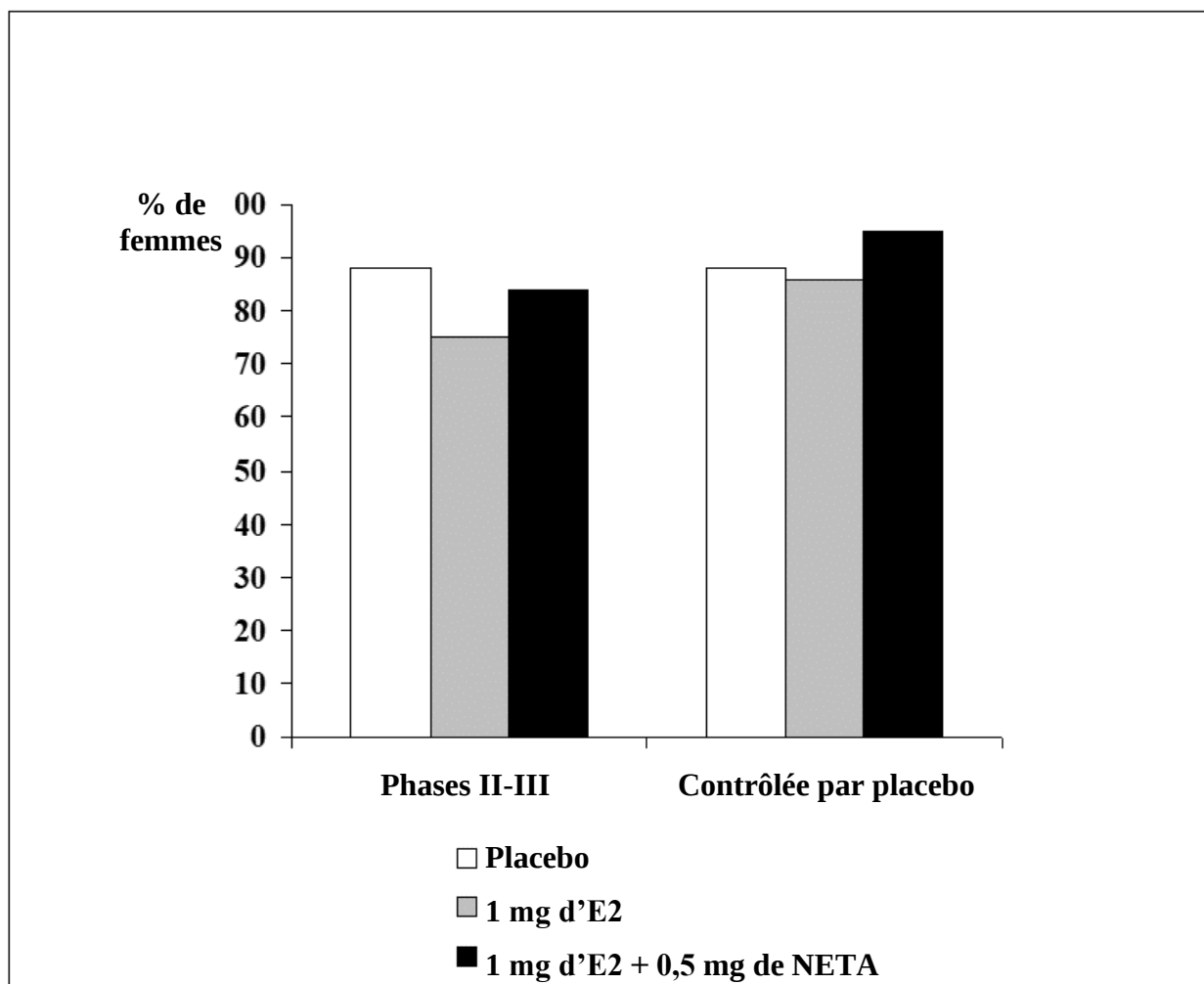


Figure 3 : Taux de participation aux études cliniques jusqu'à la fin. Effets sur l'endomètre

Le tableau qui suit résume l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre constatée après un traitement de longue durée par 1 mg d'E2 non compensé ou par Activelle® dans le cadre d'études cliniques menées chez des femmes ménopausées. L'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre était nettement plus faible chez les femmes traitées par Activelle® que chez celles prenant seulement de l'E2 (1 mg).

Tableau 4 – Incidence de l’hyperplasie de l’endomètre dans une étude de 12 mois

Patientes	Groupes de traitement	
	Activelle®	1 mg d'E2 non compensé
	1 mg d'E2 + 0,5 mg de NETA	
Nombre total de patientes	295	296
Nombre de patientes ayant subi des évaluations histologiques	241	247
N (%) de cas d'hyperplasie	1 (0,4 %) ¹	36 (14,6 %)

1. Hyperplasie simple sans atypie.

Effets sur les saignements

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

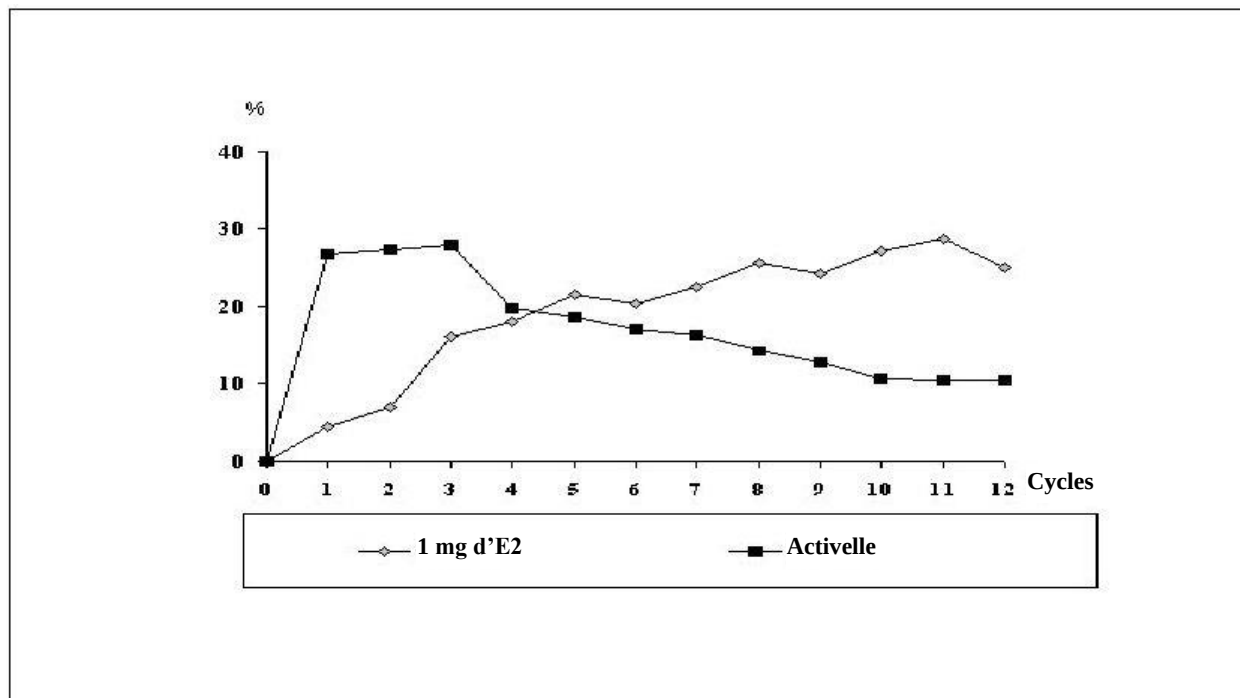


Figure 4 : Incidence des saignements ou des saignotements au cours d'un traitement de 12 mois.

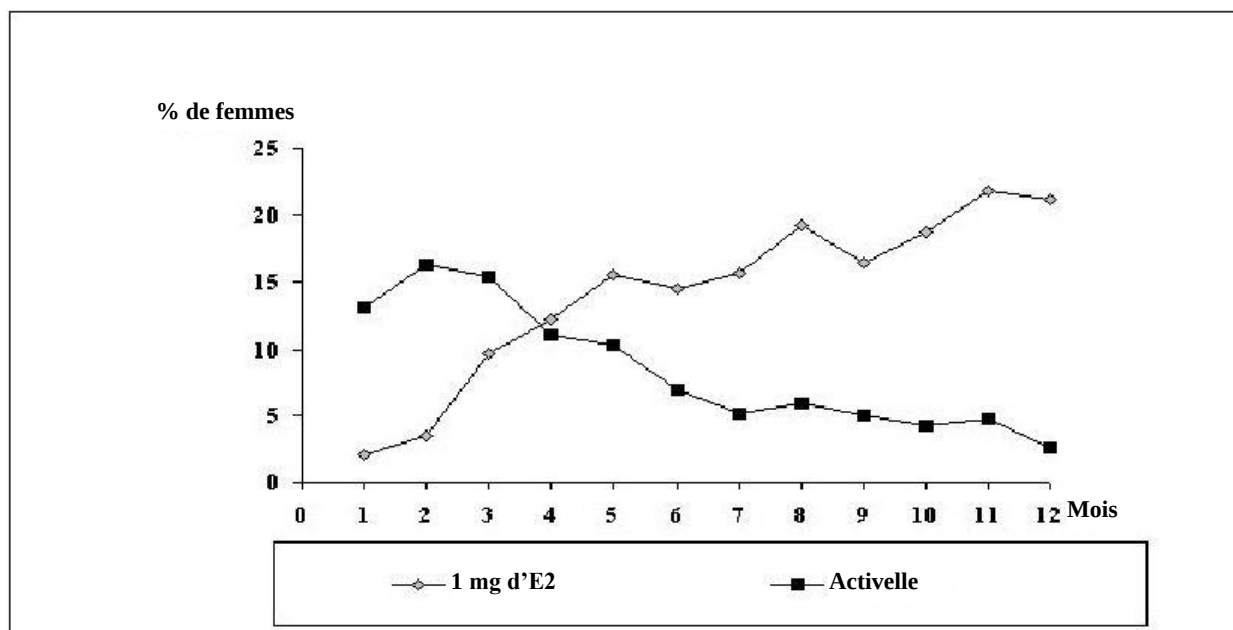
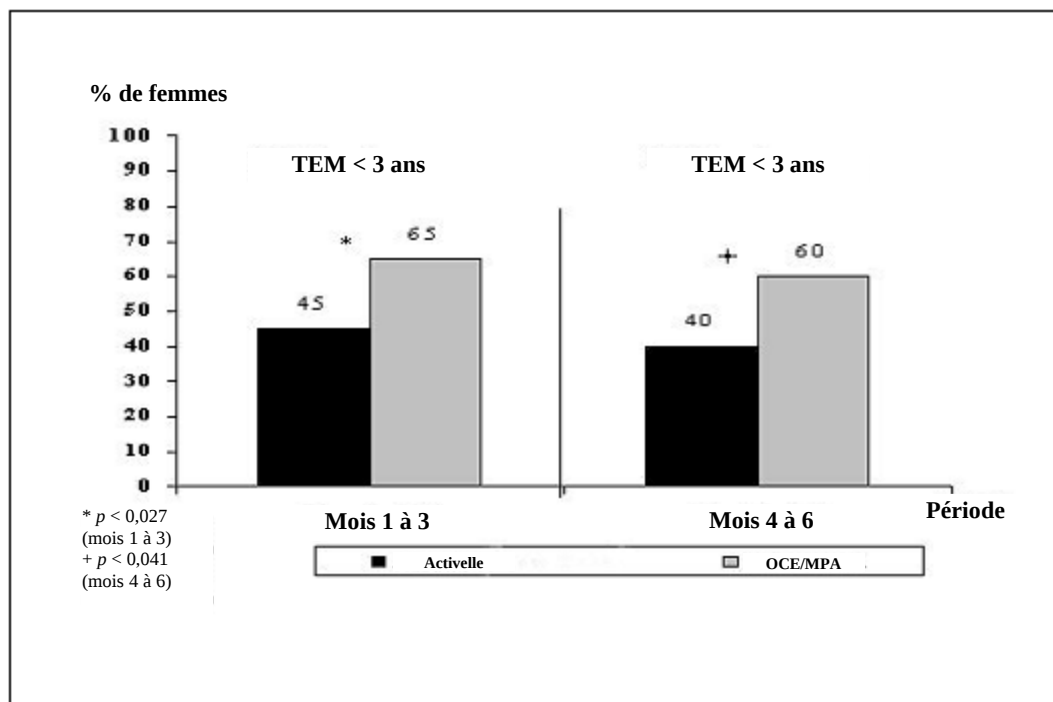


Figure 5 : Incidence des saignements (sans saignotement)

L'incidence des saignements est faible avec Activelle®, même durant les premiers mois du traitement. Après 12 mois de traitement, environ 90 % des femmes étaient aménorrhéiques. Parmi les 10 % restantes, seulement 3 % avaient des saignements et 7 % des saignotements.

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



TEM = Temps écoulé depuis la ménopause

Figure 6 : Pourcentage de femmes ayant un saignement ou un saignotement au cours des mois 1 à 3 et des mois 4 à 6

Effets sur les lipides

L'effet d'Activelle® sur les paramètres des lipides et des lipoprotéines chez les femmes ménopausées en bonne santé a été évalué dans le cadre d'études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 3 à 24 mois. Le Tableau 5 présente un résumé des changements des lipides et des lipoprotéines.

Activelle® entraîne une réduction significative du cholestérol total et du cholestérol LDL comparativement au placebo. Activelle® n'augmente pas les triglycérides ni le cholestérol VLDL. La réduction du cholestérol total qui est observée avec l'E2 seul n'est pas atténuée, mais bien rehaussée par l'ajout de NETA. De plus, le NETA atténue ou fait régresser l'élévation des triglycérides causée par l'estradiol.

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

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

Tableau 5 – Pourcentage de changement des lipides et des lipoprotéines avec Activelle® et un placebo par rapport au départ

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

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

Changements de l'hémostase

L'effet d'Activelle® sur l'hémostase chez les femmes ménopausées en bonne santé a été évalué dans le cadre de deux études contrôlées par placebo d'une durée de 6 et 12 mois.

Activelle® réduit nettement l'activité du facteur VII comparativement au placebo et à l'estradiol non compensé. L'association d'E2 et de NETA semble réduire l'activité du facteur VII. Le fibrinogène n'est pas modifié durant le traitement par Activelle®, tandis qu'on observe une nette augmentation du fibrinogène avec le placebo.

L'activité de l'antithrombine III est significativement réduite après le traitement par Activelle®. En ce qui concerne les paramètres fibrinolytiques, l'activité de l'inhibiteur 1 des activateurs du plasminogène (PAI-1) est diminuée après 12 mois de traitement par Activelle®. Aucun autre changement n'a été signalé dans les paramètres de l'hémostase évalués pendant le traitement par Activelle®.

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

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

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

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

Métabolisme du glucose

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Activelle®**

Comprimés d'estradiol et d'acétate de noréthindrone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Activelle®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Activelle®**.

Mises en garde et précautions importantes

Les femmes ménopausées prenant des estrogènes seuls et ayant subi une chirurgie pour retirer l'utérus (appelée hystérectomie) présentent un risque accru de :

- accident vasculaire cérébral (saignement ou formation d'un caillot dans le cerveau);
- thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les veines profondes de la jambe ou du bras).

Les estrogènes combinés à un progestatif comme **Activelle®** :

- ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux;
- doivent être utilisés à la **dose efficace la plus faible**, durant la **période la plus courte** possible. Vous devriez passer des examens médicaux réguliers.

Pour quoi **Activelle®** est-il utilisé?

Activelle® n'est utilisé que chez les femmes qui ont encore un utérus. Il est utilisé pour traiter les affections suivantes qui peuvent survenir à la suite d'une diminution des taux d'estrogènes associés à la ménopause :

- symptômes vasomoteurs modérés à graves de la ménopause (comme des bouffées de chaleur);
- changements dans le vagin et/ou les organes génitaux externes (vulve).

Comment **Activelle®** agit-il?

Après la ménopause, votre corps produit moins d'estrogènes.

Activelle® est un traitement hormonal substitutif (THS) qui contient deux ingrédients ayant des fonctions différentes. L'estradiol (un type d'estrogène) contenu dans **Activelle®** remplace l'estrogène que certaines femmes manquent. Cela pourrait aider à soulager vos symptômes de ménopause comme les bouffées de chaleur. Puisque les estrogènes peuvent également stimuler la croissance du revêtement de l'utérus, **Activelle®** contient également l'hormone progestative appelée acétate de noréthindrone (NETA). Le NETA permet d'atténuer le risque de croissance excessive du revêtement de l'utérus (une affection appelée hyperplasie de l'endomètre), qui est susceptible de causer un cancer de l'endomètre.

Quels sont les ingrédients de Activelle®?

Ingrédients médicinaux : Estradiol et acétate de noréthindrone.

Ingrédients non médicinaux : Copovidone, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, talc et triacétine.

Activelle® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 1 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate d'estradiol) et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone

Ne prenez pas Activelle® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'estradiol, à l'acétate de noréthindrone ou à l'un des ingrédients d'Activelle®;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes du foie, et les résultats des analyses de sang visant à mesurer le fonctionnement de votre foie ne sont pas redevenus normaux;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer dépendant des estrogènes ou des progestatifs (p. ex. un cancer de l'endomètre);
- vous présentez un épaississement de la paroi de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre);
- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein;
- vous avez un saignement vaginal inattendu ou inhabituel;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez ou avez déjà eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une angine de poitrine ou une maladie cardiaque;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de coagulation sanguine, dont les suivants :
 - thrombose veineuse profonde (formation d'un caillot de sang dans une veine profonde),
 - embolie pulmonaire (formation d'un caillot de sang dans les poumons),
 - thromboembolie (obstruction du débit sanguin dans vos veines due à un caillot de sang);
- vous avez perdu partiellement ou complètement la vue à cause d'une maladie des vaisseaux des yeux (appelée maladie vasculaire ophtalmique);
- vous souffrez de porphyrie (une maladie causée par la façon dont votre corps fabrique l'hème, un composant de votre sang);
- vous avez des migraines.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Activelle®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment 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 inexpliqués;
- vous avez des antécédents actuels ou passés de :
 - fibromes utérins (excroissances) à l'intérieur de votre utérus,

- endométriose (croissance de revêtement utérin à l'extérieur de l'utérus), et/ou
 - croissance excessive du revêtement de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre);
- vous avez des antécédents de maladie ou de tumeur du foie, ou de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau);
- vous avez des antécédents de démangeaisons reliées à la prise d'estrogènes 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;
- vous avez des antécédents d'asthme;
- vous avez des antécédents de convulsions (épilepsie);
- 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 de calcium et de phosphore dans votre sang);
- votre glande thyroïde ne produit pas assez d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) et vous prenez des hormones thyroïdiennes pour traiter ce trouble;
- 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 présentez ou avez déjà présenté des taux élevés de lipides dans votre sang (cholestérol ou triglycérides);
- vous avez reçu un diagnostic de dépression;
- vous devrez rester alitée pendant de longues périodes (repos prolongé au lit);
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez reçu un diagnostic de perte auditive due à une croissance osseuse anormale dans votre oreille (otosclérose);
- vous êtes intolérante au lactose. Activelle® contient du lactose;
- vous avez des problèmes oculaires;
- vous fumez;
- vous subirez une intervention chirurgicale.

Autres mises en garde :

Cancer du sein :

- Il existe un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées prenant un traitement d'association estrogènes-progestatif.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif, ne doivent pas être pris par des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein.
- Consultez votre professionnel de la santé avant de commencer le THS si :
 - vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou de masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (radiographie des seins) anormales;

- vous n'avez jamais eu d'enfant auparavant, ou votre première grossesse à terme est survenue à un âge avancé;
- vous faites de l'embonpoint;
- vous avez commencé à avoir vos règles à un jeune âge.

Épaississement du revêtement de l'utérus et cancer de l'utérus :

- La prise d'estrogènes seuls par des femmes ménopausées ayant encore leur utérus fait augmenter le risque d'épaississement excessif du revêtement de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre) et de cancer du revêtement de l'utérus (cancer de l'endomètre).
- Discutez avec votre professionnel de la santé du traitement progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer 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 cancer de l'endomètre. Un traitement progestatif est habituellement inutile chez les femmes ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).

Cancer de l'ovaire : La prise d'un THS pendant 5 ans ou plus accroît le risque de cancer de l'ovaire. Le cancer de l'ovaire peut survenir avec l'utilisation d'un THS contenant seulement un estrogène ou un estrogène combiné à un progestatif.

Coagulation anormale : La prise d'Activelle® peut accroître le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines. Vous devriez discuter des facteurs de risque de caillots sanguins avec votre professionnel de la santé puisque ces derniers peuvent mettre votre vie en danger ou causer une grave invalidité. Consultez votre professionnel de la santé si :

- vous ou un membre de votre famille avez eu des caillots sanguins;
- vous fumez;
- vous faites de l'embonpoint.

Le risque de caillots sanguins augmente avec l'âge. Il peut également augmenter de façon temporaire :

- si vous êtes inactive pendant de longues périodes;
- après une chirurgie majeure.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander d'arrêter temporairement de prendre Activelle® environ 4 à 6 semaines avant la procédure afin de réduire le risque de caillots sanguins.

Maladie de la vésicule biliaire : Votre risque de présenter une maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale augmente avec de la prise d'estrogènes.

Démence : Votre risque de souffrir de démence (perte de mémoire) est accru si vous êtes une femme âgée de 65 ans et plus prenant des estrogènes avec un progestatif.

Bilans de santé et tests : Vous aurez des visites régulières chez votre professionnel de la santé, avant et pendant votre traitement, et ce dernier fera ce qui suit :

- Il effectuera un examen physique et demandera des analyses sanguines (qui pourraient comprendre un test de grossesse) avant le début du traitement. Votre visite pourrait 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 professionnel de la santé.
- Il effectuera des examens de suivi réguliers, y compris un examen des seins et une vérification de la tension artérielle au moins une fois par année pour connaître les effets secondaires associés à l'utilisation d'Activelle®. Votre première visite de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement.
- Il vous conseillera de vérifier régulièrement vos seins par vous-même. Veuillez demander des précisions à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certaine de la technique à utiliser.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec Activelle® :

- médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. phénobarbital, hydantoïne, phénytoïne et carbamazépine);
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (p. ex. rifampicine, rifabutine);
- médicaments utilisés pour le traitement des infections au VIH ou des hépatites (p. ex. névirapine, éfavirenz, ritonavir, télaprévir et nelfinavir);
- médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins (anticoagulants);
- médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (antihypertenseurs);
- médicaments utilisés pour vous aider à vous détendre comme les barbituriques;
- traitements à base de plantes pour traiter la dépression contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme le kétoconazole;
- jus de pamplemousse.

Comment utiliser Activelle® :

- Le traitement par Activelle® peut être commencé n'importe quel jour de la semaine. Si vous le substituez à un produit de traitement hormonal substitutif, commencez Activelle® dès la fin du saignement de retrait (règles menstruelles).
- Votre professionnel de la santé vous prescrira 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 professionnel de la santé.
- Activelle® n'est pas un contraceptif. Si vous avez eu votre dernière menstruation il y a moins de 12 mois ou si vous avez moins de 50 ans, vous pourriez encore avoir besoin d'un moyen de contraception pour prévenir une grossesse. Parlez-en à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Prenez 1 comprimé une fois par jour, environ à la même heure tous les jours. Quand vous aurez pris les 28 comprimés du disque-calendrier, commencez un nouveau disque sans interruption.

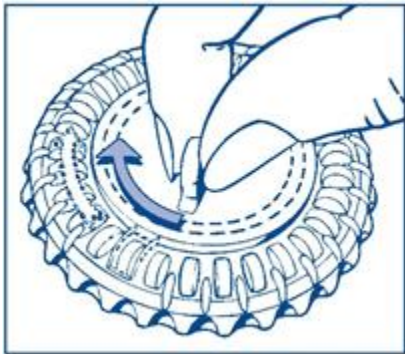
Comment utiliser le disque :

Activelle® est offert sous forme de disques-calendriers de 28 comprimés blancs. Suivez les étapes ci-dessous pour savoir comment utiliser le disque-calendrier.

1. Positionner l'indicateur du jour

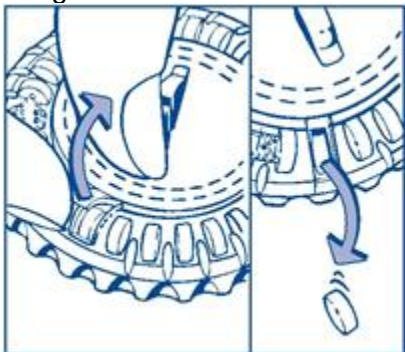
Faites tourner le disque intérieur pour positionner le jour de la semaine pour le premier comprimé (voir l'image 1). Le jour de la semaine doit être aligné avec la petite languette de plastique.

Image 1 :

**2. Comment prendre le premier comprimé**

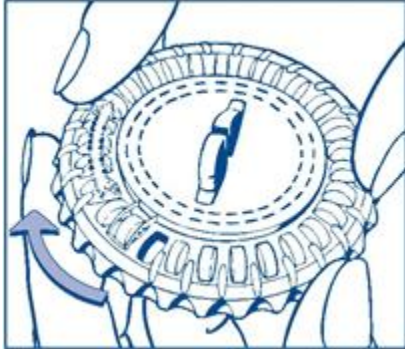
Le premier comprimé à prendre se trouve sous l'ouverture scellée du rebord externe transparent du disque-calendrier. Brisez la languette en plastique et faites sortir le premier comprimé (voir l'image 2).

Image 2 :

**3. Les jours suivants**

Faites tourner d'un cran le cadran externe transparent dans le sens des aiguilles d'une montre au jour suivant, comme l'indique la flèche (voir l'image 3). Faites sortir le prochain comprimé.

Image 3 :



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

Surdose :

Les signes d'une surdose peuvent comprendre des nausées, des vomissements, une gêne aux seins, une rétention d'eau (enflure), un ballonnement, un saignement vaginal, une humeur déprimée, de la fatigue, de l'acné, et la croissance de poils sur le corps ou le visage.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Activelle®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé et vous vous en rendez compte dans les 12 heures suivant l'heure à laquelle vous auriez dû le prendre, prenez-le dès que vous vous en souvenez. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas cette dose. La prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux comprimés pour compenser la dose oubliée.

Oublier une dose peut augmenter la probabilité d'avoir des saignements ou des saignotements.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Activelle®?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Activelle®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Nausées et vomissements
- Crampes abdominales, pression, douleur, et ballonnements
- Sensation de fatigue (épuisement), incapacité à dormir ou à rester éveillée
- Changements dans l'appétit et le poids corporel
- Changement dans la libido
- Courbatures et douleurs, y compris dans les jambes, l'abdomen, le dos, la poitrine et le bassin

- Maux de tête, étourdissements
- Anxiété, sentiment de nervosité
- Démangeaisons vaginales, écoulements, inconfort, et odeur
- Douleur pendant ou après les rapports sexuels
- Sensibilité, douleur et enflure des seins
- Assombrissement de la peau sur le visage (chloasma)
- Acné, démangeaisons de la peau
- Perte de cheveux ou pilosité anormale
- Bouffées de chaleur
- Symptômes pseudogrippaux
- Picotements de la peau
- Passage de gaz (flatulences)
- Diarrhée, constipation
- Raideur articulaire

Activelle® peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines ainsi que des frottis cervicaux positifs. Votre professionnel de la santé décidera du moment où ces tests seront nécessaires et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème périphérique : Enflure des bras et des jambes		✓	
Dépression (humeur triste qui persiste) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, diminution de la libido (désir sexuel), et pensées de mort ou de suicide		✓	
Vaginite : Infection génitale à levures, inflammation vaginale, écoulements, démangeaisons, et douleur	✓		
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; haut-le-cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Érythème multiforme (réaction allergique cutanée) : plaques surélevées rouges ou pourpres, possiblement avec cloques ou croûtes au centre; possiblement lèvres enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure			✓
Érythème noueux (enflure des cellules adipeuses sous la peau) : bosses rouges sensibles habituellement sur les deux tibias			✓
Changements dans les saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignotements, règles peu fréquentes ou absence de saignements, saignements vaginaux importants		✓	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les jambes ou les bras) : douleur ou enflure dans la jambe ou le bras			✓
Thromboembolie (caillot de sang dans une veine ou une artère) : douleur, sensibilité ou enflure dans votre bras ou votre jambe, peau qui est rouge ou chaude, froideur, picotements ou engourdissement, peau pâle, douleur ou spasmes musculaires, faiblesse			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : Douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain			✓
Troubles oculaires : vision floue, perte de vision dans les yeux, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur aux yeux, enflure et démangeaisons des paupières, diminution de la netteté de la vision, irritation des yeux, blocage des veines des yeux		✓	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : mal de tête soudain et intense ou aggravation du mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, problèmes de vision ou d'élocution, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou sensation de pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations cardiaques		✓	
Migraine : mal de tête intense, souvent accompagné de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière	✓		
RARE			
Anomalies mammaires (y compris cancer du sein) : capitonnage ou formation de creux dans la peau, changements dans le mamelon, ou toute masse au sein que vous pouvez voir ou sentir, écoulement des seins, augmentation de la taille des seins, enflure			✓
Thrombose coronarienne (obstruction des artères du cœur) : douleur et pression dans la poitrine, essoufflement			✓
Cystite (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, mictions fréquentes pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure lors de la miction		✓	
Hyperplasie de l'endomètre (croissance anormale du revêtement de l'utérus) : saignements menstruels plus abondants ou plus longs que la normale, saignements après la ménopause, cycles menstruels de moins de 21 jours			✓
Cancer de l'endomètre (cancer du revêtement de l'utérus) : saignement vaginal non associé à des règles ou survenant après la ménopause; écoulement sanguinolent anormal du vagin; douleur dans le bassin			✓
Problèmes de vésicule biliaire : fièvre, nausées, douleur irradiant vers l'épaule ou le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, selles de couleur claire, fatigue inhabituelle		✓	
Névrite (inflammation d'un nerf) : douleur, sensation de fourmillement, engourdissement, perte de réflexes		✓	
Palpitations (battements cardiaques rapides, irréguliers ou très forts) : cœur qui saute un battement ou qui bat trop vite, très fort (sensation de martèlement) ou de façon irrégulière			✓
Troubles des voies urinaires : difficulté et douleur lors de la miction, présence de sang dans l'urine		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver à la température ambiante (15 °C à 25 °C).
- Conserver dans un endroit sec. Ne pas réfrigérer.
- Protéger de la lumière en laissant le disque-calendrier dans sa boîte.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Activelle® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant <http://www.novonordisk.ca> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-4334.

Le présent feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 17 février 2025

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

© Novo Nordisk Canada Inc. 2025