

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

FEMHRT

(Acétate de noréthindrone [AN] et éthinylœstradiol [EO])

Comprimés 0,5 mg AN et 2,5 µg EO

Comprimés 1 mg AN et 5 µg EO

Combinaison œstrogène-progestatif

Warner Chilcott Company, LLC.
Union Street, Road 195, Km 1.1
Fajardo, Puerto Rico 00738

Date de préparation
05 mars 2010

Contrôle n° 134888

Table des matières

| | Page |
|--|-------------|
| PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS | |
| DE LA SANTÉ | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE..... | 5 |
| RÉACTIONS NÉGATIVES..... | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| DOSAGE ET ADMINISTRATION..... | 16 |
| ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 18 |
| FORMULAIRES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 23 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE | 24 |
| INFORMATION PHARMACEUTIQUE | 24 |
| ESSAIS CLINIQUES | 25 |
| RÉFÉRENCES | 40 |
| PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS..... | 43 |

FemHRT®

(Comprimés d'acétate de noréthindrone [AN] et d'éthinylœstradiol [EO])

0,5 mg AN et 2,5 µg EO

1 mg AN et 5 µg EO

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés de FemHRT ont une combinaison d'éthinylœstradiol (œstrogène) et d'acétate de noréthindrone (progestatif) prévue pour une administration continue à titre d'hormonothérapie.

Le FemHRT est indiqué pour :

- Le soulagement des symptômes de ménopause et de post-ménopause liés aux états de carence d'œstrogène produite par la chirurgie ou apparaissant de manière naturelle;
- Le traitement symptomatique de l'atrophie vaginale et vulvaire associée à la ménopause;
- La prévention de l'ostéoporose liée aux états de carence d'œstrogène produite par la chirurgie ou de manière naturelle, en plus d'autres mesures thérapeutiques importantes telles qu'un apport suffisant de calcium et de vitamine D, ne plus fumer et des exercices réguliers avec des poids. En la prescrivant seulement pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausale, la thérapie ne doit être envisagée que pour les femmes à risque important d'ostéoporose et le recours à des médicaments sans œstrogènes devrait être étudié avec soin.

Le FemHRT® est recommandé seulement pour les patientes qui ont un utérus intact, puisque le régime posologique inclut un progestatif dont le rôle est de prévenir l'hyperplasie endométriale.

La thérapie de remplacement de l'œstrogène réduit la résorption osseuse et ralentit ou arrête la perte osseuse post-ménopausale. Suite à l'arrêt de l'œstrogénothérapie, la masse osseuse diminue à un rythme comparable à ce qui se passe dans la période précédant immédiatement la post-ménopause. Il n'y a aucune preuve indiquant que la thérapie de remplacement de l'œstrogène ramène la masse osseuse aux niveaux pré-ménopause.

À la période de maturité squelettique, il y a des différences entre les sexes et les races tant dans la quantité totale d'os et sa densité, et ce, en faveur des hommes. Donc, les femmes sont plus à risque que les hommes puisqu'elles ont une masse osseuse inférieure au point de départ et, pendant plusieurs années après la ménopause naturelle ou provoquée, le rythme de réduction de masse osseuse s'accélère. Les femmes blanches et asiatiques sont aussi plus à risque que les femmes noires.

Une ménopause précoce est l'un des éléments prédicteurs les plus importants pour l'apparition de l'ostéoporose. D'autres facteurs associés à l'ostéoporose affectent aussi le

squelette et ceux-ci incluent des facteurs génétiques (petite taille, antécédents familiaux), facteurs endocriniens (nulliparité, thyrotoxicose, hyperparathyroïdisme, syndrome de Cushing, hyperprolactinémie, diabète de type 1), style de vie (cigarette, abus d'alcool, styles de vie sédentaires), et nutrition (poids sous la moyenne, faible apport de calcium alimentaire).

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Le FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) est contre-indiqué pour les patientes qui souffrent d'un des problèmes suivants :

- Une dysfonction ou une maladie hépatite active, tout particulièrement de type obstructif
- Des antécédents personnels connus ou soupçonnés de néoplasie reliée à l'œstrogène/progestatif, telle qu'un cancer du sein ou d'endomètre
- Hyperplasie endométriale
- Saignement génital anormal non diagnostiqué
- Grossesse connue ou soupçonnée
- Lactation
- Antécédents actifs ou passés de maladie thrombo-embolique artérielle (par ex. : apoplexie, infarctus du myocarde, maladie coronarienne)
- Migraine classique
- Antécédent actif ou passé de maladie thrombo-embolique veineuse (telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou une thrombophlébite active
- Perte de vision partielle ou complète suite à une maladie ophtalmique
- Une hypersensibilité connue ou soupçonnée à tout composant du médicament.

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE IMPORTANTS

Puisque les résultats de l'étude de la Women's Health Initiative (WHI) ont indiqué un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'ACV, de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes en postménopause durant les 5 années de traitement avec de l'œstrogène équin conjugué de 0,625 mg combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebos, il faudrait considérer ce qui suit :

- Il ne **faudrait pas** prescrire de l'œstrogène avec ou sans progestatif pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- D'autres combinaisons d'œstrogène et de progestatif n'ont pas été étudiées par la WHI et, puisqu'il n'y a pas de données comparables, ces risques ne devraient pas être assumés semblables. À cause de ces risques, l'œstrogène avec ou sans progestatif devrait être prescrit aux **dosages efficaces les plus faibles et pour la durée la plus courte** possible pour l'indication établie.
- En la prescrivant seulement pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausale, la thérapie ne doit être envisagée que pour les femmes à risque important d'ostéoporose et le recours à des médicaments sans œstrogènes devrait être étudié avec soin.

Généralités

Avant d'administrer le FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinyloestradiol), la patiente devrait avoir un examen médical complet y compris une détermination de la tension artérielle. Il faudrait examiner de manière appropriée les seins et les organes du bassin et ajouter un test de Papanicolaou. L'épaisseur endométriale devrait être évaluée par ultra-son et/ou par biopsie endométriale, au besoin. Les tests de base de référence devraient inclure une mammographie, des mesures du glucose sanguin, du calcium, des triglycérides et du cholestérol ainsi que des tests des fonctions hépatites.

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'utilisation d'une HRT combinée est associée à un risque accru de cancer du sein invasif. Les résultats de l'essai de la WHI

ont indiqué qu'il y a plus de risques que d'avantages pour les femmes à utiliser une HRT combinée (0,625 mg d'œstrogène équin conjugué/2,5 mg d'acétate médroxyprogestérone) comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes prenant cette HRT combinée pendant un an, il y a eu huit autres cas de cancer du sein invasif (38 avec la HRT combinée comparativement à 30 pour le placebo par 10 000 personnes-années).

L'essai de la WHI a rapporté que les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe oestrogène avec progestatif étaient d'histologie similaire mais plus grands (moyenne [SD], 1,7 cm [1,1] c. 1,5 cm [0,9], respectivement; P=0,04) et étaient à un stade plus avancé en comparaison de ceux diagnostiqués dans le groupe utilisant un placebo.

L'essai de la WHI a aussi rapporté que le pourcentage des femmes aux mammogrammes anormaux (recommandations de suivi à court intervalle, anormalités suspectes ou laissant soupçonner une malignité) était beaucoup plus élevé comparativement au groupe utilisant un placebo. Cette différence est apparue à l'an un et a continué chaque année subséquente.

Deux cas néoplasiques du sein sont apparus dans les quatre essais pivotaux de FemHRT décrits dans la section des essais cliniques. Les deux cas étaient dans l'étude 376-359 : un cancer du sein s'est produit le jour 164 chez une personne randomisée à la dose de 0,5/2,5 (n = 136). Des études de marqueurs de tumeurs étaient négatives pour les récepteurs d'œstrogène et de progestérone. Il y a eu un rapport de récurrence au suivi. Il y a eu un cas de cancer à une date de début inconnue chez une personne randomisée à la dose de 1/5 (n = 146). Le médicament a été interrompu de manière permanente. Après un suivi, il n'a pas été possible d'éliminer le médicament comme cause possible.

Il est recommandé de ne pas donner d'œstrogènes aux femmes qui souffrent d'un cancer du sein ou à celles ayant des antécédents de la maladie. Il faut être prudent en prescrivant des œstrogènes pour les femmes aux facteurs de risque associés au développement d'un cancer du sein, comme de solides antécédents familiaux de cancer du sein (parent au premier degré) ou qui ont un problème du sein avec un risque accru (mammogrammes anormaux et/ou hyperplasie atypique lors d'une biopsie du sein). Il faudrait aussi évaluer d'autres facteurs de risques connus pour le développement d'un cancer du sein tels que la nulliparité, l'obésité, une ménarche précoce, un âge plus avancé pour la première grossesse à terme et à la ménopause.

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

Les avantages d'ensemble et les risques possibles d'une hormonothérapie devraient être considérés et discutés avec les patientes. Il est important de discuter avec la patiente de la modeste augmentation de risque de cancer du sein après 4 ans de traitement avec une

HRT (tel que rapporté dans les résultats de l'essai de la WHI) et de peser cette considération comparativement aux avantages connus.

Il faudrait aussi inclure dans ce counselling des instructions d'auto-examen régulier des seins.

Hyperplasie endométriale et carcinome endométrial

Il y a des preuves découlant de plusieurs études indiquant que les œstrogènes non compensés par des progestatifs augmentent le risque de carcinome de l'endomètre chez les humains. Le FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) fournit des niveaux de plasma de noréthindrone dans la plage appropriée pour contrebalancer les effets de l'éthinylœstradiol sur l'endomètre.

Dans l'étude CHART (376-359) (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES), on a démontré que lorsque l'acétate de noréthindrone est administré avec de l'éthinylœstradiol, l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre (un précurseur possible du cancer endométrial) est réduit au niveau observé chez les utilisateurs de placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hyperplasie endométriale détecté avec des doses de FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 administrées pendant 2 ans. Les groupes de traitement au FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 n'étaient pas très différents du placebo quant au degré de prolifération endométriale.

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

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

Cardiovasculaire

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation de l'œstrogène avec ou sans progestatif est associée à un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne. Les résultats de l'essai de la WHI ont indiqué qu'il y a plus de risques que d'avantages pour les femmes à utiliser une hormonothérapie (HRT) combinée comprenant 0,625 mg d'œstrogène équin conjugué plus 2,5 mg d'acétate médroxyprogestérone, comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes prenant cette HRT combinée pendant un an, il y a eu sept autres cas de maladie coronarienne (37 avec la HRT combinée comparativement à 30 pour le placebo par 10 000 personnes-années) et huit autres cas d'ACV (29 par rapport à 21 par 10 000 personnes-années).

Dans les essais cliniques du FemHRT décrits dans la section des essais cliniques pivotaux utilisant les doses thérapeutiques recommandées de FemHRT, il n'y a eu aucun accident cardiovasculaire.

Dans l'étude de thérapie de remplacement œstrogène/progestatif et du cœur (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study/HERS) de femmes en postménopause avec maladie cardiaque documentée (n = 2763, moyenne d'âge de 66,7 ans), un essai clinique randomisé, comparatif à placebo de prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement avec 0,625 mg/jour d'œstrogène équin conjugué (OEC) par voie orale plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a présenté aucun avantage cardiovasculaire. Plus précisément, durant un suivi moyen de 4,1 ans, le traitement avec le OEC plus la AMP n'a pas réduit le rythme d'ensemble des cas de maladies coronariennes chez les femmes en postménopause ayant des maladies coronaires établies. Il y a eu plus de cas de maladies coronariennes dans le groupe traité avec des hormones que dans le groupe à placebo dans l'an 1, mais non pas durant les années subséquentes.

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

Dans l'étude 376-359, un accident ischémique transitoire (AIT) a été rapporté au jour 611 pour un sujet randomisé au FemHRT à dose 0,5/2,5 (n = 136). La patiente s'est rétablie de l'engourdissement des extrémités supérieures et le médicament a été interrompu à la fin de l'étude, au jour 730.

Thrombo-embolie veineuse

Les données épidémiologiques récentes indiquent que l'utilisation de l'œstrogène avec ou sans progestatif est associée à un risque accru de thrombo-embolie veineuse (venous thromboembolism = VTE). Les résultats de l'essai de la WHI ont indiqué qu'il y a plus de risques que d'avantages pour les femmes à utiliser une HRT combinée (0,625 mg d'œstrogène équin conjugué/2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes prenant cette HRT combinée pendant une période d'un an, il y a eu dix-huit cas de plus de caillots sanguins en tout dans les poumons et dans les jambes (34 avec la HRT combinée comparativement à 16 pour le placebo par 10 000 personnes-années).

Un cas de thrombo-embolie veineuse est apparu dans les quatre essais pivotaux de FemHRT décrits dans la section des essais cliniques pivotaux. Une thrombose veineuse profonde a été rapportée le jour 588 de l'étude 376-359 pour un sujet randomisé au FemHRT à dose 1/5 (n = 146). Le médicament de l'étude a été arrêté et la personne a été hospitalisée pour une thérapie anticoagulante. Le diagnostic au moment de la sortie de l'hôpital était une thrombose veineuse profonde.

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

Le risque de VTE peut augmenter temporairement avec une immobilisation prolongée, une grave opération chirurgicale non urgente ou opération chirurgicale post-traumatique, ou un trauma important. Si ceci est rentable, l'hormonothérapie de remplacement devrait être arrêtée au moins 4 semaines avant toute chirurgie majeure ou durant les périodes d'immobilisation prolongée, puisque ces événements peuvent être associés à un risque accru de maladie thrombo-embolique. Chez les femmes suivant un THS (traitement hormonal substitutif), il faut être attentif aux mesures prophylactiques pour éviter la thrombo-embolie veineuse (VTE) suivant une intervention chirurgicale. Chez les femmes suivant un THS (traitement hormonal substitutif), il faut être attentif aux mesures prophylactiques pour éviter la thrombo-embolie veineuse (VTE) suivant une intervention chirurgicale. Il faut aussi surveiller étroitement les patientes qui ont des veines variqueuses.

Le médecin devrait être attentif aux manifestations précoces de problèmes thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces problèmes sont décelés ou soupçonnés, la thérapie avec le FemHRT doit être arrêtée immédiatement.

Pression sanguine

Les femmes utilisant une hormonothérapie ont parfois une tension artérielle accrue qui, dans la plupart des cas, revient à la normale après avoir cessé de prendre le médicament. La tension artérielle doit être surveillée avec l'utilisation d'une HRT. Une augmentation de tension artérielle chez les patientes qui étaient précédemment normotendues ou hypertensives doit être évaluée et la thérapie au FemHRT pourrait devoir être interrompue.

Endocrine et métabolisme

Puisqu'une utilisation prolongée des œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, il faut être prudent pour l'utilisation des œstrogènes chez les patientes aux maladies osseuses malignes et métaboliques associées à l'hypercalcémie et chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale.

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

Les femmes qui ont des antécédents familiaux de porphyrie ou d'hypertriglycéridémie doivent être surveillées étroitement. Des mesures pour réduire les lipides sont recommandées avant de commencer le traitement pour ces femmes.

Génito-urinaire

Un saignement vaginal anormal prolongé, irrégulier ou lourd, apparaissant durant la thérapie devrait mener à de rapides mesures diagnostiques comme une biopsie de l'endomètre ou la dilatation et le curetage (DC) pour éliminer la possibilité de malignité utérine et le traitement devrait être réévalué.

Tout léiomyome utérin pré-existant peut grossir durant l'utilisation de l'œstrogène. Ceci est normalement minime, tout particulièrement chez les patientes qui sont en pleine ménopause. La croissance, la douleur ou l'endolorissement d'un léiomyome utérin exige une évaluation rapide et, au besoin, l'arrêt du médicament.

Les symptômes et les résultats physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose peuvent réapparaître ou s'aggraver avec l'utilisation d'œstrogènes.

Hématologique

Si ceci est possible, l'hormonothérapie de remplacement devrait être arrêtée au moins 4 semaines avant toute chirurgie majeure ou durant les périodes d'immobilisation prolongée, puisque ces événements peuvent être associés à un risque accru de thromboembolie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

On a rapporté une augmentation de 2 à 4 fois plus importante dans le risque de maladies de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie chez les femmes qui reçoivent des œstrogènes post-ménopausales.

Il faut être prudent pour les patientes qui ont des antécédents de jaunisse et de prurit reliés à l'œstrogène. Si une jaunisse cholestatique se développe durant le traitement avec le FemHRT, le médicament doit être arrêté et des enquêtes appropriées entreprises.

Il faudrait des tests périodiques de fonction hépatique chez les personnes qui pourraient peut-être avoir une maladie hépatique. Pour obtenir de l'information sur les tests de la fonction hépatique et endocrinienne, reportez-vous à la section Surveillance et tests de laboratoire.

On n'a pas évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination du FemHRT. Il se peut toutefois que l'éthinylœstradiol et la noréthindrone soient mal métabolisés pour les patientes souffrant d'une fonction du foie entravée (reportez-vous à CONTRE-INDICATIONS).

Neurologique

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

Rénal

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

L'effet de la maladie rénale sur l'élimination du FemHRT n'a pas été évalué. Chez les femmes pré-ménopausales souffrant de défaillance rénale chronique sous dialyse péritonéale qui reçoivent de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations d'éthinylœstradiol de plasma étaient plus élevées et les concentrations de noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations des femmes pré-ménopausales à fonction rénale normale.

Populations spéciales

Femmes enceintes :

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

Gériatrique (≥ 65 ans) :

Les preuves épidémiologiques actuelles indiquent que l'utilisation d'une HRT combinée est associée à un risque accru de démence. L'étude de mémoire « Women's Health Initiative Memory Study », une sous-étude clinique de la WHI, a suivi 4 532 femmes post-ménopausales de 65 ans et plus et sans démence à la base de référence. On a rapporté une augmentation double de risques de développement probable de démence après un suivi moyen de 4,05 ans dans le groupe traité avec une dose quotidienne de 0,625 mg d'œstrogène conjugué plus 2,5 mg de médroxyprogestérone comparativement à celui traité avec un placebo (rapport de danger [RD] 2,05, intervalle de confiance [IC] de 95 %, 1,21-3,480. Ce risque accru serait présent chez 23 cas de démence par 10 000 femmes par an (45 c. 22 par 10 000 personnes-années; P = 0,01).

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

Surveillance et tests de laboratoire

Les résultats de certains tests de la fonction hépatique et endocrine peuvent être affectés par les produits contenant de l'œstrogène :

- rétention accrue de sulfobromophthaléine
- temps accru de prothrombine et de thromboplastine partielle; niveaux accrus de fibrinogène et d'activité fibrinogène; facteurs accrus de coagulation VII, VIII, IX, X; agrégabilité plaquettaire accrue par la norépinéphrine; antithrombine III réduite.
- globuline liante de thyroxine (GLT) accrue, menant à une circulation accrue de l'hormone thyroïdienne totale (T4) telle que mesurée par colonne ou dosage radioimmunologique; reprise libre de T3 est réduite, reflétant la GLT élevée; la concentration de T4 libre n'est pas modifiée.
- d'autres protéines de liaison peuvent être élevées en sérum, soit la globuline liante de corticostéroïde (CBG), la globuline liant l'hormone sexuelle (SHBG), menant à une augmentation de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels en circulation; les concentrations d'hormones biologiquement actives ou libres ne changent pas.
- tolérance au glucose entravée
- réaction réduite au test à la MÉTOPIRONE®
- concentration d'acide folique du sérum réduite
- concentration de phospholipide et de triglycéride du sérum accrue.

Les résultats des tests de laboratoire précédents ne doivent pas être considérés fiables à moins que la thérapie ne soit interrompue pendant 2 à 4 semaines. Le pathologiste devrait être informé du fait que la patiente suit une thérapie d'œstrogène-progestatif lorsque des prélèvements pertinents sont soumis.

RÉACTIONS NÉGATIVES

Les effets négatifs signalés dans le cadre des études cliniques contrôlées du FemHRT à une fréquence de $\geq 5\%$ sont illustrés au tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1. Tout effet négatif émergent du traitement rapporté à une fréquence de ≥ 5 % des patientes avec le FemHRT.

| SYSTÈME CORPOREL/ Effet négatif | Pourcentage des patientes (%) | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|---------------|
| | Placebo | FemHRT 0,5/2,5 | FemHRT 1/5 |
| | N = 247 | N = 244 | N = 258 |
| CORPS DANS SON ENSEMBLE | 40,1 | 38,5 | 39,5 |
| Maux de tête | 14,6 | 15,2 | 18,2 |
| Douleur au dos | 5,3 | 5,3 | 4,7 |
| Infection virale | 7,7 | 8,6 | 7,0 |
| | | | |
| SYSTÈME DIGESTIF | 24,4 | 30,5 | 33,0 |
| Nausée et/ou vomissement | 5,3 | 5,3 | 7,4 |
| Douleur abdominale | 4,5 | 10,2 | 8,1 |
| Dyspepsie | 2,0 | 5,3 | 3,1 |
| Diarrhée | 3,6 | 5,7 | 3,9 |
| | | | |
| SYSTÈME MUSCULOSQUELETTIQUE | 21,7 | 20,3 | 20,4 |
| Arthralgie | 6,9 | 2,9 | 5,8 |
| Myalgie | 8,5 | 8,6 | 7,8 |
| | | | |
| FONCTION PSYCHOBIOLOGIQUE | 8,3 | 7,9 | 14,1 |
| Nervosité | 1,6 | 1,6 | 5,4 |
| Dépression | 3,6 | 3,7 | 5,8 |
| | | | |
| SYSTÈME RESPIRATOIRE | 37,2 | 33,9 | 35,6 |
| Rhinite | 15,4 | 12,7 | 15,1 |
| Sinusite | 9,7 | 9,4 | 8,1 |
| | | | |
| SYSTÈME UROGÉNITAL | 25,0 | 31,6 | 40,8 |
| Douleur au sein | 5,3 | 9,0 | 8,1 |
| Infection du tractus urinaire | 3,2 | 3,7 | 6,2 |
| Vaginite | 4,9 | 4,5 | 5,4 |

Effets indésirables du médicament après la mise en marché

Les réactions négatives suivantes ont aussi été rapportées chez les patientes qui prennent des combinaisons œstrogènes/progestatifs :

- **Gastro-intestinale** : nausée, vomissement, malaise abdominal (crampes, pression, douleur), boursouffure, trouble de la vésicule biliaire, fonction hépatique diminuée asymptomatique, jaunisse cholestatique.
- **Génito-urinaire** : hémorragie intermenstruelle, saignement vaginal léger, changement d'écoulement des menstruations, dysménorrhée, démangeaison/écoulement vaginal, dyspareunie, hyperplasie endométriale, syndrome ressemblant à la période prémenstruelle, réactivation de l'endométriose, cystite, changements de l'érosion cervicale et quantité de sécrétion cervicale.
- **Peau** : chloasma ou mélasme, qui peut se poursuivre après l'arrêt du médicament, érythème polyforme, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme, acné.
- **Endocrine** : enflure et endolorissement des seins, augmentation du taux de glycémie, tolérance au glucose réduite, rétention de sodium.
- **Cardiovasculaire/hématologique** : palpitations, cas isolés de thrombophlébite, malaise thrombo-embolique, exacerbation des veines variqueuses, augmentation de la tension artérielle (voir les Avertissements et les précautions), thrombose coronaire, tests de coagulation modifiée (reportez-vous à la section Surveillance et tests de laboratoire sous Avertissements et précautions).
- **Système nerveux central** : aggravation des migraines, maux de tête, dépression mentale, nervosité, étourdissement, fatigue, irritabilité, lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne, névrite optique).
- **Ophtalmique** : troubles visuels, courbe de la cornée prononcée, intolérance aux verres de contact, lésions neuro-oculaires (voir SNC, plus haut).
- **Divers** : changements d'appétit, changements de poids corporel, œdème, névrite, changement de libido; douleur musculosquelettique, y compris douleur des jambes non reliée à une maladie thrombo-embolique (normalement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).

Si les symptômes négatifs persistent, il faut réévaluer la prescription d'hormonothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions entre les médicaments

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicaments/aliments

Le FemHRT peut être pris sans égard aux repas.

Interactions médicaments/herbes

Il a été découvert que certaines herbes médicinales (p. ex. : le millepertuis commun) qui sont disponibles en vente libre peuvent affecter le métabolisme et donc l'efficacité et l'innocuité des produits combinant oestrogène/progestatif.

Les médecins et autres fournisseurs de soins de santé doivent être au courant d'autres produits qui ne sont pas sous ordonnance utilisés de manière concomitante par la patiente, y compris les produits « à base de plantes » et les produits « naturels » offerts couramment dans les pharmacies et les magasins de produits naturels.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Considérations de dosage

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

Dose recommandée et ajustement du dosage

La thérapie avec le FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol) comprend un seul comprimé à prendre une fois par jour, sans égard aux repas.

1. Traitement des symptômes vasomoteurs

Il faudrait donner du FemHRT 0,5/2,5 ou 1/5 une fois par jour pour le traitement de symptômes vasomoteurs modérés à graves associés à la ménopause. Les patientes devraient être réévaluées de 3 à 6 mois après le début du traitement pour évaluer la réaction au traitement.

2. Le traitement symptomatique de l'atrophie vaginale et vulvaire associée à la ménopause.

Il faudrait donner du FemHRT 0,5/2,5 ou 1/5 une fois par jour pour le traitement de l'atrophie vaginale ou vulvaire associée à la ménopause. Les patientes devraient être réévaluées de 3 à 6 mois après le début du traitement pour évaluer la réaction au traitement.

3. Prévention de l'ostéoporose

Il faudrait donner du FemHRT 0,5/2,5 ou 1/5 une fois par jour pour éviter l'ostéoporose post-ménopausale (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES : effet sur la densité minérale osseuse). La réaction à la thérapie peut être évaluée en mesurant la densité minérale des os.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Symptômes : de nombreux rapports d'ingestion de larges doses de produits d'œstrogène et de contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène par de jeunes enfants n'ont pas révélé de graves effets. Le surdosage d'œstrogène peut causer nausée, inconfort des seins, rétention aqueuse, boursouffure ou saignement vaginal chez les femmes.

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

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

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme

Le FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinylœstradiol, AN/EO) est un régime posologique continu combinant œstrogène-progestatif pour une administration orale dans le cadre d'une hormonothérapie (HRT). Le FemHRT gère les états hypo-œstrogéniques, tout particulièrement ceux qui sont associés à la ménopause et qui suivent l'ovariotomie.

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

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

Pharmacodynamique

Oestrogènes

Les œstrogènes sont responsables en grande partie du développement et de l'entretien du système reproducteur des femmes et des caractéristiques sexuelles secondaires. Bien qu'il y ait des œstrogènes dans un équilibre dynamique d'interconversion métabolique, l'œstradiol est le principal œstrogène humain intracellulaire et est beaucoup plus fort que ses métabolites, l'œstrone et l'œstriol, au niveau de récepteurs. La principale source d'œstrogène chez les femmes adultes aux cycles normaux est le follicule ovarien qui sécrète chaque jour 70 à 500 µg d'œstradiol selon la phase du cycle menstruel. Après la ménopause, la plupart de l'œstrogène endogène est produit par conversion d'androstènedione, sécrétée par la corticosurrénale, à l'œstrone par les tissus périphériques. Donc, l'œstrone et la forme conjuguée de sulfate, le sulfate d'œstrone, sont les œstrogènes circulant le plus couramment chez les femmes post-ménopausales. Les effets pharmacologiques de l'éthinylœstradiol sont semblables à ceux des œstrogènes endogènes.

Les œstrogènes circulent et modulent la sécrétion hypophysaire des gonadotropines, de l'hormone lutéinisante (HL) et de l'hormone de stimulation folliculaire (HSF) par un

mécanisme de rétrocontrôle négatif. La thérapie de remplacement de l'œstrogène permet de réduire les niveaux élevés des hormones qu'on retrouve chez les femmes post-ménopausales.

Cette thérapie réduit le rythme de perte osseuse chez les femmes ménopausales; la présence de récepteurs d'œstrogène des cellules osseuses suggère un effet direct de l'œstrogène sur les os. Les œstrogènes ont aussi des effets directs sur les parois des artères par des effets génomiques et non-génomiques.

Progestatif

Il a été établi que le fait d'inclure soit du progestatif cyclique ou continu, y compris de l'acétate de noréthindrone, dans l'hormonothérapie inhibe la prolifération endométriale reliée à l'œstrogène. L'inhibition de la prolifération endométriale est associée à une réduction des risques d'hyperplasie endométriale et le risque concomitant de carcinome chez les femmes à l'utérus intact.

Les composés de progestatif améliorent la différenciation cellulaire et s'opposent normalement à l'action des œstrogènes en réduisant les niveaux des récepteurs d'œstrogène, en augmentant le métabolisme local des œstrogènes pour des métabolites moins actifs, ou en incitant des produits génétiques qui émoussent les réponses cellulaires à l'œstrogène.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétate de noréthindrone (AN) et l'éthinylœstradiol (EO) sont absorbés rapidement des comprimés de FemHRT avec des concentrations de plasma maximales de noréthindrone et d'éthinylœstradiol apparaissant normalement 1 à 2 heures après le dosage. Les deux sont exposés au métabolisme de premier passage hépatique après le dosage oral, menant à une biodisponibilité d'environ 64 % pour la noréthindrone et de 55 % pour l'éthinylœstradiol. La biodisponibilité des comprimés de FemHRT est semblable à celle de la solution de noréthindrone et un peu inférieure à celle de l'éthinylœstradiol. L'administration du FemHRT avec un repas comptant beaucoup de gras réduit le rythme, mais non la portée de l'absorption de l'éthinylœstradiol. L'absorption de noréthindrone augmente de 27 % suivant l'administration avec de la nourriture.

Le profil complet de pharmacocinétique du FemHRT (0,5 mg AN/2,5 µg EO et 1 mg AN/5 µg EO) n'a pas été réalisé à cause des limitations de sensibilité de titrage. La pharmacocinétique à multiples doses de comprimés de 1 mg AN/10 µg EO a été étudiée chez 18 femmes post-ménopausales. Les concentrations moyennes de plasma de noréthindrone et d'éthinylœstradiol sont présentées dans la figure 1 tandis que les paramètres pharmacocinétiques se trouvent dans le tableau 2. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les concentrations moyennes stabilisées de noréthindrone pour les comprimés de 1 mg AN/5 µg EO (1/5) et 1 mg AN/10 µg EO

(1/10) sont un peu plus que proportionnelles à la dose comparativement aux comprimés de 0,5 mg AN/2,5 µg EO (0,5/2,5), ce qui s'explique en grande partie par des concentrations de globuline spécifique plus élevées. Les concentrations moyennes stabilisées de plasma d'éthinylœstradiol pour les comprimés de FemHRT 0,5/2,5 et de FemHRT 1/5 sont proportionnelles à la dose, mais il y a une augmentation moins que proportionnelle dans la concentration stabilisée pour le comprimé d'AN/EO 1/10.

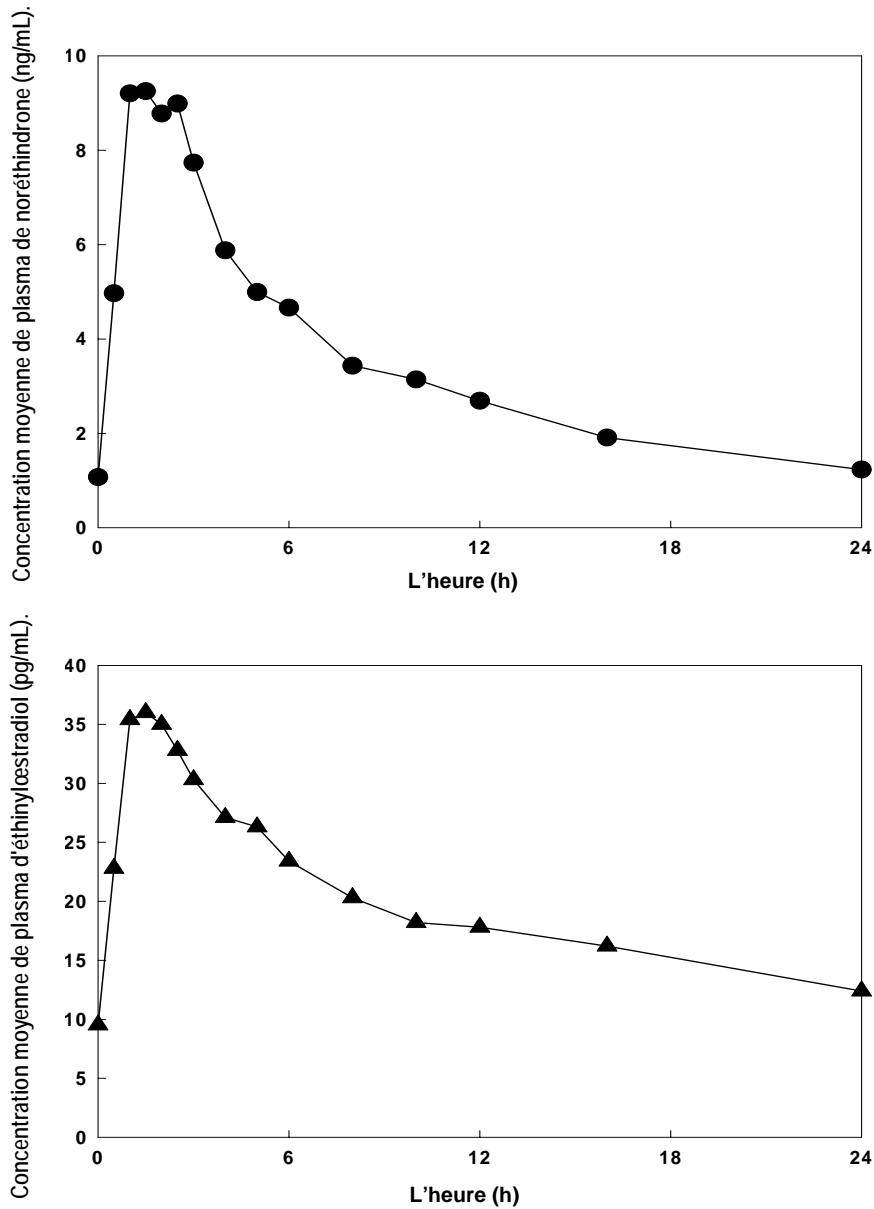


FIGURE 1. Concentrations moyennes stabilisées (jour 87) de plasma de noréthindrone et d'éthinylœstradiol suivant l'administration chronique de comprimés d'AN 1 mg/EO 10 µg.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens à dose unitaire (DU) (jour 1) et stabilisée (jour 87)^a suivant l'administration de comprimés de 1 mg AN/10 µg EO

| | C_{max} | t_{max} | AUC (0-24) | CL/F | t_{1/2} |
|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|---------------|------------------------|
| Noréthindrone | ng/ml | h | ng.hr/mL | ml/min | h |
| Jour 1 | 6,0 (3,3) | 1,8 (0,8) | 29,7 (16,5) | 588 (416) | 10,3 (3,7) |
| Jour 87 | 10,7 (3,6) | 1,8 (0,8) | 81,8 (36,7) | 226 (139) | 13,3 (4,5) |
| | | | | | |
| Éthinylœstradiol | pg/ml | h | pg.hr/mL | ml/min | h |
| Jour 1 | 33,5 (13,7) | 2,2 (1,0) | 339 (113) | NDb | NDb |
| Jour 87 | 38,3 (11,9) | 1,8 (0,7) | 471 (132) | 383 (119) | 23,9 (7,1) |

^aC_{max} = Concentration maximum de plasma; T_{max} = temps de C_{max}; AUC (0-24) = aire sous la courbe de concentration du plasma sur l'intervalle de dosage; et CL/F = clairance orale apparente; t_{1/2} = demi-vie d'élimination

^bND = Non déterminé

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les estimations moyennes de concentrations stabilisées (C_{ss}) de noréthindrone et d'éthinylœstradiol dans les comprimés de FemHRT (AN/EO) sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Concentrations stabilisées moyennes (C_{ss}) de noréthindrone et d'éthinylœstradiol dans des comprimés de AN/EO

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

Distribution

Le volume de distribution de noréthindrone et d'éthinylœstradiol se répartit de 2 à 4 l/kg. Le liant protéique de plasma des deux stéroïdes est extensif (>95 %); la noréthindrone se lie à la fois à l'albumine et à la globuline spécifique, tandis que l'éthinylœstradiol se lie seulement à l'albumine. Bien que l'éthinylœstradiol ne se lie pas à la globuline spécifique, il lance la synthèse de la globuline spécifique. Le FemHRT fait augmenter les concentrations de sérumglobuline spécifique d'environ 2,6 fois par rapport aux valeurs du prétraitement.

Métabolisme

L'acétate de noréthindrone est rapidement désacétylée à de la noréthindrone après administration orale et l'élimination de l'acétate de noréthindrone ne se distingue pas de la noréthindrone administrée oralement. La noréthindrone subit une importante biotransformation, principalement par réduction, suivie d'une conjugaison de sulfate et de

glucuronide. La majorité des métabolites en circulation sont des sulfates, et les glucuronides comptent pour la plupart des métabolites urinaires. Une petite quantité d'acétate de noréthindrone est convertie métaboliquement en éthinylœstradiol, et alors l'exposition à l'éthinylœstradiol après l'administration de 1 mg d'acétate de noréthindrone est égale à une administration orale de 2,8 mcg d'éthinylœstradiol. L'éthinylœstradiol est extensivement métabolisé, tant par oxydation qu'en conjugaison avec le sulfate et le glucuronide. Les sulfates sont les principaux conjugués de circulation d'éthinylœstradiol et les glucuronides prédominent dans l'urine. Le principal métabolite par oxydation est le 2-hydroxyéthinylœstradiol formé par l'isoforme CYP3A4 de cytochrome P450. On croit qu'une partie de ce métabolisme de premier passage hépatique d'éthinylœstradiol se produit dans la muqueuse gastro-intestinale. L'éthinylœstradiol peut faire l'objet d'une circulation entéro-hépatique.

Excrétion

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

Populations et conditions spéciales

Gériatrique

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

Insuffisance hépatocellulaire

On n'a pas évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination du FemHRT. Il se peut toutefois que l'éthinylœstradiol et la noréthindrone soient mal métabolisés pour les patientes souffrant d'une fonction du foie entravée (reportez-vous à CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

L'effet de la maladie rénale sur l'élimination du FemHRT n'a pas été évalué. Chez les femmes pré-ménopausales souffrant de défaillance rénale chronique sous dialyse péritonéale qui reçoivent de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations d'éthinylœstradiol de plasma étaient plus élevées et les concentrations de noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations des femmes pré-ménopausales à fonction rénale normale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposez dans un endroit à température contrôlée entre 15 et 25 °C.

FORMULAIRES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

Taille du paquet : carte à bulles de 28 comprimés.

Flacons de 90 comprimés.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

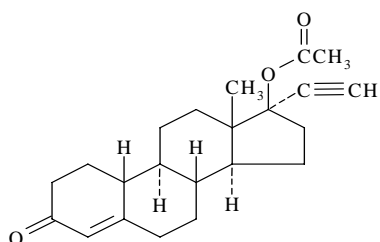
Substance des médicaments

Nom propre : acétate de noréthindrone

Nom chimique : (17a) - 17 (acetyloxy)-19-norpregna-4-en-20-yne-3-one

Forme moléculaire et poids moléculaire : $C_{22}H_{28}O_3$ et 340,46

Formule structurale :



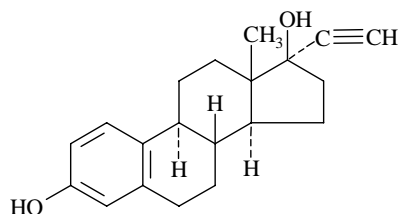
Propriétés physico-chimiques : un solide blanc à point de fusion de 157 ° à 163 °C, soluble librement dans la dioxane, un peu soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

Nom propre : éthinylœstradiol

Nom chimique : (17a) -19-norpregna-1,3 5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Forme moléculaire et poids moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$ et 296,40

Formule structurale :



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

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité du FemHRT (acétate de noréthindrone et éthinyloestradiol) ont été étudiés dans 2 essais cliniques comparatifs à placebo de 12 à 16 semaines pour le traitement de symptômes vasomoteurs, une étude comparative à placebo de 2 ans pour les symptômes vasomoteurs, la prévention de l'ostéoporose et la sécurité endométriale, et une étude comparative de référence d'un an pour confirmer la sécurité endométriale par rapport à une combinaison utilisée fréquemment d'œstrogène-progestatif comprenant de l'œstrogène équin conjugué et de l'acétate médroxyprogestérone (PremarinTM/MPA).

Symptômes vasomoteurs

Deux essais cliniques randomisés, multicentriques, comparatifs avec placebo ont été menés pour déterminer l'efficacité et l'innocuité du FemHRT pour réduire la fréquence des bouffées de chaleur.

A. Étude 376-368

Dans l'étude 376-368, l'effet du FemHRT pour réduire les symptômes vasomoteurs a été établi pour les femmes post-ménopausales (N = 219, 188/219 ont terminé l'étude) qui ont rapporté des symptômes durant la période de base de référence de 2 semaines avec une fréquence moyenne de >40 bouffées de chaleur par semaine. Les patientes ont reçu du FemHRT 0,5/2,5, 1/5 ou un placebo pendant une période de 16 semaines.

À la fin de l'étude, les deux groupes FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 étaient très différents du placebo en ce qui concerne la réduction moyenne de fréquence de bouffées de chaleur par semaine (figure 2).

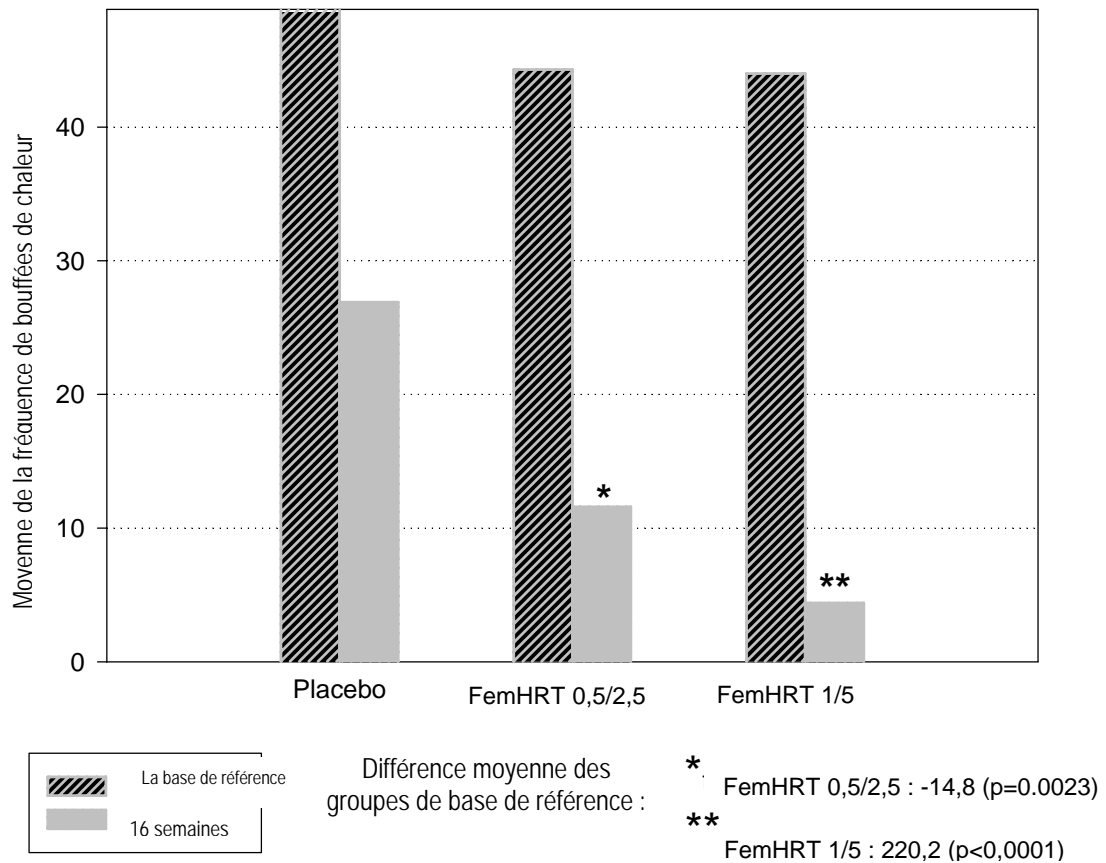


Figure 2. Réduction de la fréquence hebdomadaire de bouffées de chaleur : différence moyenne des groupes de base de référence pour le FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et de placebo à la semaine 16 (étude 376-368)

B. Étude 376-390

Un essai clinique randomisé, multicentrique, comparatif à placebo de 12 semaines a été effectué avec 266 femmes symptomatiques (230/266 ont terminé l'étude) qui avaient au moins 56 bouffées de chaleur modérées à graves durant la semaine précédant la randomisation. En moyenne, les patientes avaient 12 bouffées de chaleur par jour au début de l'étude.

L'efficacité du FemHRT pour le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à graves est démontrée dans la figure 3 (réduction de fréquence des bouffées de chaleur) et dans la figure 4 (réduction d'intensité de bouffées de chaleur). La réduction de fréquence de bouffées de chaleur avec le FemHRT était beaucoup plus grande que celle

du placebo des semaines 2 et 3, pour le FemHRT 1/5 et 0,5/2,5 doses, respectivement. De même, la réduction d'intensité moyenne des bouffées de chaleur avec le FemHRT était beaucoup plus grande qu'avec le placebo des semaines 3 et 6 pour le FemHRT 1/5 et 0,5/2,5 doses, respectivement.

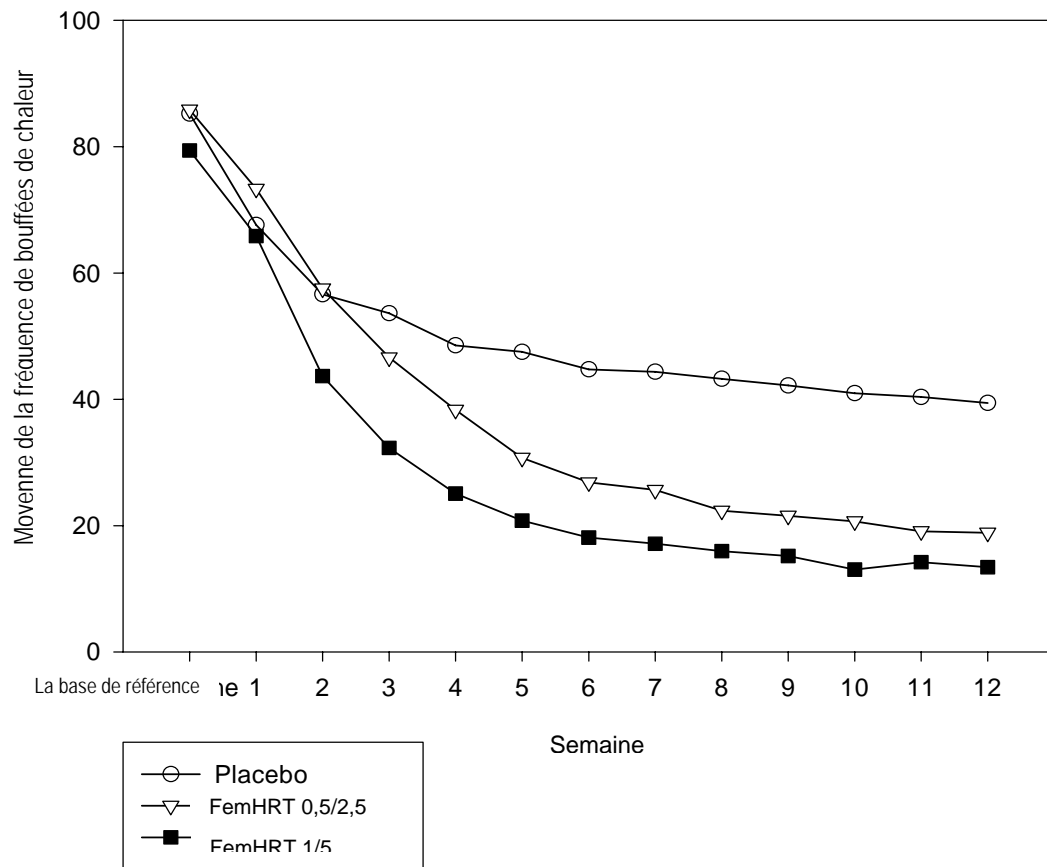


FIGURE 3. Intensité hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

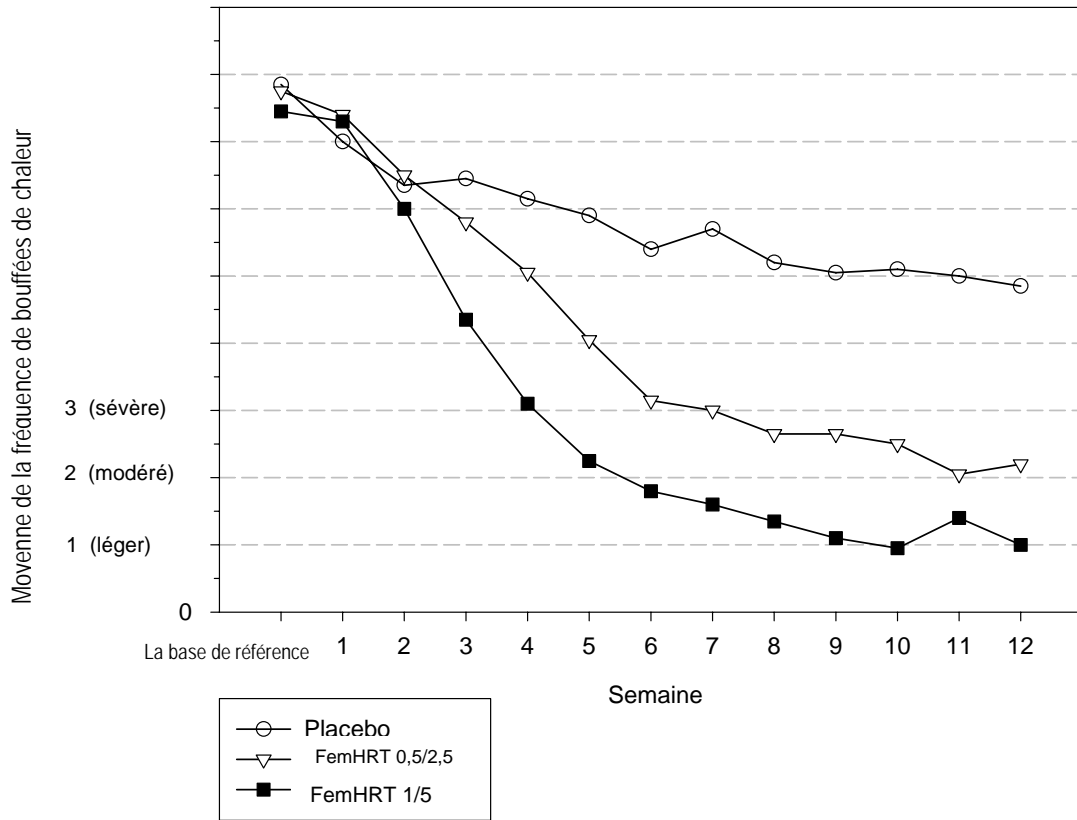


FIGURE 4. Intensité hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

Effet sur la densité minérale des os

A. Étude 376-359

Un essai clinique randomisé, multicentrique, comparatif avec placebo de 2 ans a été mené pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de diverses combinaisons d'AN et d'EO pour le maintien de la densité minérale des os, la protection de l'endomètre et pour déterminer les effets sur les lipides. Cet essai porte le nom d'étude *CHART (376-359) : Continuous Hormones As Replacement Therapy (Hormones continues comme traitement substitutif)*. Les patientes (n = 1265, 822/1265 ont terminé l'étude) ont été randomisées soit avec un placebo, le FemHRT 0,5/2,5, 1/5, ou des doses d'EO non compensées (2,5 ou 5 µg). Toutes les participantes ont reçu 1 000 mg de calcium élémentaire supplémentaire chaque jour.

Dans l'étude CHART (376-359), la densité minérale de l'os trabéculaire (DMO) a été évaluée à la colonne lombaire utilisant la tomодensitométrie quantitative. La densité minérale des os s'est maintenue avec la dose de FemHRT 0,5/2,5, tandis que la dose d'AN/EO 1/5 a mené à une réduction importante de densité minérale des os à chaque évaluation annuelle. L'augmentation de DMO avec la dose de FemHRT 1/5 était statistiquement distincte de celle du groupe à dose de 5 µg EO aux mois 12 et 24. Il y a eu une réduction importante de DMO dans le groupe de placebo (figure 5).

Au cours d'une période de traitement de 24 mois, les patientes des groupes de FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 avaient des différences significatives positives au niveau de la DMO de 5,8 % (p = 0,0026) et 9,8 % (p = 0,0001) respectivement, par rapport au groupe de placebo (différence absolue, changement de % moyen régularisé de la base de référence). Les changements de DMO par rapport au groupe de placebo étaient de 4,1 % (p = 0,0449) et de 4,9 % (p = 0,0116), chez les patientes recevant respectivement 2,5 et 5 µg EO non compensé, au cours de la même période.

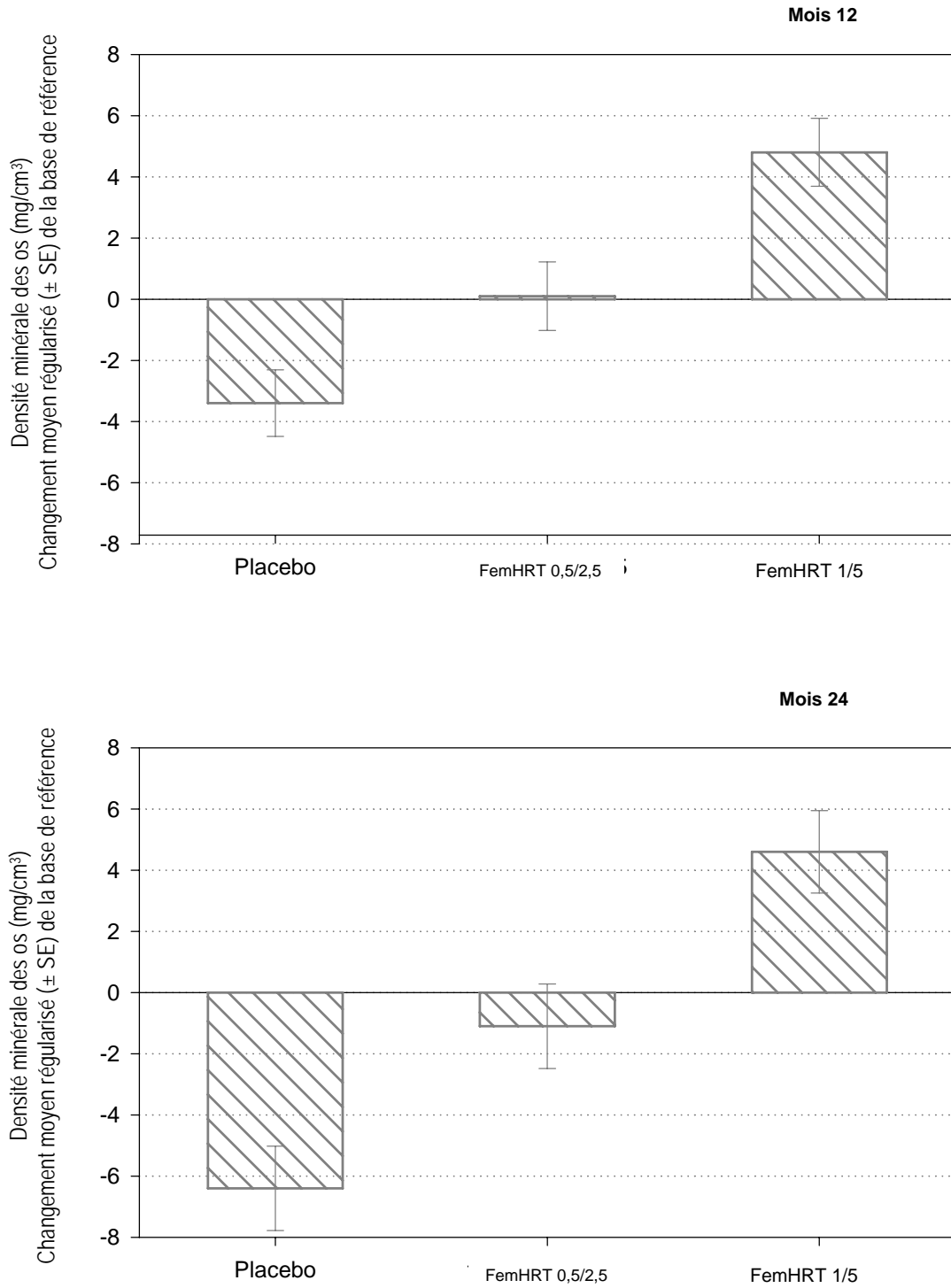


FIGURE 5. Densité minérale des os (mg/cm³) Changement moyen régularisé (± SE) de la base de référence aux mois 12 et 24 (étude CHART, 376-359)

AN = acétate de noréthindrone

EO = éthinylœstradiol

Effets sur l'endomètre

ÉTUDE CHART (376-359) : on a fait des biopsies aux 6 mois dans l'étude CHART. Les biopsies de base de référence ont été classifiées soit à tissu normal (pour environ 95 % des sujets) ou à tissu insuffisant (pour environ 5 % des sujets). On a obtenu des biopsies de suivi pour environ 70 à 80 % des patientes dans chaque volet de l'étude après 12 et 24 mois de thérapie. Tous les groupes EO non compensés ont rapporté au moins 1 cas d'hyperplasie avec l'incidence la plus élevée avec la dose la plus élevée. Aucune hyperplasie n'a été détectée dans les groupes de traitement avec le FemHRT (tableau 4).

La portée de la prolifération de l'endomètre était quantifiée à l'aide de la microscopie électronique par balayage (MEB) et de la microscopie électronique à transmission (MET) et un score de gravité a été attribué (1 = atrophique; 2 = faiblement proliférante; 3 = modérément proliférante; 4 = très proliférante; 5 = hyperplastique). Il y a eu une augmentation reliée à la dose dans le score de gravité avec l'utilisation d'éthinylœstradiol non composé, tandis que l'état de l'endomètre de toutes les combinaisons de doses d'AN/EO était semblable au placebo.

Tableau 4. Résultats de biopsie endométriale après 12 et 24 mois de traitement (Étude CHART 376-359)

| État de l'endomètre | Placebo | FemHRT | | EO seul | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 0,5/2,5 | 1/5 | 2,5 µg | 5 µg |
| Nombre de patientes biopsiées à la base de référence | N = 134 | N = 136 | N = 143 | N = 137 | N = 139 |
| Mois 12 (% patientes) | | | | | |
| Patientes biopsiées (%) | 113 (84) | 103 (74) | 110 (77) | 100 (73) | 114 (82) |
| Tissus insuffisants | 30 | 34 | 45 | 20 | 20 |
| Tissus atrophiques | 60 | 41 | 41 | 15 | 2 |
| Tissus folliculaires | 23 | 28 | 24 | 65 | 91 |
| Hyperplasie de l'endomètre ^a | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mois 24 (% patientes) | | | | | |
| Patientes biopsiées (%) | 94 (70) | 99 (73) | 102 (71) | 89 (65) | 107 (77) |
| Tissus insuffisants | 35 | 42 | 37 | 23 | 17 |
| Tissus atrophiques | 38 | 30 | 33 | 6 | 2 |
| Tissus folliculaires | 20 | 27 | 32 | 60 | 86 |
| Hyperplasie de l'endomètre ^a | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |

^a Toutes les patientes souffrant d'hyperplasie endométriale ont été reportées pour tous les points ponctuels.

Données de sécurité endométriale de l'étude 376-401

L'étude 376-401 était une étude randomisée, à double insu, comparative, multicentrique d'un an de femmes post-ménopausales en santé (n = 945, 657/945 ont terminé l'étude), pour évaluer l'innocuité et l'effet protecteur sur l'endomètre, du FemHRT 1/5, EO seul de 5 µg, un placebo, ou 0,625 mg de PremarinTM/2,5 mg MDA. En outre, tous les sujets ont reçu 1 000 mg de calcium élémentaire supplémentaire chaque jour.

On a obtenu des biopsies de l'endomètre à l'étape de référence et tous les sujets ne devaient avoir aucun signe d'hyperplasie ou de tissu endométrial très proliférant pour participer à l'étude. Les résultats de cette étude reproduisent ceux obtenus de l'étude *CHART* (376-359), soit à la fin de l'an 1, il n'y a eu aucune cas d'hyperplasie observé chez les sujets recevant du FemHRT 1/5. L'autre expérience découlant de cet essai clinique contrôlé et comparatif offre d'autres justifications pour les effets protecteurs endométriaux du FemHRT.

Saignement et/ou saignement vaginal léger

(i) Étude *CHART* (376-359): la figure 6 montre l'incidence de saignement et/ou saignement vaginal léger, tel que déterminé après 24 mois d'observation de l'étude *CHART*. Le nombre de patientes prenant le FemHRT rapportant des saignements et/ou saignements vaginaux légers a diminué régulièrement jusqu'à 13 % à la fin de l'étude.

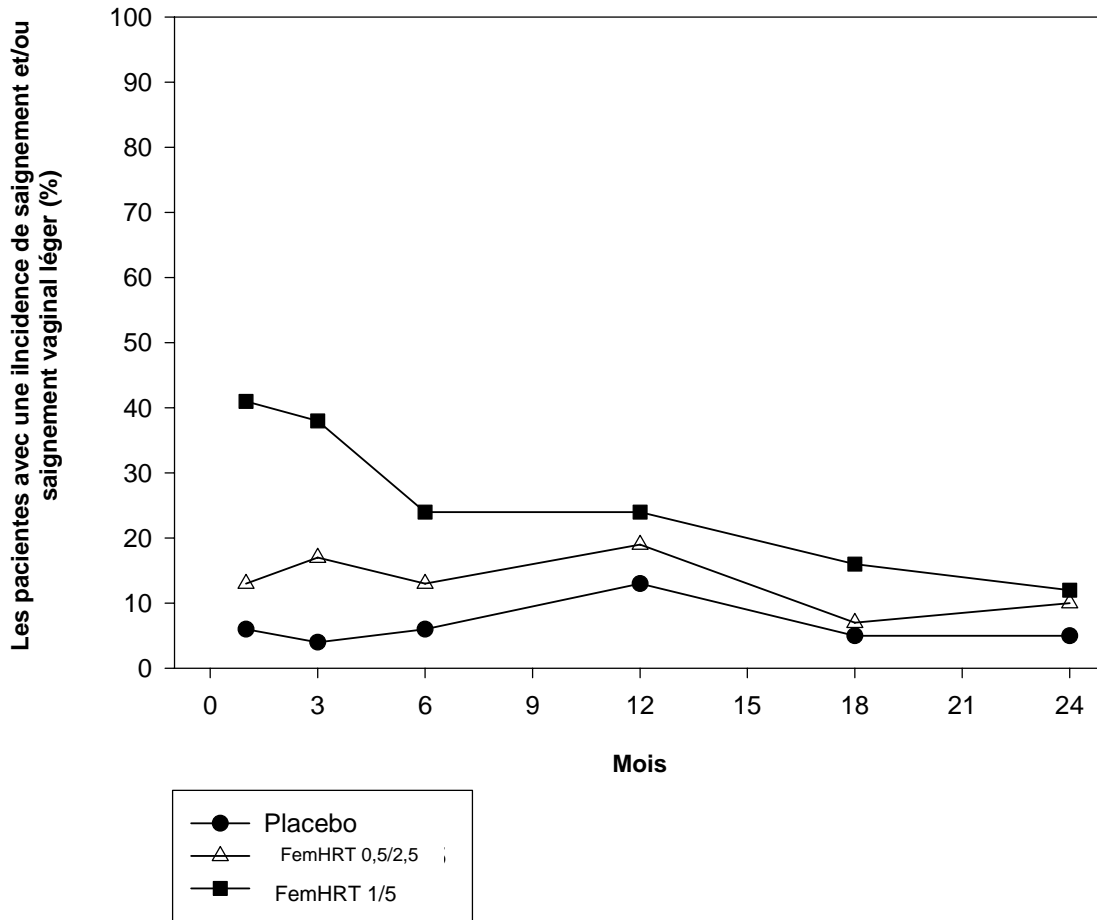


FIGURE 6 : Incidence de saignement et/ou saignement vaginal léger avec le FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et le placebo (*étude CHART 376-359*).

(ii) **Étude 376-401** : les figures 7 et 8 montrent l'incidence mensuelle de saignement seulement et de saignement/saignement léger, tel que déterminé après des observations de 12 mois dans l'analyse de l'*Étude 376-401*. Après 6 mois, l'incidence de saignement et/ou de saignement léger dans l'*Étude 376-401* n'était pas significativement différente entre les groupes FemHRT et placebo.

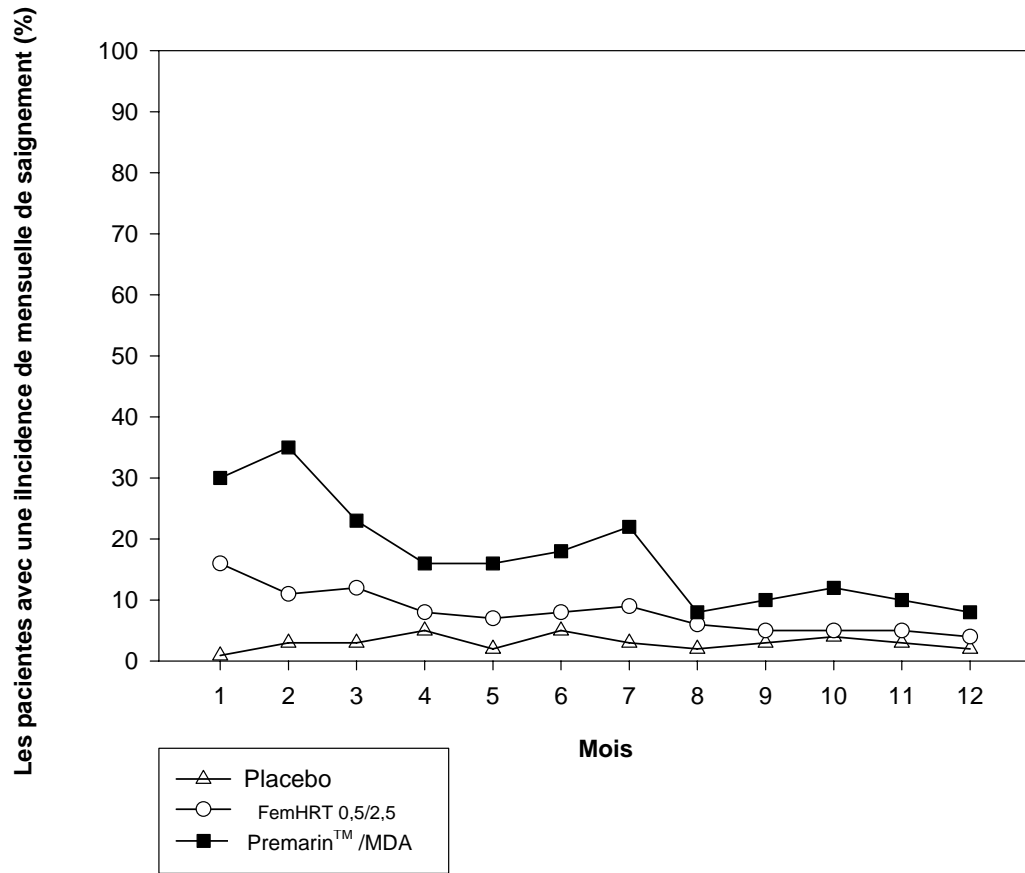


FIGURE 7 : L'incidence mensuelle de saignement avec le FemHRT 1/5, le placebo et Premarin™/MDA (étude 376-401, 12 mois)

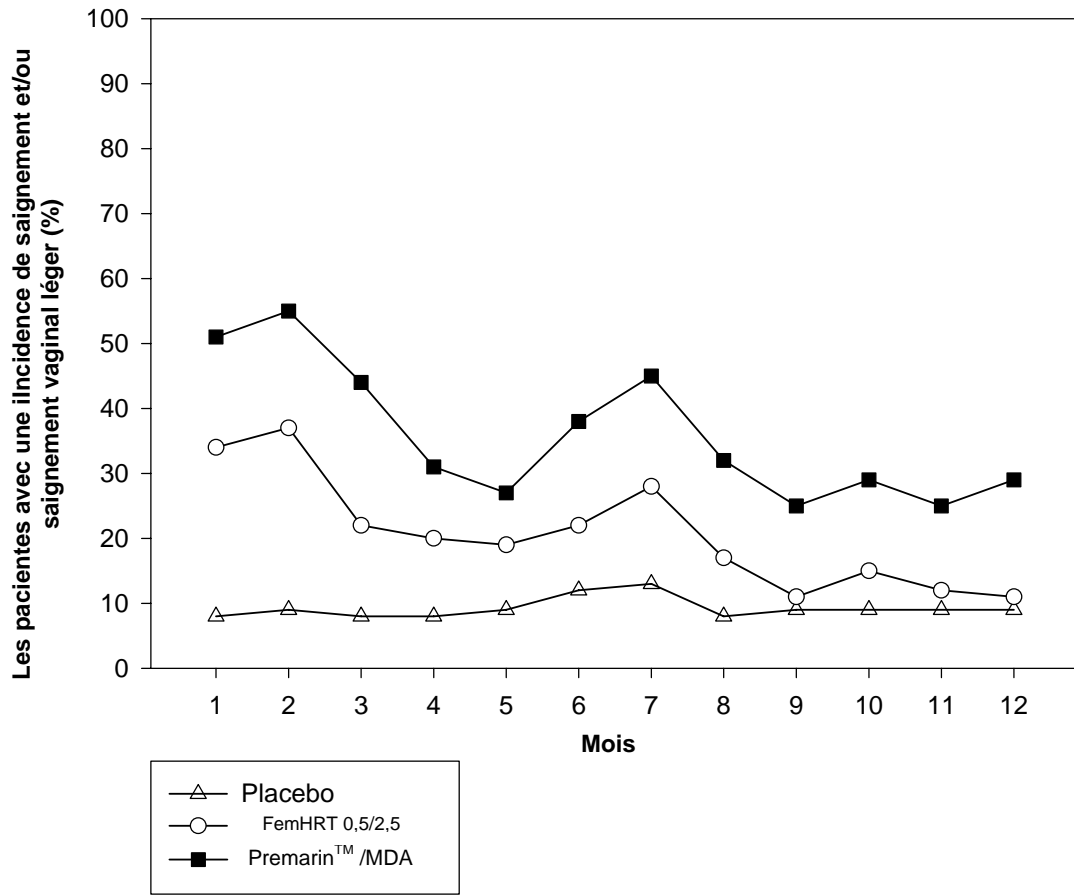


FIGURE 8. L'incidence mensuelle de saignement et/ou saignement vaginal léger avec le FemHRT 1/5, le placebo et Premarin™/MDA (étude 376-401, 12 mois)

Aménorrhée cumulative

(i) Dans l'Étude 376-390, le taux d'aménorrhée, défini sans saignement ou saignement vaginal léger, était évalué pour les groupes de FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et de placebo sur une période de 12 semaines. D'ici la fin de l'étude, le pourcentage cumulatif des sujets souffrant d'aménorrhée dans le groupe de dosage de FemHRT 0,5/2,5 (93 %) et le groupe de dosage de FemHRT 1/5 (87 %) était similaire à celui du groupe placebo (Figure 9).

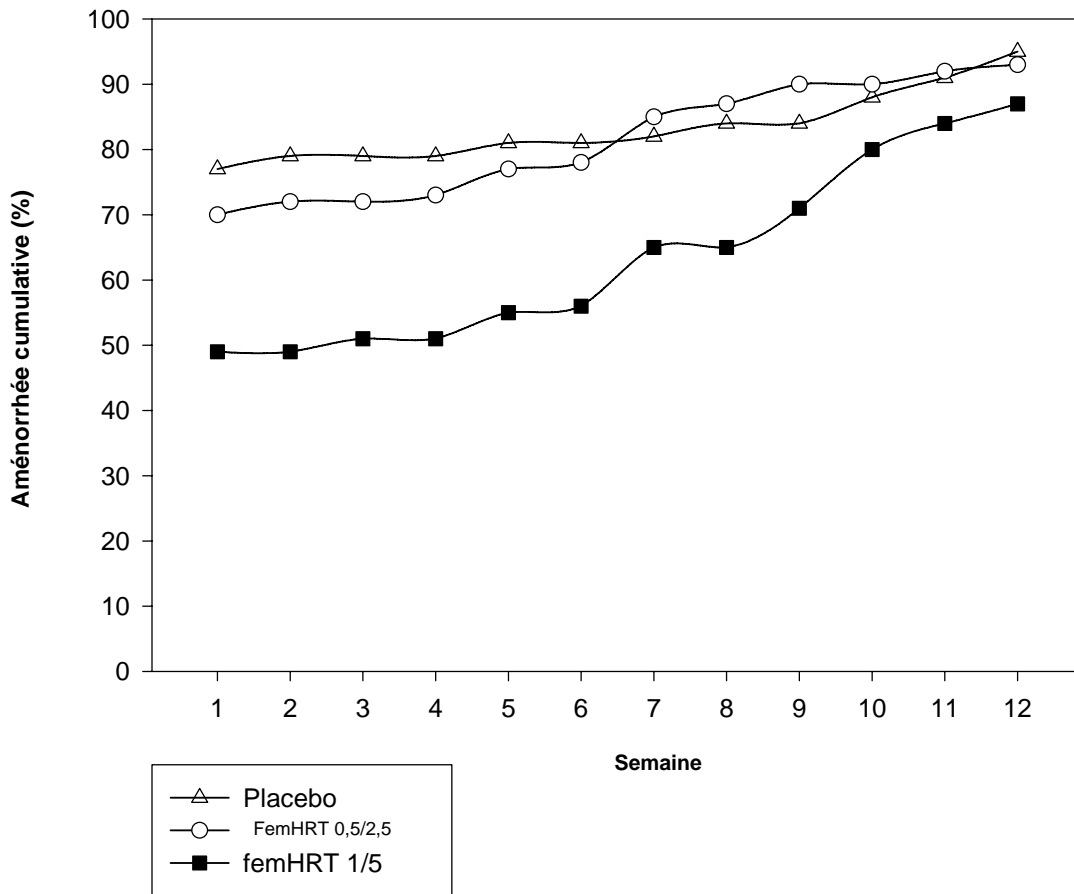


FIGURE 9. Pourcentage des patientes avec une aménorrhée cumulative au fil du temps (étude 376-390)

(ii) **Étude CHART (376-359)** : l'incidence cumulative d'aménorrhée a été évaluée pendant 24 mois pour les volets de FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et de placebo. Les résultats sont présentés dans la figure 10.

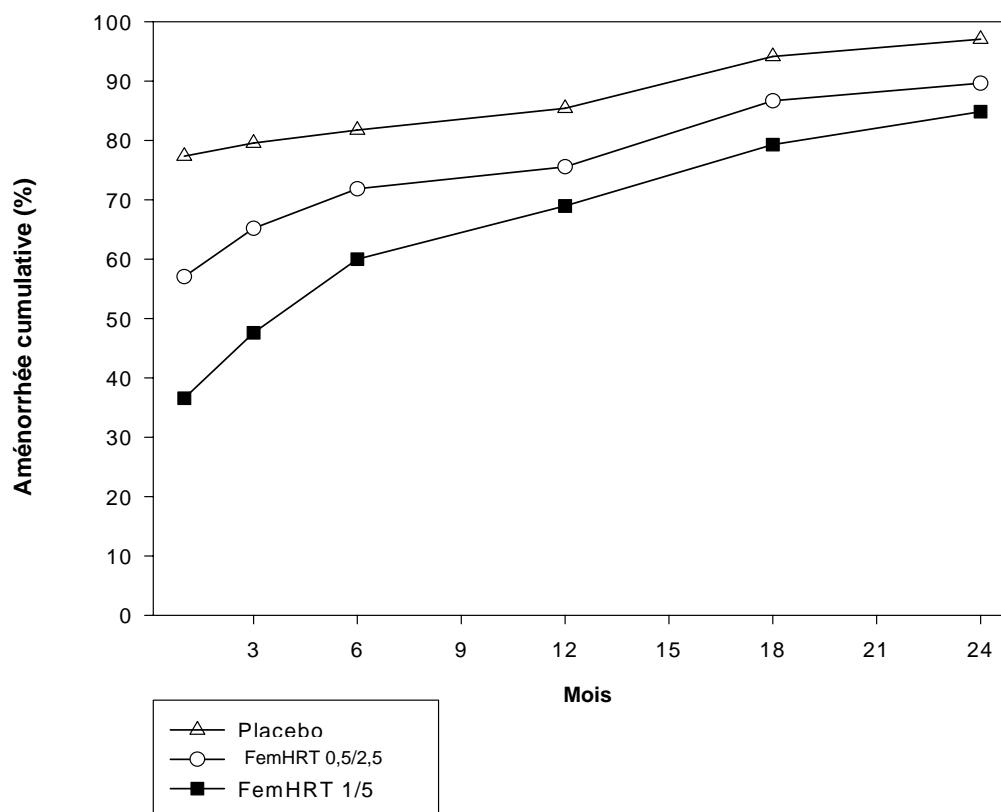


FIGURE 10. Patientes avec une aménorrhée cumulative au fil du temps : population du projet thérapeutique, dernière observation reportée (étude CHART, 376-359)

(ii) **Étude 376-401**

L'incidence cumulative d'aménorrhée a été évaluée pendant 12 mois pour les groupes de FemHRT 1/5, de placebo et de PremarinTM/MDA dans l'Étude 376-401. L'incidence d'aménorrhée avec le FemHRT 1/5 n'était pas distinctement différente du placebo aux mois 9 à 12. L'incidence d'aménorrhée dans le groupe FemHRT 1/5 était distinctement différente du groupe PremarinTM/MDA à chaque intervalle mensuel des mois 1 à 12. Les résultats sont présentés dans la figure 11.

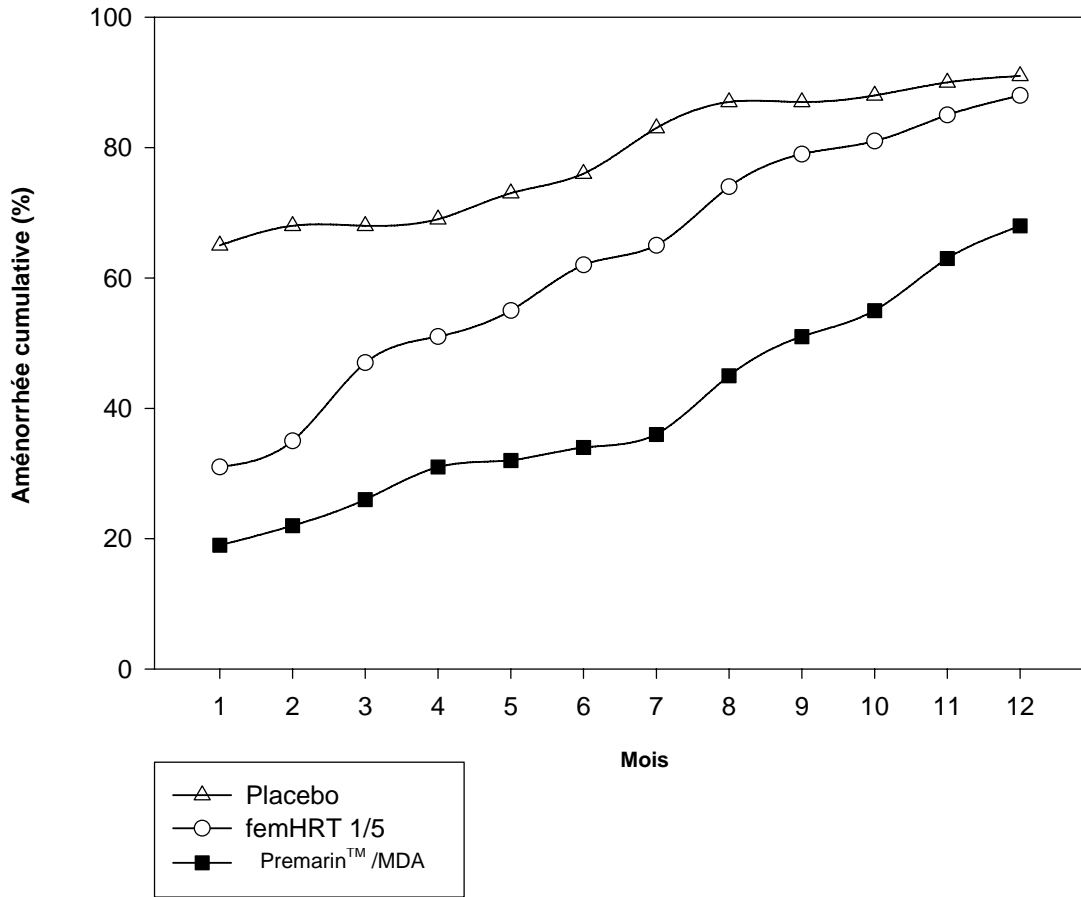


FIGURE 11. Patientes à aménorrhée cumulative au fil du temps : population du projet thérapeutique (étude 376-401)

Effets sur les lipides

Dans l'étude CHART (376-359), le FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 a réduit le cholestérol et le LDL-C. L'augmentation des triglycérides observée avec l'éthinylœstradiol non compensé a été atténuée avec le FemHRT. Le tableau 5 résume les changements moyens du niveau de base pour chaque paramètre lipidique après 2 ans de traitement avec le FemHRT, l'éthinylœstradiol non compensé et le groupe placebo. En outre, le rapport cholestérol et HDL-C est présenté comme indicateur de l'effet d'ensemble.

Tableau 5. % moyen du profil lipidique de base : valeurs après 2 ans de traitement (étude CHART, 376-359)

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

AN = acétate de noréthindrone

EO = éthinylœstradiol

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

Effets sur les paramètres de coagulation

Dans l'Étude 376-390, le facteur VII et l'inhibiteur-1 d'activateur du plasminogène ont diminué par rapport à la base de référence selon la dose, mais sont restés dans la plage de référence normale de laboratoire pour les femmes post-ménopausales randomisées avec le FemHRT. Le temps de fibrinogène et de thromboplastine partielle n'a pas changé par rapport à la base de référence pour tous les groupes combinés de AN/EO.

RÉFÉRENCES

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

18. Sperof L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study): A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:1397-403.
19. Symons J. Comparative effect of norethindrone acetate/ethinyl estradiol and 0.625 mg conjugated estrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate on bleeding control: early results from a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (4 Suppl 1):S84.
20. Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Modern Pathol* 1993; 6:94-106.
21. Marslew U, Riis B, Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1163-8.
22. Magos A, Brincat M, Studd J, et al. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in post-menopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65:496-9.
23. Wark J. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol* 1993; 7:151-81.
24. Reid I, Ames R, Evans M, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in post-menopausal women. *New Eng J Med* 1993; 328:460-4.
25. Bush T, Wells H, James M, et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-96.
26. Kafonek S. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction: a review. *Drugs* 1994; 47(Suppl 2): 16-24.
27. Schwartz J, Freeman R, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1-16.
28. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995; 38:199-210.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
30. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 264-270.
31. Ross R, Paganini-Hill A, Wan P, Pike C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk; estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4): 328-332.
32. Tang M, Jacob D, Stern Y, et al. Effects of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-32.
33. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321-333.

34. Hulley S, Grady, Bush T, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7): 605-613.
35. Grady S, Herrington D, Bittner V, et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1): 49-57.
36. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-3253.
37. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-2662.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

Informations pour les patientes utilisant le FemHRT® comme hormonothérapie

Veillez lire ces INFORMATIONS POUR LES PATIENTES avant de commencer à prendre le FemHRT et à chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance de FemHRT. Il pourrait y avoir de la nouvelle information. Ces informations ne remplacent pas une conversation avec votre fournisseur de soins de santé au sujet de votre état médical ou de votre traitement.

À propos de ce médicament. Qu'est-ce que le FemHRT?

Ce pour quoi le médicament est utilisé

- *Pour soulager les symptômes de ménopause et la démangeaison vaginale associée à la ménopause* – Lorsque le niveau de production d'œstrogène diminue durant la ménopause, certaines femmes ont des bouffées de chaleur. Une bouffée de chaleur est une chaleur soudaine du visage, du cou et/ou de la poitrine qui fait rougir la peau et fait transpirer. Les bouffées de chaleur se présentent souvent la nuit et s'appellent des « sueurs nocturnes ». Les sueurs nocturnes peuvent interrompre le sommeil, ce qui peut mener à la fatigue, à l'irritabilité et à la dépression. La perte d'œstrogène peut aussi causer des changements du vagin et autour du vagin ce qui peut mener à des démangeaisons, des brûlures, de la sécheresse et des relations sexuelles douloureuses. Votre fournisseur de soins de santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous avez encore besoin d'un traitement avec le FemHRT.
- *Pour éviter l'amincissement des os (ostéoporose)* – Après la ménopause, toutes les femmes commencent à perdre du calcium dans leurs os. Au fil du temps, ceci peut mener à l'amincissement des os, ce que l'on appelle l'ostéoporose, ce qui rend les os plus faibles et plus susceptibles de se casser. Si vous utilisez le FemHRT seulement pour prévenir l'ostéoporose à la ménopause, parlez à votre fournisseur de soins de santé pour savoir si un traitement ou un médicament différent sans œstrogène serait préférable. Votre fournisseur de soins de santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous devriez continuer à prendre le FemHRT.

Les exercices avec poids, comme marcher ou courir, et prendre des suppléments de calcium et de vitamine D peuvent aussi réduire les possibilités d'ostéoporose post-ménopausale. Il est important de parler d'exercice et de suppléments avec votre fournisseur de soins de santé avant de commencer.

À quel moment ne pas l'utiliser

Vous ne devriez pas prendre le FemHRT :

- Si vous êtes enceinte ou si vous pourriez l'être
- Si vous allaitez
- Si vous avez un saignement vaginal anormal ou non diagnostiqué.
- Si vous avez ou avez eu certains cancers. Les œstrogènes augmentent le risque de certains types de cancers, y compris le cancer du sein et de l'utérus. Si vous avez ou avez eu le cancer, parlez à votre médecin de l'à-propos de prendre le FemHRT.
- Si vous avez de l'hyperplasie endométriale (prolifération sur la paroi de l'utérus)
- Si vous avez eu ou avez des problèmes quelconques de circulation sanguine y compris des caillots sanguins
- Si vous avez des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque ou d'apoplexie
- Si vous avez des migraines
- Si vous avez eu toute perte de vision à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- En présence d'une maladie du foie
- Si vous avez eu une hystérectomie (ablation de l'utérus)
- Si vous avez une réaction allergique au traitement à l'œstrogène ou au progestatif

Quels sont les ingrédients médicinaux

Éthinylœstradiol et acétate de noréthindrone

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants

Les comprimés de FemHRT contiennent aussi du stéarate de calcium, de la fécule de maïs, du monohydrate de lactose et de la cellulose microcristalline.

Quelles sont ses formes de dosage

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

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

Avertissements et mises en garde

Avertissements importants et mises en garde

Quelle est l'information la plus importante à connaître pour moi au sujet du FemHRT (une combinaison d'hormones œstrogène et progestatif)?

- N'utilisez pas d'œstrogènes et de progestatifs pour prévenir les maladies coronariennes, les crises cardiaques ou les ACV.

- Il faudrait utiliser le FemHRT à la dose efficace la plus basse pendant la période la plus courte.
- Utiliser des œstrogènes et des progestatifs peut augmenter votre risque de crise cardiaque, d'apoplexie, de cancer du sein et de caillots de sang dans les jambes et les poumons. Votre fournisseur de soins de santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous avez encore besoin d'un traitement avec le FemHRT.

- *Maladie cardiaque et AVC* – Le FemHRT ne doit pas être utilisé pour traiter ou prévenir les maladies cardiaques ou les ACV. Les études montrent que la thérapie d'œstrogène/progestatif peut augmenter votre risque de maladie cardiaque et d'ACV.
- *Cancer du sein* – Les études montrent que la thérapie d'œstrogène/progestatif peut augmenter votre risque de cancer du sein. Toutes les femmes, et particulièrement celles qui sont à risque accrue d'un cancer du sein à cause d'antécédents familiaux, de la présence de masses dans le sein, de maladie fibrocystique du sein, de mammogrammes anormaux, devraient discuter avec leur médecin de l'utilisation de HRT. Vous devriez avoir un examen régulier des seins par un professionnel de la santé et vous devriez aussi examiner vos propres seins chaque mois. On pourrait vous conseiller d'avoir un mammogramme (radiographie du sein) avant le début de votre traitement avec le FemHRT et à intervalles réguliers durant le traitement, selon ce que votre médecin considère approprié.
- *Cancer de l'utérus et hyperplasie endométriale* – Le FemHRT contient à la fois un œstrogène et un progestatif. Les femmes qui n'ont pas eu d'ablation de l'utérus (hystérectomie) ont besoin d'ajouter un progestatif à l'œstrogène, comme le FemHRT, pour réduire le risque de prolifération sur la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale). L'hyperplasie endométriale peut mener au développement du cancer de l'utérus.

Si vous prenez tout médicament contenant de l'œstrogène, y compris le FemHRT, vous devriez consulter régulièrement votre médecin pour des examens et lui rapporter immédiatement tout saignement vaginal anormal. Votre médecin devrait identifier la cause de tout saignement vaginal inhabituel. Le saignement vaginal après la ménopause peut être un signe avertisseur de problème grave y compris le cancer de l'utérus.

- *Maladie de la vésicule biliaire* – Les études ont montré qu'il pourrait y avoir un risque accru de maladies de la vésicule biliaire associé à l'utilisation d'œstrogène durant la ménopause.
- *Coagulation sanguine anormale* – Prendre des œstrogènes peut provoquer des changements au niveau du système de coagulation sanguine soit ce qui permet au sang de se coaguler plus facilement. Si des caillots sanguins se forment dans votre courant sanguin, ils peuvent interrompre l'alimentation du sang aux organes

vitaux provoquant de graves problèmes. Ces problèmes peuvent inclure une apoplexie (arrêtant le sang au cerveau), une crise cardiaque (arrêtant le sang au cœur), ou une embolie pulmonaire (arrêtant l'alimentation du sang aux poumons). Toutes ces conditions peuvent mener à la mort ou à de graves invalidités à long terme.

- *Démence* – Les études actuelles indiquent que l'utilisation d'une hormonothérapie combinée pour les femmes de 65 ans et plus peut augmenter le risque de développement probable de démence (perte de mémoire et des fonctions intellectuelles).

Précautions

Comme pour toute nouvelle thérapie, votre médecin voudra probablement vous voir 3 à 6 mois après le début du FemHRT. Après cela, vous devriez voir votre médecin au moins une fois par année pour un examen physique, y compris un test de Papanicolaou et un examen des seins.

- Consultez régulièrement votre fournisseur de soins de santé. **Parlez régulièrement à votre fournisseur de soins de santé (tous les 3 à 6 mois) pour savoir si vous devriez continuer à prendre le FemHRT.**
- Consultez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous avez des saignements vaginaux en prenant du FemHRT.
- Prévoyez un examen des seins et un mammogramme (radiographie du sein) chaque année à moins que votre fournisseur de soins de santé ne vous indique autre chose. **Si des membres de votre famille ont déjà eu un cancer du sein ou si vous avez déjà eu des masses au sein ou un mammogramme anormal (radiographie du sein), vous aurez peut-être besoin d'examens des seins.**
- Si vous souffrez d'hypertension, un niveau de cholestérol élevé (gras dans le sang), de diabète, d'obésité ou si vous utilisez du tabac, vous pourriez avoir plus de risques en termes de maladie cardiaque. **Demandez à votre fournisseur de soins de santé des moyens de réduire vos chances de maladie cardiaque.**

Si vous remarquez les symptômes suivants, vous devriez contacter immédiatement votre médecin :

- Masse dans le sein
- Veines rouges ou enflées, p. ex. veines variqueuses
- Douleur, endolorissement, enflure ou rougeur aux jambes
- Difficulté à respirer ou serrement de la poitrine
- Nausée grave et persistante, vomissement et endolorissement dans l'abdomen
- Graves maux de tête, étourdissement, évanouissement, faiblesse ou changements de vision ou de la parole
- Jaunissement des yeux ou de la peau

N'oubliez pas vos autopalpations régulières des seins chaque mois et rapportez tout changement à votre médecin. Après 50 ans, ou plus tôt selon les recommandations de

votre médecin, il est recommandé d'avoir un mammogramme (radiographie du sein) chaque année ou chaque deux ans.

Interactions avec ce médicament

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

Dosage habituelle

Le FemHRT ne doit être pris que sous supervision de votre médecin. Le FemHRT est très simple à prendre – une pilule, une fois par jour, chaque jour. Vous pouvez prendre le FemHRT en tout temps, avec ou sans nourriture. Toutefois, il est normalement plus facile de planifier sa prise au même moment chaque jour; par exemple tout juste après le brossage de dents ou au moment d'aller au lit.

Surdose

Symptômes : le surdosage avec des produits contenant de l'œstrogène ou du progestatif peut causer nausée, inconfort des seins, rétention aqueuse, boursouffure, saignement vaginal, humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme (croissance de cheveux anormale ou excessive).

Traitement : en cas de surdose, contactez immédiatement votre médecin, l'hôpital ou un centre antipoison.

Dose oubliée

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

L'hormonothérapie ne devrait être utilisée que pendant la période nécessaire. Votre fournisseur de soins de santé et vous devriez réévaluer tous les 3 à 6 mois si vous avez encore besoin d'un traitement avec le FemHRT.

Effets secondaires et quoi faire à leur propos

L'hormonothérapie (HRT) est un traitement efficace utilisé depuis plus de 50 ans. Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec le FemHRT et sont semblables à ce qu'on rapporte avec d'autres produits HRT. Parlez à votre médecin si vous avez ce qui suit :

- Nausée et vomissement

- Endolorissement ou augmentation du sein
- Augmentation des fibromes utérins (croissances bénignes de l'utérus)
- Maux de tête
- Rétention d'extra fluide (œdème)
- Assombrissement tacheté de la peau
- Douleur abdominale

Ceci n'est pas une liste exhaustive de tous les effets secondaires possibles du FemHRT. Pour plus d'information, consultez votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien.

Comment l'entreposer

Il doit être rangé dans un endroit à température contrôlée entre 15 et 25 °C.

Plus d'information

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

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

Est-ce que je prendrai du poids avec le FemHRT?

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