

MONOGRAPHIE DE 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

Association œstrogène-progestatif

Warner Chilcott Canada Co.
4711, rue Yonge
Toronto (Ontario) M5W 3N7

Date de rédaction
12 Août 2010

Contrôle n° 138642

Table des matières	Page
PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS	3
DE LA SANTÉ	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	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 sont une association d'éthinylœstradiol (œstrogène) et d'acétate de noréthindrone (progestatif) prévue pour une administration continue en traitement hormonal substitutif.

FemHRT est indiqué pour :

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

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

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

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

Une ménopause précoce est l'un des éléments prédictifs les plus importants de survenue d'une ostéoporose. D'autres facteurs associés à l'ostéoporose affectent aussi le squelette,

parmi lesquels des facteurs génétiques (petite taille, antécédents familiaux), des facteurs endocriniens (nulliparité, thyrotoxicose, hyperparathyroïdisme, syndrome de Cushing, hyperprolactinémie, diabète de type 1), mode de vie (cigarette, abus d'alcool, modes de vie sédentaires) et nutrition (poids en dessous de la moyenne, faible apport de calcium alimentaire).

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- Dysfonction ou une maladie hépatique active, tout particulièrement de type obstructif
- Antécédents personnels connus ou soupçonnés de néoplasie sensible aux œstrogènes/progestatifs tels qu'un cancer du sein ou de l'endomètre
- Hyperplasie endométriale
- Saignement génital anormal inexplicable
- Grossesse connue ou soupçonnée
- Lactation
- Antécédents actifs ou passés de maladie thromboembolique artérielle (par ex., accident cérébrovasculaire [ACV], infarctus du myocarde, maladie coronarienne)
- Migraine classique
- Antécédent actif ou passé de maladie thromboembolique veineuse (tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou une thrombophlébite active
- Perte de vision partielle ou complète à la suite d'une maladie ophtalmique
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à tout composant du médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 ménopausées durant les 5 années de traitement avec 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone comparativement à celles qui ont reçu des comprimés de placebo, il faudrait particulièrement considérer ce qui suit :

- Il ne **faudrait pas** prescrire des œstrogènes, avec ou sans progestatifs, pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les autres associations d'œstrogènes et de progestatifs n'ont pas été étudiées par la WHI et, en l'absence de données comparables, ces risques devraient être supposés comme semblables. À cause de ces risques, les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, devraient être prescrits aux **dosages efficaces les plus faibles et pour la durée la plus courte** possibles pour l'indication établie.
- Lorsqu'elle est prescrite seulement pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, la thérapie ne doit être envisagée que pour les femmes à risque important d'ostéoporose et le recours à des médicaments sans œstrogènes devrait être étudié avec soin.

Généralités

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

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'utilisation d'un THS combiné 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 un THS combiné (0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués/2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes ayant pris ce THS combiné pendant un an, il y a eu huit cas de plus de cancer du sein invasif (38 avec le THS combiné 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 œstrogène avec progestatif étaient d'histologie similaire, mais de taille plus importante (moyenne [É.-T.], 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement; $p = 0,04$) et à un stade plus avancé par comparaison avec ceux diagnostiqués dans le groupe placebo.

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

Deux cas de cancer du sein sont apparus dans les quatre essais pivot de FemHRT décrits dans la section ESSAIS CLINIQUES. Les deux cas se sont produits lors de l'étude 376-359 : un cancer du sein a été diagnostiqué au 164^e jour chez une personne qui avait reçu aléatoirement la dose de 0,5/2,5 (n = 136). L'étude des marqueurs tumoraux a donné des résultats négatifs pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. Un cas de récurrence a été rapporté lors du suivi. Il y a eu un cas de cancer à une date d'apparition inconnue chez une personne ayant reçu aléatoirement la dose de 1/5 (n = 146). Le médicament a été définitivement interrompu. Lors du suivi, il n'a pas été possible d'éliminer tout rapport de causalité de la part du médicament.

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 aux femmes présentant des facteurs de risque connus associés au développement d'un cancer du sein, comme des antécédents familiaux étroits de cancer du sein (parent au premier degré) ou ayant une pathologie mammaire avec un risque accru (mammographies anormales ou hyperplasie atypique lors d'une biopsie du sein). Il faudrait aussi évaluer d'autres facteurs de risques connus pour le développement d'un cancer du sein tels que la nulliparité, l'obésité, une ménarche précoce, un âge avancé lors de la première grossesse menée à terme et lors de la ménopause.

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

Les avantages d'ensemble et les risques possibles d'un traitement hormonal substitutif devraient être pleinement pris en compte et discutés avec les patientes. Il est important de discuter avec la patiente de la modeste augmentation du risque de cancer du sein après

4 ans de traitement par un THS (tel que rapporté dans les résultats de l'essai de la WHI) et de la mettre en balance avec les avantages connus de ce traitement.

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

Hyperplasie endométriale et carcinome endométrial

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

Dans l'étude CHART (376-359) (reportez-vous aux ESSAIS CLINIQUES), on a démontré que lorsque l'acétate de noréthindrone est administré avec de l'éthinylœstradiol, la fréquence de l'hyperplasie de l'endomètre (un signe avant-coureur possible du cancer de l'endomètre) est réduite à celle observée chez les utilisatrices du placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hyperplasie endométriale détecté avec des doses de FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 administrées pendant 2 ans. Les groupes de traitement par FemHRT 0,5/2,5 et 1/5 n'étaient pas différents du placebo quant au degré de prolifération endométriale.

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

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

Cardiovasculaire

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation de l'œstrogène avec ou sans progestatif est associée à un risque accru d'ACV 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 un traitement hormonal substitutif (THS) combiné comprenant 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes ayant pris ce THS combiné pendant un an, il y a eu sept cas de maladie coronarienne en plus (37 avec le THS combiné comparativement à 30 pour le placebo par 10 000 personnes-années) et huit cas d'ACV en plus (29 par rapport à 21 par 10 000 personnes-années).

Dans les essais cliniques portant sur FemHRT décrits dans la section ESSAIS CLINIQUES utilisant les doses thérapeutiques recommandées de FemHRT, il n'y a eu aucun accident cardiovasculaire.

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

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

Dans l'étude 376-359, un accident ischémique transitoire (AIT) a été rapporté au jour 611 chez un sujet randomisé ayant été réparti aléatoirement au FemHRT à la 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.

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques récentes indiquent que l'utilisation d'un œstrogène avec ou sans progestatif est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV). Les résultats de l'essai de la WHI ont indiqué qu'il y a plus de risques que d'avantages parmi les femmes utilisant un THS combiné (0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués/2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) comparativement au groupe utilisant un placebo. Chez 10 000 femmes ayant pris ce THS combiné pendant une période d'un an, il y a eu dix-huit cas de plus de thrombus dans les poumons et dans les jambes (34 avec le THS combiné comparativement à 16 pour le placebo par 10 000 personnes-années).

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

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

Le risque de TEV peut augmenter temporairement avec une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure non urgente ou une intervention chirurgicale post-traumatique, ou un trauma important. Lorsque cela est possible, le traitement hormonal substitutif devrait être arrêté au moins 4 semaines avant toute chirurgie majeure ou durant les périodes d'immobilisation prolongée, puisque ces événements peuvent être associés à un risque accru de maladie thromboembolique. Chez les femmes suivant un THS (traitement hormonal substitutif), il faut être attentif aux mesures prophylactiques pour éviter la thrombose veineuse (TEV) suivant une intervention chirurgicale. Il faut aussi surveiller étroitement les patientes qui ont des varices.

Le médecin devrait être attentif aux premiers signes de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces problèmes sont décelés ou soupçonnés, le traitement par FemHRT doit être arrêté immédiatement.

Tension artérielle

Les femmes sous traitement hormonal substitutif présentent parfois une augmentation de la tension artérielle qui, dans la plupart des cas, revient à la normale une fois qu'elles ont cessé de prendre le médicament. La tension artérielle doit être surveillée avec l'utilisation d'un THS. Une augmentation de la tension artérielle chez les patientes qui étaient précédemment normotendues ou hypertendues doit être évaluée et la thérapie par FemHRT pourrait devoir être interrompue.

Endocrinien/métabolisme

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

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

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

Génito-urinaire

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

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

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

Hématologique

Lorsque cela est possible, le traitement hormonal substitutif devrait être arrêté au moins 4 semaines avant toute chirurgie majeure ou durant les périodes d'immobilisation prolongée, puisque ces événements peuvent être associés à un risque accru de thromboembolie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

On a rapporté un risque 2 à 4 fois plus élevé du risque de maladies de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie chez les femmes qui reçoivent des œstrogènes après la ménopause. Il faut être prudent pour les patientes qui ont des antécédents d'ictère et de prurit reliés aux œstrogènes. Si un ictère cholestatique survient durant le traitement par FemHRT, le médicament doit être arrêté et des examens appropriés entrepris.

Les personnes qui pourraient être atteintes d'une maladie hépatique devraient faire l'objet d'une évaluation périodique de la fonction hépatique. Pour obtenir des renseignements sur les tests d'exploration des fonctions hépatique et endocrine, reportez-vous à la section SURVEILLANCE ET ESSAIS 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 faiblement métabolisés chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique (reportez-vous à la section 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 non ménopausées souffrant d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale ayant reçu plusieurs doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol étaient plus élevées et les concentrations de noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations mesurées chez les femmes non ménopausées dont la fonction rénale est normale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les preuves épidémiologiques actuelles indiquent que l'utilisation d'un THS combiné est associée à un risque accru de démence. L'étude sur la mémoire « Women's Health Initiative Memory Study », une sous-étude clinique de la WHI, a suivi 4 532 femmes ménopausées de 65 ans et plus, et sans démence initiale. On a rapporté un risque relatif deux fois plus élevé de survenue probable d'une démence après un suivi moyen de 4,05 ans dans le groupe traité avec une dose quotidienne de 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg de médroxyprogestérone comparativement à celui traité avec un placebo (rapport des risques instantanés [RRI] 2,05, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,21 à 3,480. Ce risque accru serait à l'origine de 23 cas additionnels de démence par 10 000 femmes par an (45 vs 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 ménopausée étudiée.

Surveillance et essais de laboratoire

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

- diminution de la clairance de la sulfobromophthaléine
- allongement du temps de Quick et du temps partiel de thromboplastine; niveaux accrus de fibrinogène et d'activité fibrinogène; augmentation des facteurs VII, VIII, IX et X de la coagulation; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la norépinéphrine; antithrombine III réduite.
- élévation de la globuline liant la thyroxine (TBG), menant à une augmentation de l'hormone thyroïdienne totale (T4) circulante telle que mesurée par une méthode sur colonne ou par dosage radioimmunologique; diminution de la fixation de la T3 libre sur résine, reflétant la TBG élevée; la concentration de T4 libre n'est pas modifiée.
- d'autres protéines de liaison peuvent être élevées dans le sérum, soit la globuline liant les corticostéroïdes (CBG), la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), menant à une augmentation des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels circulant, respectivement; les concentrations des hormones biologiquement actives ou libres ne changent pas.
- diminution de la tolérance au glucose
- diminution de la réponse au test à la MÉTOPIRONE®
- diminution de la concentration sérique des folates
- augmentation de la concentration sérique des phospholipides et des triglycérides.

Les résultats des essais de laboratoire précédents ne doivent pas être considérés fiables à moins que la thérapie n'ait été interrompue pendant 2 à 4 semaines. Le pathologiste devrait être informé du fait que la patiente suit une thérapie œstro-progestative lorsque les prélèvements concernés sont soumis.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables, signalés à une fréquence ≥ 5 % lors des études cliniques comparatives contre placebo du FemHRT, sont illustrés au tableau 1 ci-dessous.

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

SYSTÈME CORPOREL/ Événement indésirable	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 au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

- **Gastro-intestinaux** : nausée, vomissement, malaise abdominal (crampes, pression, douleur), ballonnement, trouble de la vésicule biliaire, insuffisance hépatique asymptomatique, ictère cholestatique.
- **Génito-urinaires** : métrorragies, microrragies, changement du flux menstruel, dysménorrhée, prurit/écoulement vaginal, dyspareunie, hyperplasie endométriale, syndrome de type prémenstruel, réactivation de l'endométriose, cystite, modification de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales.
- **Peau** : chloasma ou mélasme, qui peut persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme, acné.
- **Endocrines** : enflure et endolorissement des seins, augmentation de la glycémie, tolérance au glucose réduite, rétention de sodium.
- **Cardiovasculaires/hématologiques** : palpitations, cas isolés de thrombophlébite, maladie thromboembolique, aggravation des varices, augmentation de la tension artérielle (voir les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), thrombose coronaire, modification des tests de la coagulation (reportez-vous à la section SURVEILLANCE ET ESSAIS DE LABORATOIRE sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- **Système nerveux central (SNC)** : aggravation des crises de migraine, maux de tête, dépression, nervosité, étourdissement, fatigue, irritabilité, lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique).
- **Ophthalmiques** : troubles visuels, augmentation de la courbe de la cornée, intolérance aux verres de contact (voir la rubrique SNC ci-dessus).
- **Divers** : modification de l'appétit, changements de poids corporel, œdème, névrite, modification de la 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 indésirables persistent, il faut réévaluer la prescription du traitement hormonal substitutif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

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

On a noté des concentrations plasmatiques réduites de l'acétaminophène et une clairance accrue de témazépam, d'acide salicylique, de morphine et d'acide clofibrigue lorsque ces médicaments sont administrés avec certains médicaments

contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol).

Interactions médicament-aliment

FemHRT peut être pris sans égard aux repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

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

1. Traitement des symptômes vasomoteurs

Il faudrait donner 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. L'état des patientes devraient être réévalué de 3 à 6 mois après le début du traitement pour déterminer la réaction au traitement.

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

Il faudrait donner 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. L'état des patientes devrait être réévalué de 3 à 6 mois après le début du traitement pour déterminer la réaction au traitement.

3. Prévention de l'ostéoporose

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

Pharmacodynamique

Oestrogènes

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

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

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

Progestatif

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

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

Pharmacocinétique

Absorption

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

Le profil complet de pharmacocinétique 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 limites de sensibilité du dosage. La pharmacocinétique à doses multiples de comprimés de 1 mg AN/10 µg EO a été étudiée chez 18 femmes ménopausées. Les concentrations plasmatiques moyennes de noréthindrone et d'éthinylœstradiol sont présentées dans la figure 1, tandis que les paramètres pharmacocinétiques se trouvent dans le tableau 2. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les concentrations moyennes au plateau de la noréthindrone pour les comprimés de 1 mg AN/5 µg EO (1/5) et 1 mg AN/10 µg EO (1/10) sont un peu plus que proportionnelles à la dose comparativement aux comprimés

de 0,5 mg AN/2,5 µg EO (0,5/2,5), ce qui s'explique en grande partie par des concentrations plus élevées de globuline liant les hormones sexuelles. Les concentrations plasmatiques moyennes au plateau de l'éthinylœstradiol pour les comprimés de FemHRT 0,5/2,5 et de FemHRT 1/5 sont proportionnelles à la dose, mais il y a une augmentation moins que proportionnelle de la concentration au plateau pour le comprimé d'AN/EO 1/10.

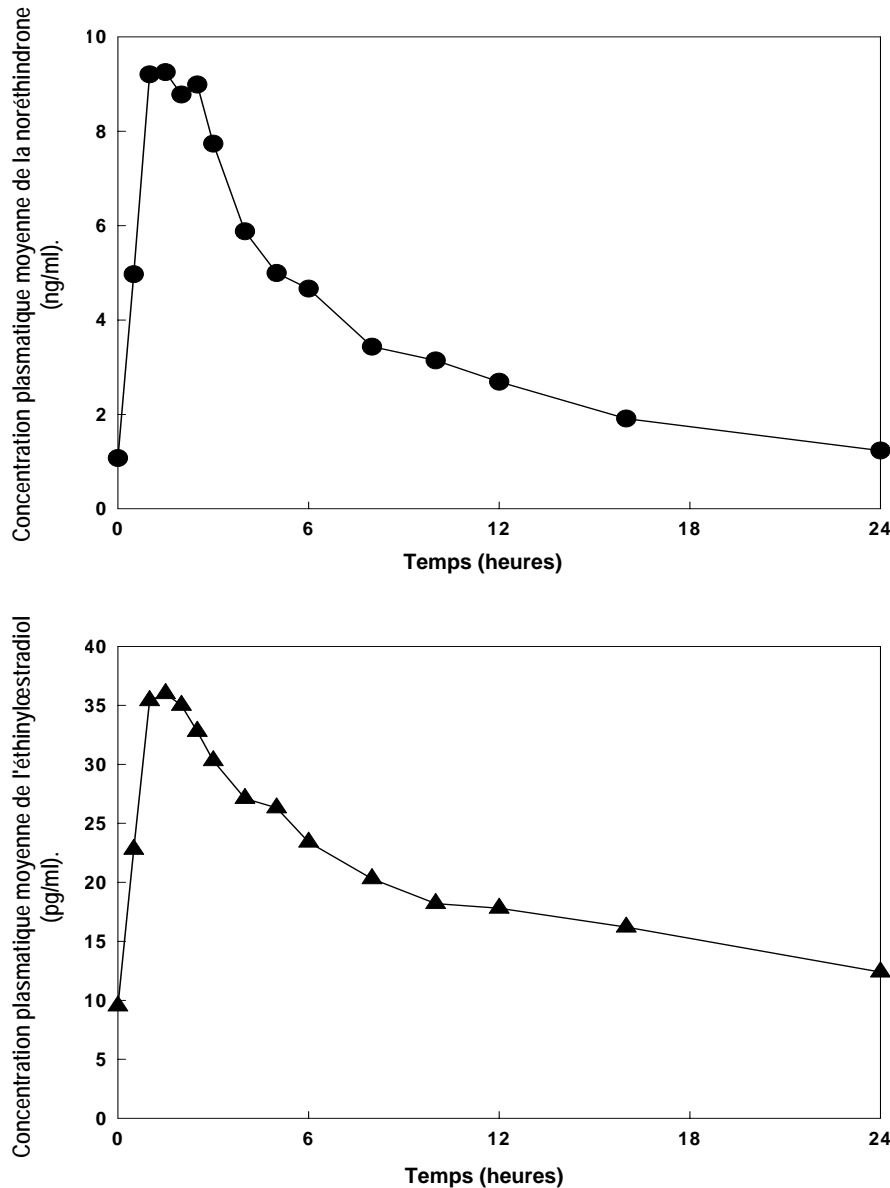


FIGURE 1. Concentrations plasmatiques moyennes au plateau (jour 87) de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol suivant l'administration répétée de comprimés d'AN 1 mg/EO 10 µg.

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

	C_{max}	t_{max}	SSC (0-24)	CL/F	t_{1/2}
Noréthindrone	ng/ml	h	ng.h/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.h/ml	ml/min	h
Jour 1	33,5 (13,7)	2,2 (1,0)	339 (113)	ND ^b	ND ^b
Jour 87	38,3 (11,9)	1,8 (0,7)	471 (132)	383 (119)	23,9 (7,1)

^aC_{max} = Concentration plasmatique maximale; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max}; SSC (0-24) = surface sous la courbe de la concentration plasmatique sur la période d'administration; 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 des concentrations au plateau (C_{ss}) de la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol dans les comprimés de FemHRT (AN/EO) sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Concentrations moyennes au plateau (C_{ss}) de la noréthindrone et de l'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 la noréthindrone et de l'éthinylœstradiol varie entre 2 et 4 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques des deux stéroïdes est importante (>95 %); la noréthindrone se lie à la fois à l'albumine et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) tandis que l'éthinylœstradiol se lie seulement à l'albumine. Bien que l'éthinylœstradiol ne se lie pas à la SHBG, il déclenche la synthèse de la SHBG. FemHRT fait augmenter les concentrations sériques de la SHBG d'environ 2,6 fois par rapport aux valeurs du prétraitement.

Métabolisme

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

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

Excrétion

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

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de FemHRT 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.

Type d'emballage : Plaquette alvéolée de 28 comprimés.
Flacon de 90 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

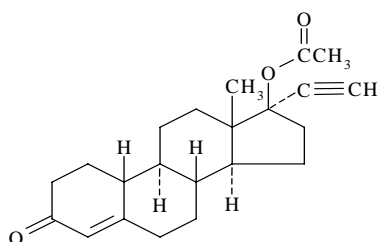
Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate de noréthindrone

Nom chimique : (17a-) - 17 (acétyloxy)-19-norprégna-4-en-20-yne-3-one

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

Formule développée :



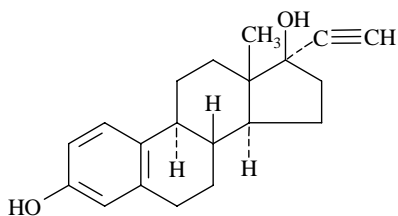
Propriétés physico-chimiques : solide blanc à point de fusion de 157 ° à 163 °C, facilement soluble dans le dioxane, faiblement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

Nom propre : éthinylœstradiol

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

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

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

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

Symptômes vasomoteurs

Deux essais cliniques multicentriques. à répartition aléatoire et contrôlés par 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 (fréquence) a été établi pour les femmes ménopausées (N = 219, 188/219 ont terminé l'étude) qui ont rapporté des symptômes durant une période initiale de référence de 2 semaines, avec une fréquence moyenne de > 40 bouffées de chaleur par semaine. Les patientes ont reçu FemHRT 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 significativement différents du placebo en ce qui concerne la réduction moyenne de la fréquence des bouffées de chaleur (figure 2).

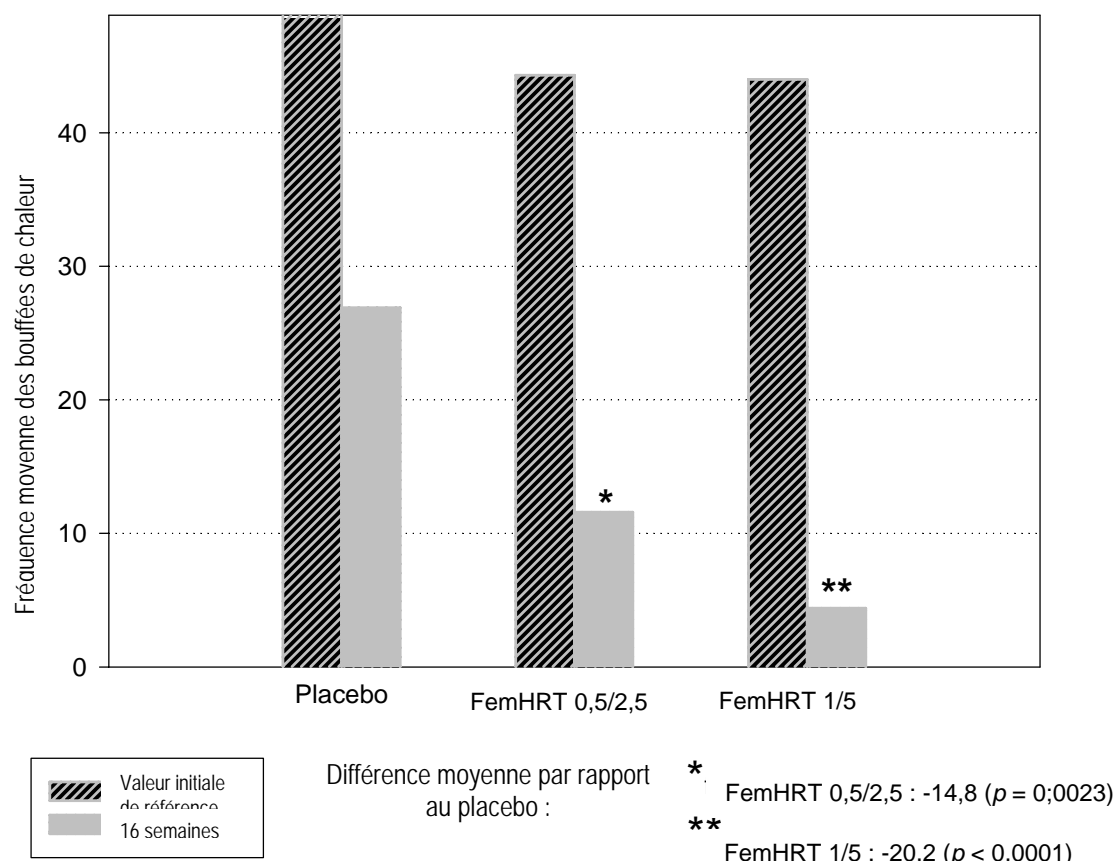


Figure 2. Réduction de la fréquence hebdomadaire de bouffées de chaleur : différence moyenne par rapport à la valeur initiale de référence pour les groupes FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et placebo à la semaine 16 (étude 376-368)

B. Étude 376-390

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

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

significativement plus grande que celle du placebo à partir des semaines 2 et 3, respectivement pour les dosages 1/5 et 0,5/2,5 du FemHRT. De même, la réduction de l'intensité moyenne des bouffées de chaleur avec FemHRT était significativement plus grande qu'avec le placebo à partir des semaines 3 et 6, respectivement pour les dosages 1/5 et 0,5/2,5 du FemHRT.

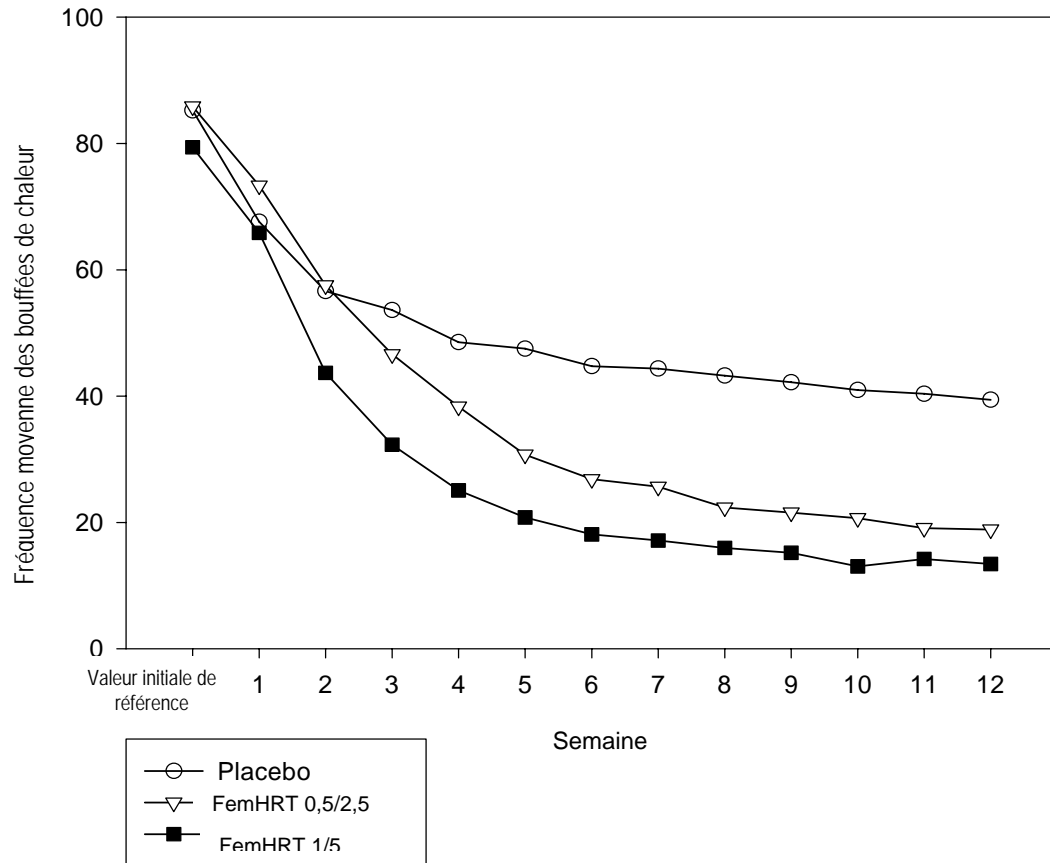


FIGURE 3. Fréquence hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

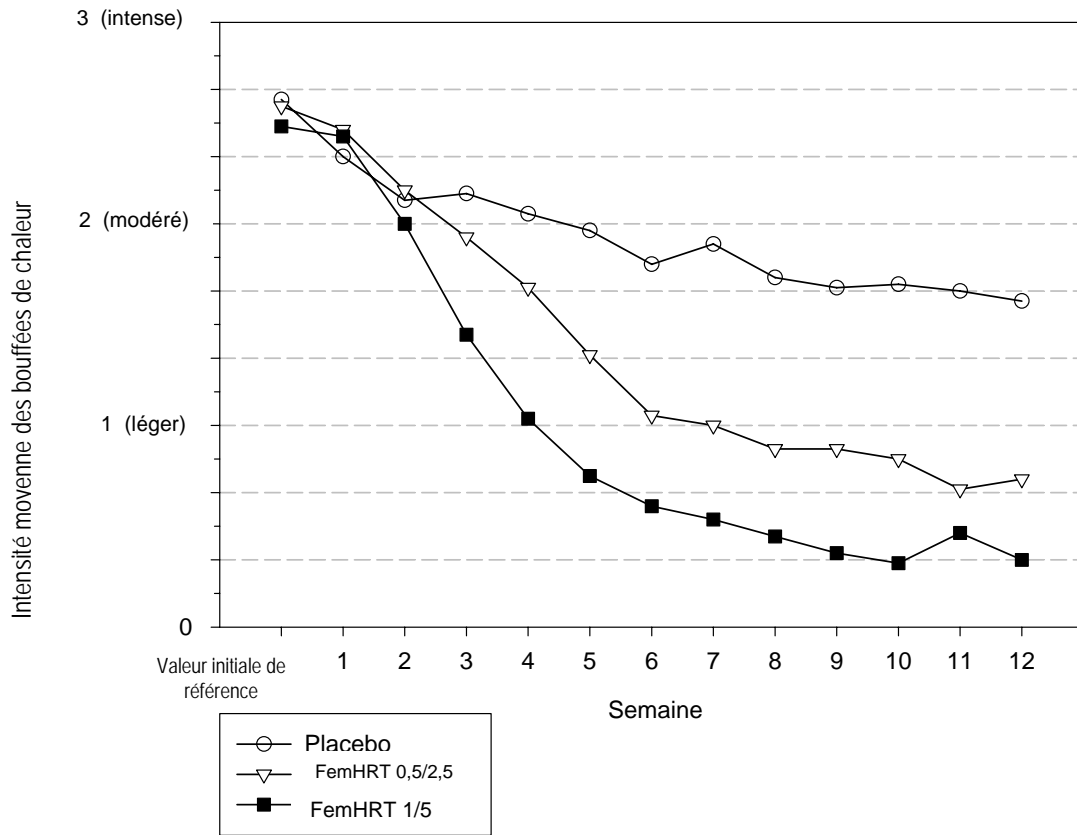


FIGURE 4. Intensité hebdomadaire moyenne des bouffées de chaleur, par groupe de traitement (étude 376-390)

Effet sur la densité minérale osseuse

A. Étude 376-359

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

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

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

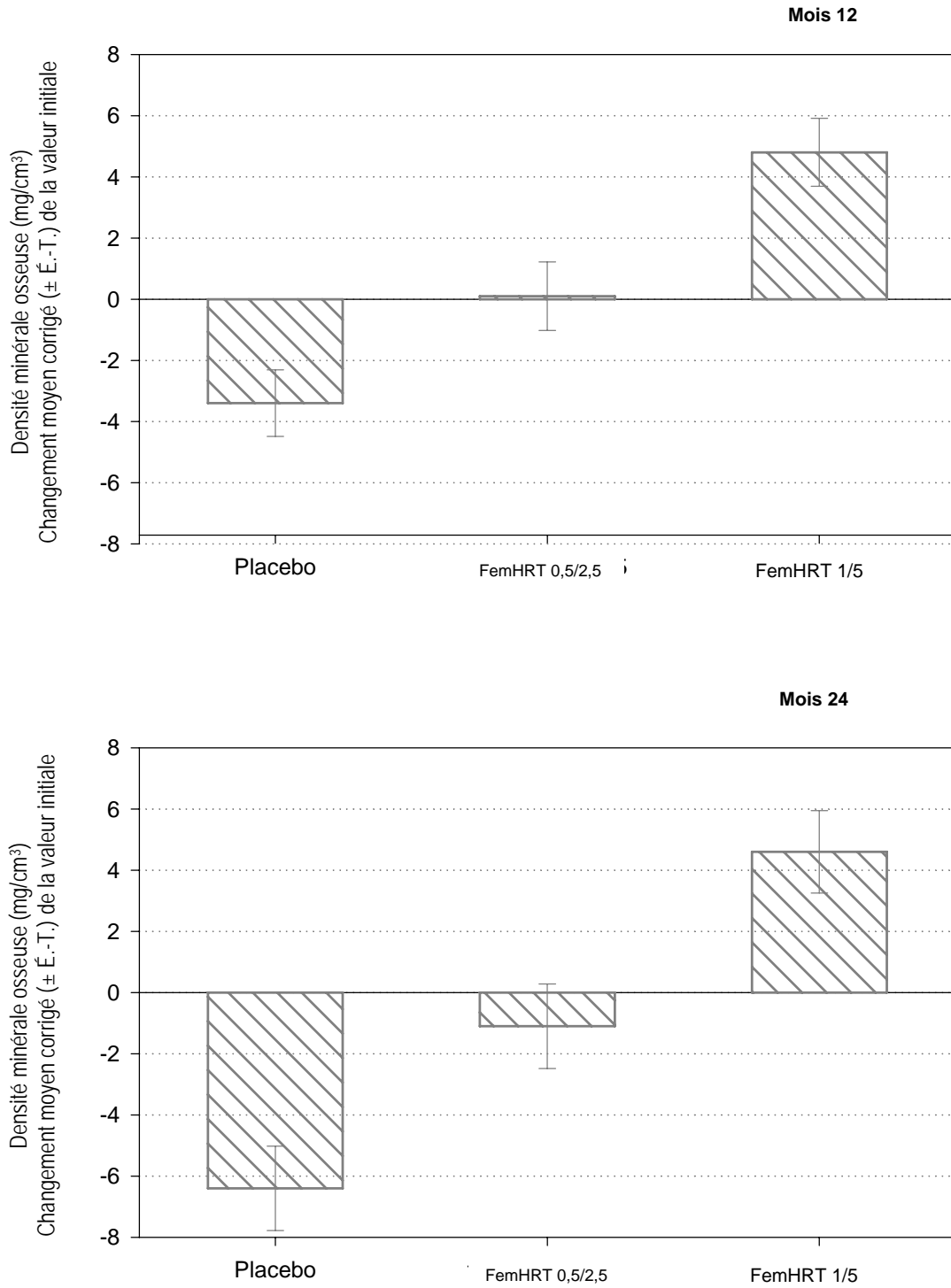


FIGURE 5. Changement moyen corrigé (\pm écart-type) de la densité minérale osseuse

(mg/cm³) entre la valeur initiale de référence et les 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 à intervalles de 6 mois dans l'étude CHART. Les biopsies initiales de référence ont été classifiées soit comme tissu normal (pour environ 95 % des sujets) ou comme tissu insuffisant (pour environ 5 % des sujets). On a obtenu des biopsies de suivi pour environ 70 à 80 % des patientes dans chaque groupe de l'étude après 12 et 24 mois de thérapie. Tous les groupes EO non compensés ont rapporté au moins 1 cas d'hyperplasie, la plus grande incidence étant observée avec la dose la plus forte. Aucune hyperplasie n'a été détectée dans les groupes de traitement par FemHRT (tableau 4).

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

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

État de l'endomètre	Placebo	FemHRT		EO seul	
		0,5/2,5	1/5	2,5 µg	5 µg
Nombre de patientes biopsiées à l'origine	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)
Tissu insuffisant	30	34	45	20	20
Tissu atrophique	60	41	41	15	2
Tissu proliférant	23	28	24	65	91
Hyperplasie de l'endomètre ^a	0	0	0	0	1
Mois 24 (% patientes)					
Patientes biopsiées (%)	94 (70)	99 (73)	102 (71)	89 (65)	107 (77)
Tissu insuffisant	35	42	37	23	17
Tissu atrophique	38	30	33	6	2
Tissu proliférant	20	27	32	60	86
Hyperplasie de l'endomètre ^a	1	0	0	0	2

^a Les biopsies de toutes les patientes souffrant d'hyperplasie endométriale ont été poursuivies pour toutes les évaluations.

Données de sécurité endométriale de l'étude 376-401

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

On a obtenu des biopsies de l'endomètre au départ. Pour participer à l'étude, les sujets ne devaient avoir aucun signe d'hyperplasie ou de tissu endométrial très proliférant. Les résultats de cette étude reproduisent ceux obtenus dans l'étude *CHART* (376-359), à savoir, à la fin de la première année, il n'y avait eu aucun cas d'hyperplasie observé chez les sujets recevant FemHRT 1/5. L'autre expérience découlant de cet essai clinique contrôlé et comparatif apporte d'autres éléments confirmant les effets protecteurs endométriaux du FemHRT.

Métrorragies ou microrragies

(i) *Étude CHART (376-359)* : la figure 6 montre l'incidence des métrorragies ou microrragies, telle que déterminée à partir des observations sur 24 mois de l'étude *CHART*. Le nombre de patientes prenant FemHRT rapportant des métrorragies ou microrragies a diminué régulièrement pour atteindre 13 % à la fin de l'étude.

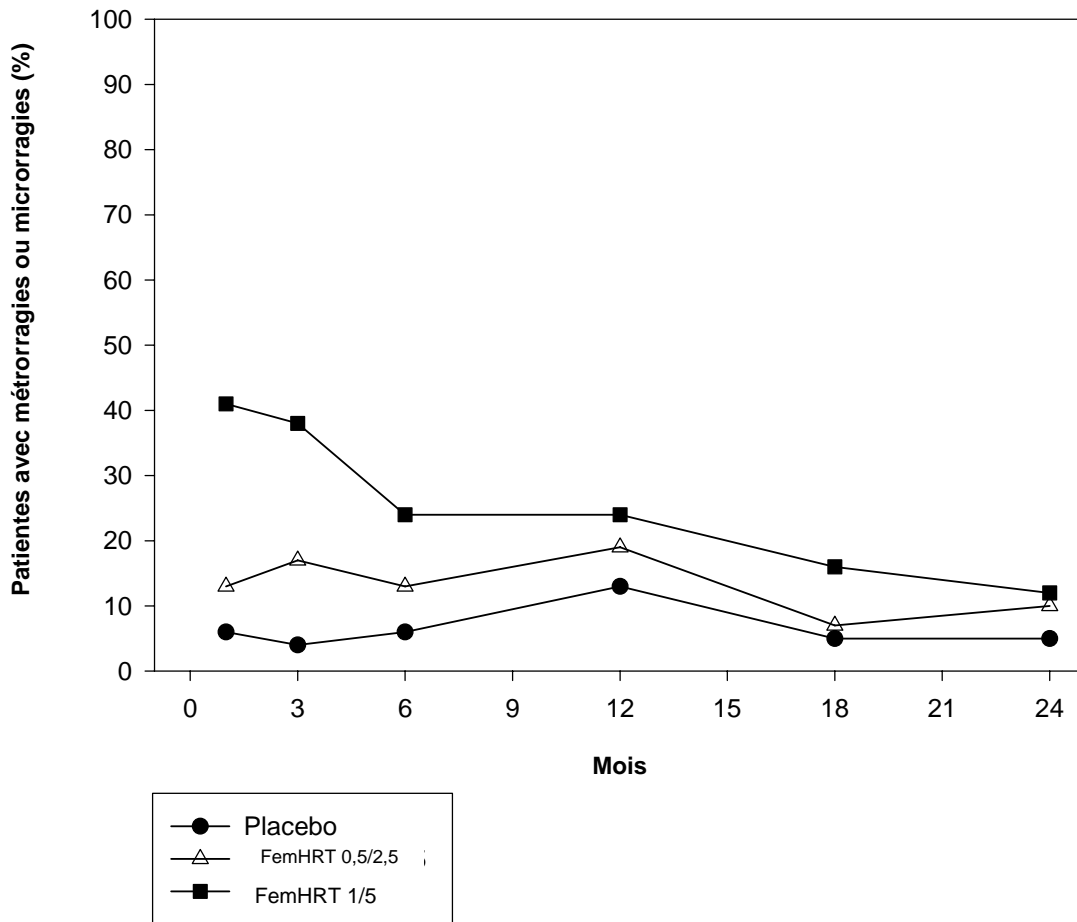


FIGURE 6 : Incidence des métrorragies ou microrragies avec FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et le placebo (*étude CHART 376-359*).

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

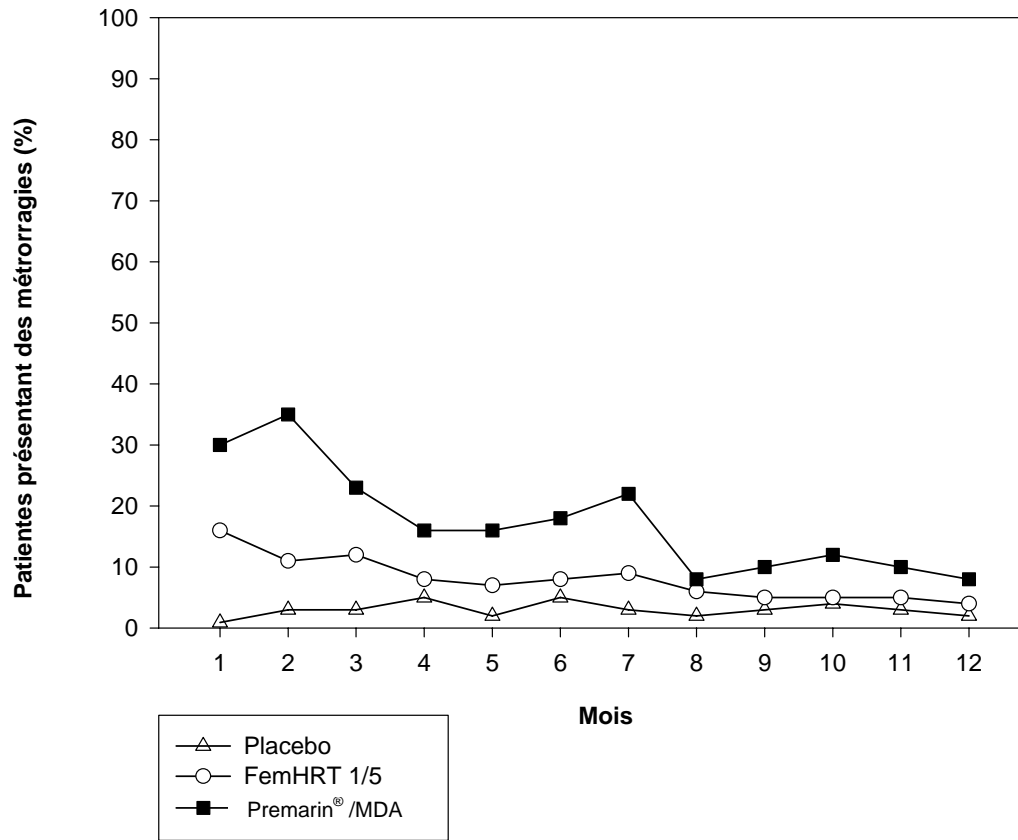


FIGURE 7 : Incidence mensuelle des métrorragies avec FemHRT 1/5, le placebo et Premarin®/AMP (étude 376-401, 12 mois)

FIGURE 8. Incidence mensuelle des métrorragies et/ou microrragies avec FemHRT 1/5, le placebo et Premarin[®]/AMP (étude 376-401, 12 mois)

Aménorrhée cumulée

(i) Dans l'étude 376-390, le taux d'aménorrhée, défini par l'absence de saignement ou de microrragie, était évalué pour les groupes sous FemHRT 0,5/2,5, 1/5 et de placebo sur une période de 12 semaines. Au terme de l'étude, le pourcentage cumulé des sujets présentant une aménorrhée dans le groupe FemHRT à la dose de 0,5/2,5 (93 %) et le groupe FemHRT à la dose de 1/5 (87 %) était similaire à celui du groupe placebo (figure 9).

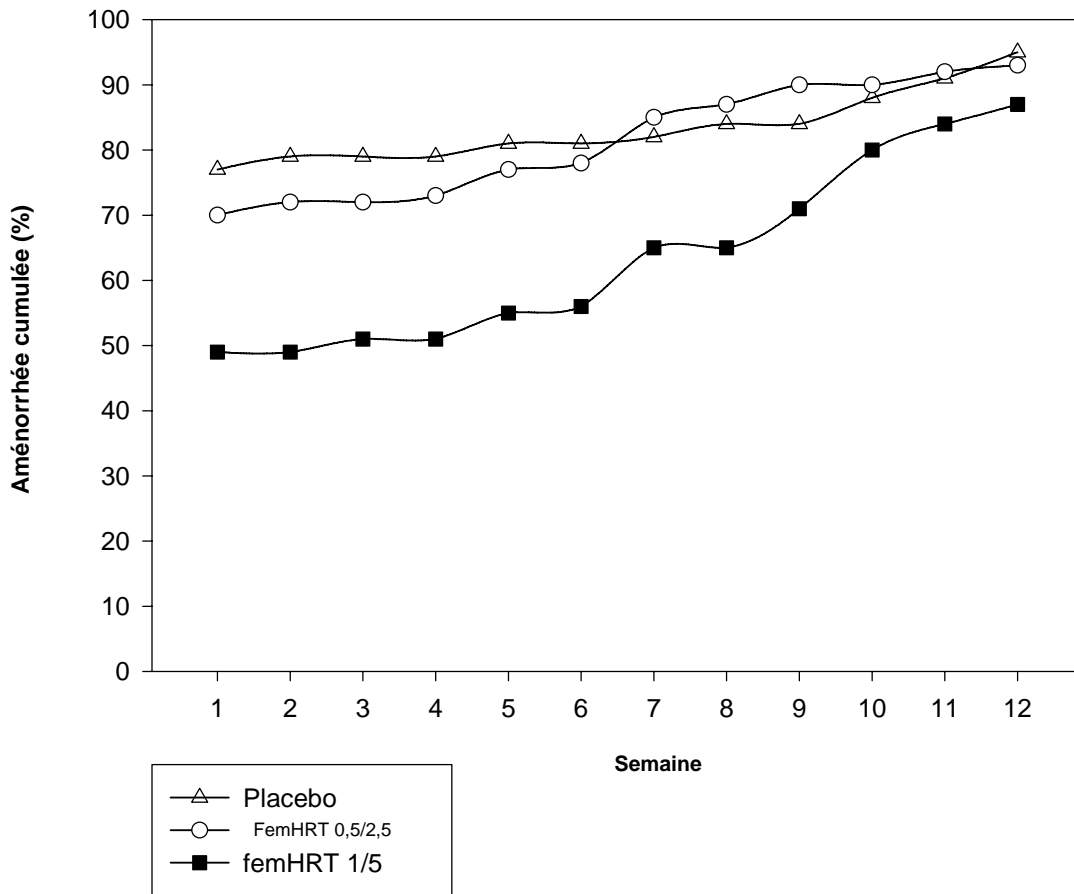


FIGURE 9. Pourcentage de patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps (étude 376-390)

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

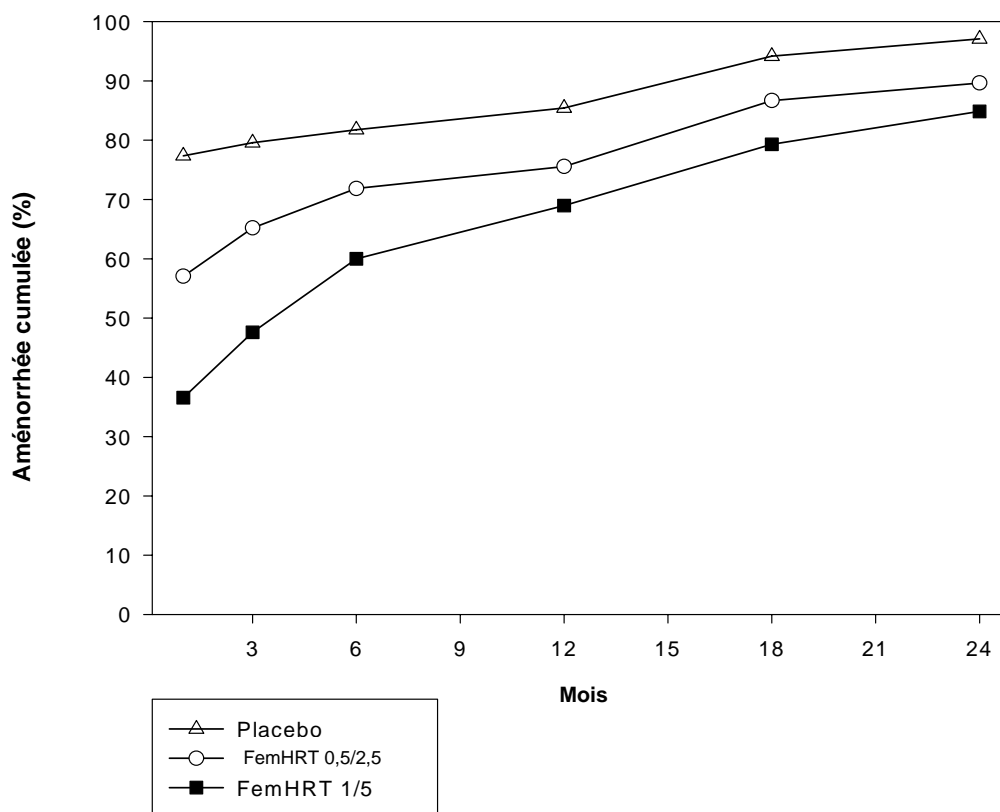


FIGURE 10. Patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps : population en intention de traiter, dernière observation rapportée (étude CHART, 376-359)

(ii) **Étude 376-401**

L'incidence cumulée des aménorrhées a été évaluée pendant 12 mois pour les groupes de FemHRT 1/5, de placebo et de Premarin[®]/AMP dans l'Étude 376-401. L'incidence des aménorrhées avec FemHRT 1/5 n'était pas significativement différente de celle observée avec le placebo aux mois 9 à 12. L'incidence des aménorrhées dans le groupe FemHRT 1/5 était significativement différente de celle observée dans le groupe Premarin[®]/AMP à chaque intervalle mensuel entre les mois 1 à 12. Les résultats sont présentés dans la figure 11.

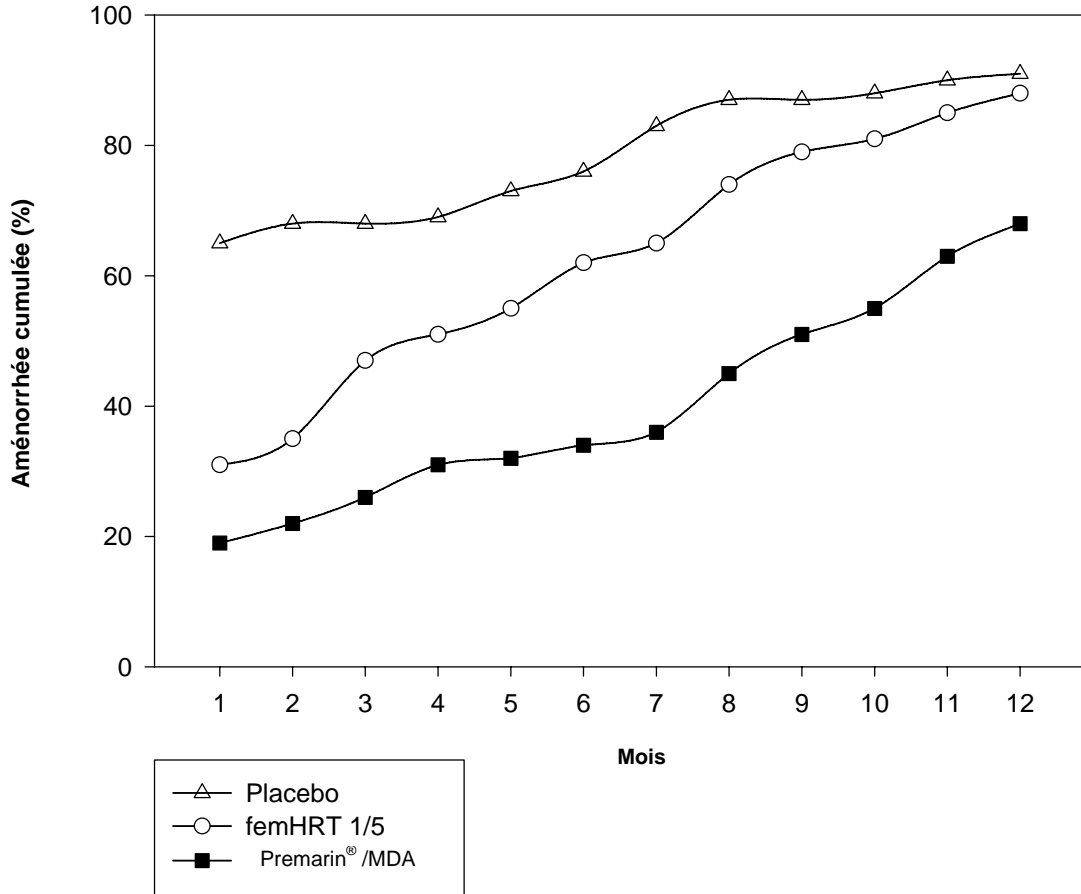


FIGURE 11. Patientes avec une aménorrhée cumulée au fil du temps : population en intention de traiter (étude 376-401)

Effets sur les lipides

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

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

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

AN = acétate de noréthindrone

EO = éthinylœstradiol

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

Effets sur les paramètres de la coagulation

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

RÉFÉRENCES

1. Rapport du comité consultatif spécial sur la ménopause, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada (1995).

2. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990's. Research on the Menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*, 1996.
3. Sowers M, Lapietra M. Menopause: Its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev* 1995; 17:287-302.
4. Mashchak C, Lobo R, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-8.
5. Mandel F, Geola F, Lu J, et al. Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59:673-9.
6. 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. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study): A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:1397-403.
19. Symons J. Comparative effect of norethindrone acetate/ethinyl estradiol and 0.625 mg conjugated estrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate on

- bleeding control: early results from a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (4 Suppl 1):S84.
20. Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Modern Pathol* 1993; 6:94-106.
 21. Marslew U, Riis B, Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestogen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1163-8.
 22. Magos A, Brincat M, Studd J, *et al.* Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in post-menopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65:496-9.
 23. Wark J. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol* 1993; 7:151-81.
 24. Reid I, Ames R, Evans M, *et al.* Effect of calcium supplementation on bone loss in post-menopausal women. *New Eng J Med* 1993; 328:460-4.
 25. Bush T, Wells H, James M, *et al.* Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-96.
 26. Kafonek S. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction: a review. *Drugs* 1994; 47(Suppl 2): 16-24.
 27. Schwartz J, Freeman R, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1-16.
 28. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995; 38:199-210.
 29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
 30. Schairer C, Gail M, Byrne C, *et al.* Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 264-270.
 31. Ross R, Paganini-Hill A, Wan P, Pike C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk; estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4): 328-332.
 32. Tang M, Jacob D, Stern Y, *et al.* Effects of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-32.
 33. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321-333.
 34. Hulley S, Grady, Bush T, *et al* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7): 605-613.
 35. Grady S, Herrington D, Bittner V, *et al* for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart

- and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1): 49-57.
36. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al*. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-3253.
37. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al*. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-2662.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Renseignements pour les patientes utilisant FemHRT® comme traitement hormonal substitutif

Veillez lire ces RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR avant de commencer à prendre FemHRT et à chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance de FemHRT. Il pourrait y avoir des nouveautés. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état médical ou de votre traitement.

Au sujet de ce médicament. Qu'est-ce que FemHRT?

Quand utiliser ce médicament

- *Pour soulager les symptômes de la ménopause et les démangeaisons vaginales associées à la ménopause* – Lorsque la production d'œstrogènes diminue durant la ménopause, certaines femmes ont des bouffées de chaleur. Une bouffée de chaleur est une chaleur soudaine du visage, du cou ou de la poitrine qui fait rougir la peau et fait transpirer. Les bouffées de chaleur surviennent souvent la nuit et s'appellent des « sueurs nocturnes ». Les sueurs nocturnes peuvent provoquer des troubles du sommeil, ce qui peut entraîner fatigue, irritabilité et dépression. La perte d'œstrogènes peut aussi causer des modifications des tissus du vagin et de ceux entourant le vagin, ce qui peut mener à des démangeaisons, une sensation de brûlure, une sécheresse et des relations sexuelles douloureuses. Votre professionnel de la santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous avez encore besoin d'un traitement avec FemHRT.
- *Pour éviter l'affaiblissement des os (ostéoporose)* – Après la ménopause, toutes les femmes commencent à perdre le calcium stocké dans leurs os. Au fil du temps, ceci peut mener à l'affaiblissement des os, appelé ostéoporose, qui rend les os plus fragiles et plus susceptibles de se casser. Si vous utilisez FemHRT seulement pour prévenir l'ostéoporose à la ménopause, parlez à votre professionnel de la santé pour savoir si un traitement ou un médicament différent, sans œstrogènes, serait préférable. Votre professionnel de la santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous devez continuer à prendre FemHRT.

Les exercices avec mise en charge, comme la marche ou la course, et la prise de suppléments de calcium et de vitamine D peuvent aussi réduire les risques d'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, avant d'entreprendre un programme d'exercices ou de prendre des suppléments, parlez-en à avec votre professionnel de la santé.

Quand ne pas l'utiliser

Vous ne devriez pas prendre FemHRT :

- Si vous êtes enceinte ou si vous pourriez l'être

- Si vous allaitez
- Si vous avez un saignement vaginal anormal ou inexpliqué.
- Si vous avez ou avez eu certains cancers. Les œstrogènes augmentent le risque de certains types de cancers, y compris le cancer du sein et de l'utérus. Si vous avez ou avez eu un cancer, parlez à votre médecin de l'à-propos de prendre FemHRT.
- Si vous avez une hyperplasie endométriale (croissance exagérée de la muqueuse 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 eu une réaction allergique au traitement avec un œstrogène ou un 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 lactose monohydraté et de la cellulose microcristalline.

Quelles sont ses formes pharmaceutiques

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 et qui s'appelle « progestatif ») et 2,5 microgrammes d'éthinylœstradiol (la partie œstrogène de la pilule).

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 et qui s'appelle « progestatif ») et 5 microgrammes d'éthinylœstradiol (la partie œstrogène de la pilule).

Mises en garde et précautions

Mises en garde et précautions importantes

<p>Que dois-je absolument savoir à propos du FemHRT (une association hormonale d'un œstrogène et d'un progestatif)?</p>

- N'utilisez pas d'œstrogènes et de progestatifs pour prévenir les maladies coronariennes, les crises cardiaques ou les ACV.
- Il faudrait utiliser FemHRT à la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible.
- 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 professionnel de la santé et vous devriez discuter régulièrement pour savoir si vous avez encore besoin d'un traitement par FemHRT.

- *Maladie cardiaque et ACV* – FemHRT ne doit pas être utilisé pour traiter ou prévenir les maladies cardiaques ou les ACV. Les études montrent que la thérapie avec un œstrogène/progestatif peut augmenter votre risque de maladie cardiaque et d'ACV.
- *Cancer du sein* – Les études montrent que la thérapie avec un œstrogène/progestatif peut augmenter votre risque de cancer du sein. Toutes les femmes, et particulièrement celles qui sont à risque accru de cancer du sein à cause d'antécédents familiaux, de la présence de masses dans le sein, de maladie fibrokystique du sein, ou de mammographies anormales, devraient discuter avec leur médecin de l'utilisation d'un THS. Vous devriez régulièrement demander à un professionnel de la santé d'effectuer un examen de vos seins et vous devriez aussi examiner vos propres seins chaque mois. On pourrait vous conseiller de passer une mammographie (radiographie des seins) 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* – FemHRT contient à la fois un œstrogène et un progestatif. Chez les femmes qui n'ont pas eu d'ablation de l'utérus (hystérectomie), il faut ajouter un progestatif à l'œstrogène, comme c'est le cas pour FemHRT afin de réduire le risque de croissance exagérée de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie endométriale). L'hyperplasie endométriale peut mener au développement du cancer de l'utérus.

Si vous prenez tout médicament contenant un œstrogène, y compris FemHRT, vous devriez consulter votre médecin pour des examens réguliers et lui rapporter immédiatement tout saignement vaginal anormal. Votre médecin devrait identifier la cause de tout saignement vaginal inhabituel. Un saignement vaginal après la ménopause peut être un signe avertisseur de problème grave, y compris un 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 des œstrogènes durant la ménopause.
- *Troubles de la coagulation sanguine* – Prendre des œstrogènes peut modifier le mécanisme de coagulation sanguine qui facilite la coagulation du sang. Si des

caillots sanguins se forment dans votre circulation sanguine, ils peuvent interrompre l'apport de sang aux organes vitaux, ce qui provoque de graves problèmes. Ces problèmes peuvent inclure une apoplexie (en privant le cerveau de sang), une crise cardiaque (en privant le cœur de sang), ou une embolie pulmonaire (en privant les poumons de sang). Toutes ces affections 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 d'apparition 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 traitement par FemHRT. Ensuite, vous devriez voir votre médecin au moins une fois par an pour un examen médical, y compris un test de Papanicolaou et un examen des seins.

- Consultez régulièrement votre fournisseur de soins de santé. **Parlez régulièrement à votre professionnel de la santé (tous les 3 à 6 mois) pour savoir si vous devriez continuer à prendre FemHRT.**
- Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des saignements vaginaux en prenant FemHRT.
- Prévoyez un examen des seins et une mammographie (radiographie des seins) 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 une mammographie anormale (radiographie des seins), vous aurez peut-être besoin d'examen des seins plus fréquents.**
- Si vous avez de l'hypertension, un taux de cholestérol élevé (gras dans le sang), du diabète, une obésité ou si vous fumez, vous pourriez courir plus de risques d'être atteinte d'une maladie cardiaque. **Demandez à votre professionnel de la santé des moyens de réduire vos risques de maladie cardiaque.**

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

- Masse dans le sein
- Veines douloureuses ou enflées, c.-à-d. varices
- Douleur, endolorissement, enflure ou rougeur aux jambes
- Difficulté à respirer ou serrement de la poitrine
- Nausée forte et persistante, vomissement et endolorissement dans l'abdomen
- Maux de tête intenses, étourdissement, évanouissement, faiblesse ou changements de la 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 une mammographie (radiographie des seins) chaque année ou tous les deux ans.

Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent modifier 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.

Dose habituelle

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

Surdose

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

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

Dose oubliée

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

Le traitement hormonal substitutif ne devrait être utilisé que pendant le temps nécessaire. Votre professionnel de la santé et vous devriez réévaluer tous les 3 à 6 mois si vous avez encore besoin d'un traitement avec FemHRT.

Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires

Le traitement hormonal substitutif (THS) est un traitement efficace utilisé depuis plus de 50 ans. Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec FemHRT et sont

semblables à ce qu'on rapporte avec d'autres produits de THS. Parlez à votre médecin si vous avez ce qui suit :

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

Ceci n'est pas une liste exhaustive de tous les effets secondaires possibles du FemHRT. Pour plus de renseignements, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Comment conserver le médicament

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

Pour de plus amples renseignements

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

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

Est-ce que je prendrai du poids avec FemHRT?

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

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

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

-
- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
 - En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

- par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

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

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 12 Août 2010