ANSM - Mis à jour le : 03/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTIVELLE, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté)..... 1 mg
acétate de noréthistérone..... 0,5 mg

pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 37,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe de 6 mm de diamètre, gravé « NOVO 288 » d'un côté et avec le logo Apis de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance, ou une contre-indication, aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2. Posologie et mode d'administration

ACTIVELLE est un THS combiné continu conçu pour être utilisé chez les femmes qui ont un utérus intact.

Un comprimé doit être pris par voie orale une fois par jour, sans interruption, de préférence au même moment de la journée.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

Un passage à un produit combiné plus fortement dosé peut être indiqué si après 3 mois de traitement le soulagement attendu des symptômes est insuffisant.

Chez les femmes présentant une aménorrhée et ne suivant pas de THS ou chez les femmes ayant précédemment suivi une autre hormonothérapie substitutive combinée continue, le traitement par ACTIVELLE peut être débuté n'importe quel jour. Chez les femmes précédemment traitées par un THS séquentiel, le traitement doit débuter juste après la fin des saignements de privation.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées ou antécédent de tumeur maligne estrogéno-dépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine (voir rubrique 4.4)).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyrie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des conditions suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les conditions suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par ACTIVELLE, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraine ou céphalée (sévère).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalée inhabituelle de type migraine.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriaux est augmenté en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois en fonction de la durée de traitement et de la dose d'estrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue prévient l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces évènements persistent après les premiers mois de traitement, débutent un certain temps après le début du traitement ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

Cancer du sein

Les données disponibles montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo, Women's Health Initiative Study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives confirment une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 (1-4) ans d'utilisation (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Les THS, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel évènement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté de TEV et la prise d'un THS pourrait augmenter ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Généralement, les facteurs de risque reconnus de TEV sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, l'arrêt provisoire du THS, 4 à 6 semaines avant l'intervention, est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de TEV à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après avoir attentivement présenté ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si une anomalie thrombophilique est identifiée, associée à une TEV chez des membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple : déficit en antithrombine, en protéine S, ou en protéine C, ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un évènement thromboembolique (par exemple : gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre les infarctus du myocarde chez les femmes ayant ou non une maladie coronarienne et prenant une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'une association estroprogestative est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base d'une maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne liés à l'utilisation d'une association estroprogestative est très bas chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée de la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres pathologies

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une anomalie rénale ou cardiaque doivent donc être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif car de rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

Augmentations de l'ALAT

Au cours des essais cliniques menés avec des patientes traitées pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, des élévations de l'ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC. Par ailleurs, également chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir, des élévations de l'ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'œstradiol, ont présenté un taux d'élévation de l'ALAT similaire à celui des femmes ne recevant aucun estrogène. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise lors de la co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et également avec l'association médicamenteuse glécaprevir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

Les comprimées ACTIVELLE contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple : rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés de manière concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L’augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l’effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Effet du THS à base d’estrogènes sur d’autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des estrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine lorsqu’ils sont administrés de façon concomitante, en raison de l’induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l’interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n’ait pas été étudiée, on s’attend à ce qu’une interaction similaire existe, ce qui peut conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en association.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques avec l'association médicamenteuse contre le VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, les élévations de l'ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC. Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, ont présenté un taux d'élévation de l’ALAT similaire à celui des femmes ne recevant pas d'estrogènes. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant d’autres médicaments contenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, ainsi qu'avec le schéma avec glécaprévir/pibrentasvir (voir section 4.4).

Les médicaments inhibant l’activité des enzymes hépatiques microsomiales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des substances actives d’ACTIVELLE.

L’administration concomitante de ciclosporine et d’ACTIVELLE peut entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine, de créatinine et des transaminases, suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ACTIVELLE n’est pas indiqué au cours de la grossesse.

La découverte d’une grossesse pendant le traitement par ACTIVELLE impose l’arrêt immédiat du traitement.

Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées révèlent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. À des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus femelles ont été observés.

À ce jour, la plupart des études épidémiologiques n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations estroprogestatives.

Allaitement

ACTIVELLE n’est pas indiqué au cours de l’allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n’est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ACTIVELLE n’a aucun effet connu sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Expérience clinique

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec ACTIVELLE étaient des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, rapportés chez environ 10 à 20 % des patientes. Les saignements vaginaux survenaient habituellement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires disparaissaient en général après quelques mois de traitement. Tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques randomisés, dont la fréquence était plus élevée chez les patientes traitées par ACTIVELLE par rapport au placebo et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous :

Classes de systèmes d’organes	Très fréquents ? 1/10	Fréquents ? 1/100 ; 1/10	Peu fréquents ? 1/1 000 ; 1/100	Rares ? 1/10 000 ; 1/1 000
Infections et infestations		Candidose génitale ou vaginite, voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rétention hydrique, voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d’administration »		
Affections psychiatriques		Dépression ou aggravation d’une dépression	Nervosité	
Affections du système nerveux		Céphalée, migraine ou aggravation d’une migraine		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents ? 1/10	Fréquents ? 1/100 ; 1/10	Peu fréquents ? 1/1 000 ; 1/100	Rares ? 1/10 000 ; 1/1 000
Affections vasculaires			Thrombophlébite superficielle	Maladie thromboembolique veineuse profonde, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales		Nausées	Douleur abdominale, gonflement ou gêne abdominale. Flatulence ou ballonnement	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Alopécie, hirsutisme ou acné Prurit ou urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Crampes aux membres inférieurs	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur ou tension mammaire Hémorragie vaginale	Œdème mammaire ou hypertrophie mammaire Apparition, réapparition ou aggravation de fibromes utérins		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique	Inefficacité du médicament	
Investigations		Prise de poids		

Expérience après commercialisation

En plus des évènements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-dessous ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement liés à ACTIVELLE. La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Le recueil des effets indésirables après commercialisation est susceptible d'être sous-évalué particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables bien connus. Les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte :

- Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par exemple : réaction/choc anaphylactique).
- Affections psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido.
- Affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral.
- Affections oculaires : troubles visuels.
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde.
- Affections vasculaires : aggravation de l'hypertension artérielle.
- Affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement.
- Affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récidive d'une lithiase biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, rash, œdème angioneurotique.
- Affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal
- Investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4).

Risque de cancer du sein

Un risque multiplié jusqu'à 2 de diagnostiquer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque est dépendant de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (l'étude WHI) et de la plus grande méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après :

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS à base d'estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association estroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2).

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS à base d'estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association estroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Études américaines WHI – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

*Étude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

**Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel évènement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Étude chez les femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne

Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'une association estroprogestative après 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de

l’utilisation d’un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l’âge ou de la durée du traitement, mais le risque de base de survenue d’un accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l’âge. Le risque global d’accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l’âge (voir rubrique 4.4).

Études WHI combinées – Risque supplémentaire d’accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d’utilisation de 5 ans

Tranche d’âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le surdosage peut se manifester par des nausées et des vomissements. Le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03FA01

Mécanisme d’action

Estradiol : le principe actif, 17 ?-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l’estradiol endogène humain. Il remplace l’arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Acétate de noréthistérone : Progestatif de synthèse ayant des effets similaires à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle. Les estrogènes stimulent la croissance de l’endomètre et majorent le risque d’hyperplasie et de cancer de l’endomètre. L’association d’un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction du risque d’hyperplasie de l’endomètre induit par les estrogènes.

Effets pharmacodynamiques

Lors des essais cliniques avec ACTIVELLE, l'adjonction du composant acétate de noréthistérone a accru l'effet de soulagement des symptômes vasomoteurs par rapport à l'utilisation du 17?-estradiol seul.

Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement.

ACTIVELLE est un THS combiné continu prescrit dans le but d'éviter les hémorragies de privation régulières normalement associées à un THS cyclique ou séquentiel. Après 9 à 12 mois de traitement, environ 90 % des femmes ont présenté une aménorrhée (pas de saignement ni de spotting). Des saignements et/ou des spottings sont apparus chez 27 % des femmes traitées au cours des trois premiers mois de traitement et 10 % au cours du 10ème au 12ème mois de traitement.

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'essai WHI et d'une méta-analyse de plusieurs essais montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques.

Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

Les effets d'ACTIVELLE sur la densité minérale osseuse de femmes ménopausées ont été étudiés sur 2 ans, dans 2 essais cliniques randomisés, en double aveugle, comparatifs versus placebo (n = 327 dans un essai incluant 47 patientes sous ACTIVELLE et 48 sous KLIOGEST (2 mg d'estradiol associés à 1 mg d'acétate de noréthistérone) ; et n = 135 dans une autre étude incluant 46 patientes sous ACTIVELLE). L'ensemble des femmes incluses recevaient une substitution calcique à des doses quotidiennes de 500 à 1 000 mg. Comparé aux femmes traitées par le placebo, ACTIVELLE a diminué de façon significative la perte osseuse au niveau du rachis lombaire, de la hanche, du radius distal et de l'ensemble du squelette. Dans les cas de ménopause récente (1 à 5 ans après les dernières règles), après 2 ans de traitement par ACTIVELLE, l'augmentation de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur de base aux niveaux du rachis lombaire, de la tête fémorale et du trochanter fémoral était respectivement de 4,8 ± 0,6 %, 1,6 ± 0,7 % et 4,3 ± 0,7 % (moyenne ± écart moyen). Elle était respectivement de 5,4 ± 0,7 %, 2,9 ± 0,8 % et 5,0 ± 0,9 % avec un traitement combiné à forte dose contenant 2 mg d'estradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone (KLIOGEST). La densité minérale osseuse est restée identique ou a augmenté chez 87 % des femmes sous ACTIVELLE et 91 % sous KLIOGEST après deux ans de traitement. Dans une étude réalisée chez des femmes ménopausées âgées de 58 ans en moyenne, le traitement pendant deux ans par ACTIVELLE a induit une augmentation de la densité minérale osseuse de 5,9 ± 0,9 % au niveau du rachis lombaire, de 4,2 ± 1,0 % au niveau de la hanche, de 2,1 ± 0,6 % au niveau du radius distal et de 3,7 ± 0,6 % pour l'ensemble du squelette.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution du 17?-estradiol

Après l'administration orale de 17?-estradiol sous forme micronisée, l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est rapide. Il subit un important effet de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'estradiol d'environ 35 pg/ml (21-52 pg/ml) est atteint en 5-8 heures. La demi-vie

du 17?-estradiol est d'environ 12-14 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée.

Biotransformation et élimination du 17?-estradiol

Le métabolisme du 17?-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin mais également dans les organes cibles et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'estrogènes. Les estrogènes sont excrétés avec la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entéro-hépatique), et principalement éliminés dans les urines sous forme biologiquement inactive.

Absorption et distribution de l'acétate de noréthistérone

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'environ 3,9 ng/ml (1,4-6,8 ng/ml) est atteint en 0,5-1,5 heure. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 8-11 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).

Biotransformation et élimination de l'acétate de noréthistérone

Les principaux métabolites sont les isomères de la 5?-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo ou glucurono-conjugués.

Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison d'une différence importante entre espèces animales et entre l'animal et l'homme, les données des études précliniques ne peuvent être entièrement appliquées à l'utilisation des estrogènes chez l'homme.

L'estradiol et le valérate d'estradiol possèdent un effet embryotoxique à des doses relativement faibles sur des modèles animaux expérimentaux ; des malformations du système uro-génital et des féminisations de fœtus masculins ont été observées.

La noréthistérone, comme d'autres progestatifs, a entraîné une virilisation de fœtus femelles de rats et de singes. Des effets embryotoxiques ont été observés lors de l'administration de doses élevées de noréthistérone.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autres que ceux déjà cités dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, copovidone, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, triacétine, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Conserver le distributeur journalier dans l’emballage extérieur, à l’abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 distributeur journalier de 28 comprimés ou 3 distributeurs journaliers de 28 comprimés.
Le distributeur journalier de 28 comprimés comprend 3 parties :

- un fond en polypropylène coloré opaque
- un couvercle circulaire en polystyrène transparent
- un cadran central en polystyrène coloré opaque.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOVO NORDISK
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX
FRANCE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 348 799 4 4 : 28 comprimés en distributeur journalier (polypropylène - polystyrène).
- 34009 348 800 2 5 : 3 boîtes de 28 comprimés en distributeur journalier (polypropylène - polystyrène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.