

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS / LES TITULAIRES
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Autriche	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgique	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Bulgarie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Еviana филмирани таблетки	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana potahované tablety	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Finlande		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
France		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A.S 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Défense Cedex France	Activelle 0,5 mg/0,1 mg, comprimé pelliculé	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana filmtabletta	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle Tablets	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lettonie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgique	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Pays-Bas	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danemark	Activelle	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Roumanie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana comprimate filmate	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovaquie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark		Activelle	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Royaume-Uni	Noviana film-coated tablets	Estradiol (sous forme hémihydratée) 0,5 mg + acétate de noréthisthérone 0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'ACTIVELLE ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg est un médicament d'hormonothérapie substitutive continue combinée (HTS) contenant 0,5 mg d'estradiol (E2) et 0,1 mg d'acétate de noréthistérone (NETA). Il est destiné aux femmes ménopausées ayant un utérus intact pour une administration quotidienne unique. Activelle 0,5 mg/0,1 mg est un médicament à faible dose contenant un rapport œstrogène/progestogène plus faible que l'Activelle approuvée actuellement, qui contient 1 mg d'E2 et 0,5 mg de NETA.

La saisine en vertu de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE a été notifiée au CHMP le 3 mars 2008, étant donné que l'Allemagne et la France ont refusé la présente demande. Les deux pays ont considéré que la sécurité endométriale d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg n'a pas été suffisamment démontrée conformément à la directive du CHMP relative aux médicaments de HTS (EMEA/CHMP/021/97 rév 1). Une liste de questions mettant en avant les sujets à discuter pendant la procédure a été préparée le 19 mars 2008. Les deux sujets discutés sont les suivants:

La sécurité endométriale

Il a été demandé au demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de démontrer la sécurité endométriale d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg pour les raisons suivantes:

- Les données sur la sécurité endométriale ne sont pas conformes à la directive européenne relative à la recherche clinique sur les médicaments d'hormonothérapie substitutive des symptômes du déficit œstrogénique chez les femmes ménopausées (EMEA/CHMP/021/97 rév 1).
- Les données sur la sécurité endométriale ont été extrapolées à partir d'une association différente contenant 1 mg d'estradiol et 0,1 mg d'acétate de noréthistérone (NETA). Dans cette étude, la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral de 95 % de l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre était supérieure à la limite supérieure de 2 % et ne peut pas être considérée comme une limite acceptable par la suite.
- La sécurité endométriale de l'association de l'œstrogène et du progestogène au nouveau rapport de 0,5 mg/0,1 mg ne peut pas être extrapolée à partir de la dose d'Activelle autorisée précédemment contenant 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (NETA). Dans la dose d'Activelle autorisée précédemment, le rapport entre le NETA et l'E2 est de 50 % tandis qu'il est de 20 % dans la nouvelle dose d'Activelle.

Résumé de l'avis du CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg est un médicament d'hormonothérapie substitutive continue combinée contenant 50 % de la dose d'estradiol (E2) et 20 % de la dose d'acétate de noréthistérone (NETA) existant dans l'association fixe connue d'Activelle (1 mg d'E2 /0,5 mg de NETA). Cela signifie que les doses d'E2 et de NETA sont réduites de 50 % et 80 % respectivement. Par conséquent, ce nouveau médicament contient un type de progestogène connu à une dose plus faible que la dose connue mise sur le marché, ainsi qu'un nouveau rapport œstrogène/progestogène (1:5 au lieu de 1:2).

Conformément à la directive relative à la recherche clinique sur les médicaments d'hormonothérapie substitutive des symptômes du déficit œstrogénique chez les femmes ménopausées (EMEA/CHMP/021/97 rév 1), la sécurité endométriale doit être démontrée explicitement avant toute approbation. Elle stipule que «pour une nouvelle association d'œstrogène/de progestogène (par exemple: un nouveau programme d'administration ou un nouveau dosage) ou un nouveau type de progestogène dans une association fixe, les données de l'endomètre sont nécessaires, sauf pour un type de progestogène connu, avec la même voie d'administration et la même dose de progestogène que dans l'association fixe connue avec l'œstrogène où les données relatives à la sécurité endométriale peuvent être extrapolées à partir de l'association fixe si la dose d'œstrogène est similaire ou plus faible».

Selon cette recommandation, le demandeur a fourni des données à partir d'une étude (KLIM/PD/7/USA) portant sur la sécurité endométriale de l'association de l'E2 1 mg et du NETA 0,1 mg. Cependant, certains membres du CHMP ont constaté que cette étude n'a pas pu démontrer la sécurité endométriale de l'association de l'E2 1 mg et du NETA 0,1 mg, étant donné que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la fréquence observée de l'hyperplasie de l'endomètre était de 2,90 %, ce qui signifie qu'elle a dépassé la limite autorisée de 2 %.

- Les données groupées recueillies à partir de nombreuses associations séquentielles et continues d'œstrogène/de progestogène dans l'hormonothérapie substitutive autorisées récemment en Europe montrent que l'incidence de l'hyperplasie ou d'autres événements indésirables endométriaux plus graves était d'environ 0,26 % au cours de la première année de traitement, ce qui est nettement en dessous de l'incidence de l'hyperplasie de 0,8 % observée dans l'étude KLIM/PD/7/USA. Une nouvelle association ne doit pas conduire à une fréquence d'hyperplasie plus élevée que celle des associations autorisées récemment.
- La proportion de l'endomètre prolifératif (71 %) était plus élevée que les associations continues prévues alors que la proportion de l'endomètre atrophique était plus basse. En outre, un échantillon de l'endomètre prélevé sur une femme ayant reçu l'association E2 1 mg/NETA 0,1 mg a été évalué et considéré comme étant «prolifératif désordonné». Conformément à la directive européenne, les biopsies de l'endomètre doivent être classées, selon des critères standard, dans des catégories générales en endomètre atrophique, endomètre prolifératif, endomètre sécrétoire, hyperplasie sans atypies, hyperplasie avec atypies, cancer et d'autres. La catégorie «proliférative désordonnée» utilisée dans l'étude KLIM/PD/7/USA n'est pas définie correctement et reconnue généralement. Elle correspond à l'endomètre anormal et il est donc difficile de la distinguer de l'hyperplasie.
- Pour calculer le taux d'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre et l'intervalle de confiance à 95 %, en cas d'insuffisance de tissu obtenu au moyen de la biopsie et une épaisseur de l'endomètre ≥ 5 mm, la biopsie doit être effectuée à nouveau ou bien le patient doit être exclu du calcul. Dans la présente étude, 7 échantillons contenaient des tissus insuffisants et l'épaisseur de l'endomètre était > 4 mm (la limite d'inclusion de l'épaisseur de l'endomètre était de 4 mm). En conséquence, ces 7 échantillons ont dû être exclus du calcul final.

Compte tenu des points cités ci-dessus, certains membres du CHMP étaient d'avis que la sécurité endométriale d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg ne peut pas être justifiée par l'étude KLIM/PD/7/USA.

Cependant, la majorité des membres du CHMP a entériné l'approche du demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché consistant à fournir une solution de remplacement d'une très faible dose de médicaments d'hormonothérapie substitutive continue combinée. Étant donné que d'autres études démontrent que les médicaments d'hormonothérapie substitutive combinée n'ont aucun effet sur le risque de cancer du sein et sur les complications cardio-vasculaires, il a été généralement recommandé de ne traiter, au moyen des médicaments d'hormonothérapie substitutive, que les femmes présentant des symptômes graves qui affectent leur qualité de vie de façon négative.

La majorité des membres du CHMP a considéré que le demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a justifié de façon appropriée la raison pour laquelle une étude de biopsie de l'endomètre portant sur la dose précise n'a pas été réalisée, contrairement à Activelle 0,5 mg/0,1 mg. En se basant sur d'autres études de différentes doses 1) d'œstrogènes non compensés, 2) d'associations séquentielles d'œstrogène/de progestogène et 3) d'associations continues d'œstrogène/de progestogène, le CHMP a considéré qu'il est raisonnable et scientifiquement acceptable d'extrapoler que cette association continue d'œstrogène/de progestogène à faible dose peut conduire à un taux d'hyperplasie de l'endomètre nettement plus bas que celui d'une association contenant une dose d'œstrogène deux fois plus élevée.

Pendant une revue systématique de 30 études randomisées contrôlées, le traitement par l'œstrogène non compensé à dose modérée ou élevée, comparé à un placebo, a été associé à une augmentation significative des taux d'hyperplasie de l'endomètre avec une corrélation positive entre l'augmentation des taux et la durée du traitement (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3).

Dans cette revue, l'ajout de progestogène en tant que traitement continu était plus efficace que le séquentiel en réduisant le risque d'hyperplasie de l'endomètre lors d'un traitement de longue durée. Il s'avérait que l'incidence d'hyperplasie était plus élevée lors d'une prescription de progestogène tous les trois mois par rapport à une prescription séquentielle de progestogène tous les mois. Aucune différence importante n'a été constatée dans le taux d'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre des associations continues d'œstrogène/de progestogène par rapport au placebo après 12 et 24 mois. Par conséquent, cette revue systématique confirme qu'un régime combiné à faible dose, tel que celui d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg, peut assurer une protection suffisante de l'endomètre.

Données supplémentaires sur les effets des médicaments continus combinés d'œstrogène/de progestogène sur l'hyperplasie de l'endomètre.

Il a été demandé au demandeur de fournir des données supplémentaires pertinentes, provenant d'études cliniques et observationnelles, sur les effets des médicaments continus combinés d'œstrogène/de progestogène sur l'hyperplasie ou le cancer de l'endomètre.

Résumé du point de vue du CHMP

Le CHMP a constaté que le demandeur a soumis les arguments suivants justifiant la sécurité endométriale d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. l'effet prolifératif des œstrogènes non compensés sur l'endomètre dépend de la dose,
- b. cet effet prolifératif des œstrogènes non compensés dépend de la durée, en particulier pour les doses élevées d'œstrogène,
- c. le traitement continu combiné pendant une longue durée assure une protection plus importante que le traitement séquentiel en ce qui concerne la prévention contre l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre.

a. La relation entre la dose et l'effet prolifératif des œstrogènes non compensés

La relation entre la dose et l'effet prolifératif des œstrogènes non compensés sur l'endomètre a été confirmée par les données obtenues à partir de l'étude KLIM/PD/11/USA portant sur l'E2 (0,5 mg et 1 mg) et à partir de Pickar et al concernant les œstrogènes conjugués équinés (ECE, de 0,3 à 0,625 mg).

- Étude KLIM/PD/11/USA:

Cette étude portant sur la prévention contre l'ostéoporose ainsi que la sécurité endométriale de l'estradiol non compensé à 0,5 mg ou à 1 mg pendant 2 ans a également été évaluée. Il convient de souligner que la taille de l'échantillon était très limitée (22 à 29 femmes) et qu'aucun intervalle de confiance de 95 % de l'incidence d'hyperplasie n'est mentionné. Il a également été remarqué que la surveillance de l'épaisseur de l'endomètre au moyen de l'échographie pelvienne a montré une augmentation significative, même avec l'E2 0,5 mg, ce qui n'a pas été rapporté dans le groupe placebo. Ainsi, malgré l'augmentation, liée à la dose, de l'incidence de l'hyperplasie, les données peuvent être insuffisantes pour tirer des conclusions définitives concernant la sécurité endométriale de l'E2 0,5 mg.

- Pickar J.H. et al:

L'objectif de cette étude est de déterminer la sécurité endométriale d'un traitement d'une durée de 2 ans avec des faibles doses d'ECE (0,3, 0,45 et 0,625 mg). Les données suggèrent une relation dose/effet entre les ECE non compensés et le risque d'hyperplasie. Quant à l'étude KLIM/PD/11/USA, la taille de l'échantillon peut être trop limitée pour tirer une conclusion définitive en ce qui concerne la sécurité endométriale.

En conclusion, le CHMP a accepté que l'effet prolifératif des œstrogènes non compensés sur l'endomètre dépende de la dose d'œstrogènes. Cependant, certains membres du CHMP ont considéré que même si l'incidence de l'hyperplasie observée avec la nouvelle dose d'E2 0,5 mg/de NETA 0,1 mg doit être inférieure à celle observée avec l'association E2 1 mg/NETA 0,1 mg, il n'est

pas explicitement démontré qu'elle sera dans un intervalle acceptable conformément à la directive européenne.

b. La relation entre la durée et l'effet prolifératif des œstrogènes non compensés

Il est bien établi que l'utilisation d'œstrogènes non compensés chez les femmes ayant un utérus intact soit associée à une incidence de l'hyperplasie qui augmente de façon progressive avec la durée du traitement. Cependant, certains membres du CHMP ont considéré que les données fournies sont insuffisantes pour soutenir l'idée que ce n'est pas le cas en utilisant l'E2 0,5 mg. La taille de l'échantillon de l'étude KLIM/PD/11/USA peut être trop limitée pour tirer toute conclusion définitive concernant la sécurité endométriale de l'E2 0,5 mg, même pour un traitement d'une durée de deux ans. Dans Pickar J.H. et al, la relation entre la durée du traitement et l'incidence de l'hyperplasie a été également constatée en utilisant la faible dose de 0,3 mg d'E2.

c. Le traitement continu combiné contre le traitement séquentiel en ce qui concerne la prévention contre l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre

La revue Cochrane (Lethaby et al 2004) et l'analyse des données observationnelles disponibles (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) suggèrent que l'ajout du progestogène pendant une durée minimale de 12 jours par cycle réduit, mais ne peut pas éliminer complètement, l'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre provoqué par les œstrogènes non compensés et que les médicaments d'hormonothérapie substitutive continue combinée n'augmentent pas le risque de cancer de l'endomètre. Cependant, le CHMP a constaté que les doses étudiées n'ont pas inclus l'E2 0,5 mg/le NETA 0,1 mg. La seule étude qui a étudié la dose de NETA 0,1 mg était KLIM/PD/7/USA de Novo Nordisk, que certains membres du CHMP ont considéré peu concluante. Par conséquent, les données provenant d'une dose plus élevée de NETA ou d'autres progestogènes ne peuvent être extrapolées à la dose de NETA 0,1 mg.

Compte tenu des arguments précités, l'opinion de la majorité des membres du CHMP était que les données présentées démontrent l'effet important des types de régimes posologiques d'œstrogène/de progestogène sur le risque de cancer de l'endomètre. Ces données, ainsi que les données relatives aux effets sur l'hyperplasie de l'endomètre, justifient de façon convaincante l'hypothèse qu'un régime posologique combiné continu protège l'endomètre contre l'hyperplasie et la néoplasie, ce qui constitue un effet protecteur qui semble être relatif et absolu (c.-à-d. conférant un risque plus bas que celui chez les femmes non traitées) et qui semble augmenter avec la durée de traitement. Cette observation est également compatible avec les effets pharmacodynamiques connus des progestogènes ajoutés au niveau de l'endomètre, par exemple, la diminution du nombre de récepteurs d'œstrogènes (RE) et l'atrophie de l'endomètre. En se basant sur toutes ces données, la majorité des membres du CHMP a considéré qu'Activelle 0,5 mg/0,1 mg est sûr en termes de risque d'hyperplasie et de néoplasie de l'endomètre et qu'il assure une alternative d'hormones substitutives nécessaires à faible dose et une évaluation avantages/risques favorable.

MOTIFS

Considérant que

- la sécurité de l'endomètre d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg est suffisamment justifiée grâce aux données présentées.
- au niveau de l'hyperplasie de l'endomètre, l'étude portant sur le médicament 0,5 mg/0,1 mg indique un effet protecteur adéquat, bien que la limite de confiance supérieure du taux d'hyperplasie estimée dépasse la limite recommandée par la directive.
- le risque d'hyperplasie d'Activelle 0,5 mg/0,1 mg est plus faible que celui du médicament 1 mg/0,1 mg, contenant la moitié de la dose par rapport au médicament d'hormonothérapie substitutive disponible sur le marché.

- l'adjonction de progestogène pendant une durée de 12 jours sur un cycle de traitement mensuel est considéré comme suffisant pour protéger l'endomètre d'un risque d'hyperplasie excédentaire (et par la suite d'un cancer de l'endomètre), et même sur de plus longues durées. Aussi, une association continue confèrera un plus grand nombre d'effets protecteurs.

Le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Activelle et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Activelle et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimés pelliculés
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :
0,5 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,1 mg d'acétate de noréthistérone.

Excipient : chaque comprimé pelliculé contient 37,5 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 291 » 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 depuis plus d'un an.

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 produit d'hormonothérapie substitutive combinée continue 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 à la même heure du jour.

Pour débiter 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 rubrique 4.4).

Un passage à un produit plus fortement dosé, par exemple Activelle 1 mg/0,5 mg, peut être envisagé si après trois mois de traitement le soulagement attendu des symptômes est insuffisant.

Chez les femmes présentant une aménorrhée et ne suivant pas de traitement hormonal substitutif (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 THS séquentiel, le traitement doit débiter juste après la fin des saignements de privation.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, le comprimé doit être pris le plus tôt possible dans les 12 prochaines heures. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de spotting.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;

- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques ;
- 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.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte de la rubrique (contre-indications) et de la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes devront être informées que tout type d'anomalie mammaire pouvant survenir sous traitement devra être signalée à leur médecin ou à leur infirmière (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections 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 affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Activelle, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées (sévères) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication (voir rubrique 4.3) ou dans les cas suivants :

- icterè ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;

Hyperplasie endométriale

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique 4.8). Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équinés (CEE) ou à l'estradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, peuvent augmenter la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (Indice de Masse Corporelle > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.

En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

La survenue d'un accident thrombo-embolique après le début du traitement impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs d'Activelle.

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

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré 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 corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

En raison de la présence de lactose monohydraté, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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 iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

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

Les médicaments inhibant l'activité des enzymes hépatiques microsomiales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des constituants d'Activelle.

4.6 Grossesse et allaitement

Activelle n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Activelle, comprimé pelliculé impose l'arrêt immédiat du traitement.

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

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

Activelle n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Aucun effet connu.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés aux cours des essais cliniques réalisés avec Activelle sont des saignements vaginaux. Des saignements et des spotting ont été rapportés par 11% des femmes lors du 1^{er} mois de traitement, 15% des femmes lors du 4^{ème} mois et 11% à la fin des 6 mois de l'étude.

Les effets secondaires observés avec une fréquence plus élevée chez les patientes traitées par Activelle par rapport au placebo et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous.

<i>Système</i>	Effets indésirables très fréquents ≥ 1/10	Effets indésirables fréquents ≥1/100 ; < 1/10	Effets indésirables peu fréquents ≥1/1000 ; <1/100	Effets indésirables rares ≥1/10000 ; <1/1000
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 de la dépression Nervosité	
Affections du système nerveux		Céphalée	Migraine Vertiges	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Gonflement abdominal Dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit ou urticaire Alopécie Acné	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale Douleur cervicale Douleur des extrémités	Crampes aux membres inférieurs	
Affections des organes de reproduction et du sein	Hémorragie vaginale	Epaississement de l'endomètre Candidose génitale ou vaginite	Douleur mammaire Gêne au niveau des seins	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème périphérique	

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21-1,40).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25-1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans,
- sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
 - Pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls :
 - Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
 - Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
 - Pour les utilisatrices d'associations œstrogène/progestatif :
 - Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
 - Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1 000 femmes du groupe placebo :
 - Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1 000 femmes utilisant une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :
 - Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par œstrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS. Sous œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'œstrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue fortement ce risque.

Expérience post-marketing

En plus des événements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-après ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement imputables à Activelle 1 mg/0,5 mg. La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (< 1/10 000 patientes par an). Le recueil post marketing des effets indésirables 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 psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido ;
- affections du système nerveux : vertiges ;
- affections oculaires : troubles visuels ;

- affections vasculaires : aggravation de l'hypertension ;
- affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement ;
- affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récurrence d'une lithiase biliaire ;
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, exanthème, œdème angio-neurotique ;
- affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal ;
- investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- tumeurs estrogène-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire) plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. (Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 et 4.4);
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- maladie de la vésicule biliaire
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (pour des informations complémentaires, voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Le surdosage peut se traduire 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 (système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03FA01

Estrogène et progestatif - traitement hormonal substitutif combiné continu (THS).

Estradiol : le principe actif, 17β-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 climactériques de la ménopause.

Acétate de noréthistérone : 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, mais ne l'élimine pas totalement.

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu durant les premières semaines du traitement. A la troisième semaine, la diminution du nombre moyen des bouffées de chaleur modérées à sévères pour le groupe de patient traité par 0,5 mg d'estradiol était statistiquement significative ($p \leq 0,001$) lors de la comparaison avec le groupe placebo. Cette diminution a été observée jusqu'à la conclusion de l'étude à la semaine 24.

Activelle est un traitement hormonal substitutif combiné continu contenant du 17 B-estradiol et de l'acétate de noréthistérone dont le but est d'éviter les hémorragies de privation régulières normalement associées à un THS cyclique ou séquentiel. Après 6 mois de traitement, environ 89 % des femmes ont présenté une aménorrhée (pas de saignement ni de « spotting »).

Des saignements et/ou des spottings apparaissent chez 11 à 15 % des femmes traitées au cours des six premiers mois de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale d'un comprimé d'Activelle, le 17 β -estradiol est absorbé par le tractus gastro-intestinal, subit un important effet de premier passage dans le foie et les autres organes entériques et atteint le pic de concentration plasmatique en 5-8 heures.

Après l'administration de deux comprimés d'Activelle, la moyenne des pics de concentration plasmatique était de 24 pg/ml (CV 38%). La demi-vie du 17 β -estradiol est d'environ 15 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée. Le métabolisme du 17 β -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 conjugués sont éliminés dans la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entérohépatique), et principalement dans les urines sous forme biologiquement inactive.

Après administration orale d'un comprimé d'Activelle, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage dans le foie et les autres organes entériques et atteint le pic de concentration plasmatique d'environ 2,4 ng/ml CV 41% (après administration de deux comprimés d'Activelle) en 0,5-1,5 heures. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 9-11 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %). Les principaux métabolites sont les isomères du 5 α -dihydro-NET et du tétrahydro-NET, qui sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo ou de glycuco-conjugués.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'estradiol ne sont pas modifiées par l'acétate de noréthistérone.

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 sont d'une valeur limitée pour pronostiquer l'effet sur 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.

Comme d'autres progestatifs, la noréthistérone entraîne 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 de sécurité, pharmacologie, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas mis en évidence d'effet autre que les effets connus et déjà cités dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Hydroxypropylcellulose

Talc

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Triacétine

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur . Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 x 28 comprimés et 3 x 28 comprimés en distributeur journalier

Le distributeur journalier contenant 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

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Activelle et noms associés (voir annexe I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimé pelliculé
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

estradiol/acétate de noréthistérone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient :
estradiol 0,5 mg (hémihydraté),
actétate de noréthistérone 0,1 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Activelle contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
1 x 28 comprimés pelliculés
3 x 28 comprimés pelliculés

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

[A compléter au niveau national]

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU DISTRIBUTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Activelle et noms associés (voir annexe I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimé pelliculé
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

estradiol/acétate de noréthistérone
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

28 comprimés pelliculés

6. AUTRES

7. FABRICANT

Novo Nordisk A/S

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Activelle et noms associés (voir annexe I) 0,5 mg/0,1 mg, comprimé pelliculé [Voir annexe I - A compléter au niveau national]

estradiol/acétate de noréthistérone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu' Activelle et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Activelle
3. Comment prendre Activelle
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Activelle
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ACTIVELLE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Activelle appartient à la classe des traitements hormonaux substitutifs (THS) combinés continus, il doit donc être pris tous les jours sans interruption.

Activelle est préconisé dans le traitement des troubles dûs au déficit en estrogènes survenant à l'arrêt des règles (ménopause), tels que bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et sécheresse vaginale.

Activelle est destiné aux femmes qui ont un utérus intact et sont ménopausées depuis plus d'un an.

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACTIVELLE

Ne prenez jamais Activelle :

Si vous êtes dans une des situations suivantes, **prévenez votre médecin**. Ne commencez jamais à prendre Activelle :

- si vous êtes **allergique (hypersensible)** à l'estradiol, à l'acétate de noréthistérone, ou à l'un des autres composants d'Activelle (voir section 6, « *Informations supplémentaires* »).
- si vous avez ou avez eu un **cancer du sein**, ou si un cancer du sein est suspecté
- si vous avez un **cancer de la paroi de l'utérus** (endomètre), ou si un tel cancer estrogéno-dépendant est suspecté
- si vous avez des **saignements vaginaux** qui n'ont pas été diagnostiqués par votre médecin
- si vous avez une **hyperplasie de l'endomètre** (développement exagéré de la muqueuse utérine) qui n'est pas traitée
- si vous avez un **caillot sanguin** (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou si vous avez eu un caillot sanguin sans cause identifiée, par exemple en rapport avec une opération ou une grossesse

- si vous avez eu récemment une **crise cardiaque**, un **accident vasculaire cérébral** ou si vous avez une **angine de poitrine**
- si vous avez ou avez eu des **problèmes de foie** et que vos analyses hépatiques ne sont pas revenues aux valeurs normales
- si vous avez une **porphyrie** (maladie des enzymes du foie)

Faites attention avec Activelle :

Prévenez votre médecin si vous avez (ou avez eu) une des affections suivantes. Il pourra décider un suivi particulier de votre traitement. En effet, dans de rares cas, ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver au cours du traitement par Activelle :

- si vous avez une **affection de la muqueuse utérine** comme un myome (tumeur bénigne du tissu), endométriose (présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus) ou si vous avez eu une hyperplasie de l'endomètre (développement exagéré de la muqueuse utérine)
- si vous avez des **antécédents de caillots sanguins** (thrombose) ou si vous avez des facteurs de risque de développer des caillots sanguins (ces facteurs de risque et les symptômes de formation d'un caillot sanguin sont détaillés dans la section 4 « *Autres effets indésirables des THS* »)
- s'il existe des **antécédents de cancer du sein**, ou d'autres cancers estrogéno-dépendant (cancer de l'endomètre) **dans votre famille proche**
- si vous avez une **tension artérielle élevée**
- si vous avez des **troubles hépatiques** comme un adénome du foie (tumeur bénigne)
- si vous avez des **troubles rénaux** ou **cardiaques**
- si vous avez un **diabète** ou une **maladie de la vésicule biliaire**
- si vous avez une **épilepsie** ou de **l'asthme**
- si vous avez des **migraines** ou des **maux de tête sévères**
- si vous avez un **lupus érythémateux disséminé (LED, maladie auto-immune du collagène qui peut affecter de nombreux organes)**
- si vous avez des **taux sanguins élevés de lipides** (hypertriglycéridémie)
- si vous avez une **otospongiose** (perte de l'audition parfois liée à une grossesse).

Bilans médicaux

Avant de commencer à prendre Activelle, votre médecin vous informera des risques et bénéfices liés au traitement (voir aussi section 4 « *Autres effets indésirables des THS* »). Il évaluera s'il est adapté à vos besoins avant de commencer et régulièrement en cours de traitement.

Votre médecin vous informera de la fréquence des bilans périodiques que vous devrez faire en fonction de votre état de santé général.

Si vous avez un parent proche (mère, sœur, grand-mère maternelle ou paternelle), qui a souffert d'une maladie grave, par exemple des caillots sanguins ou un cancer du sein, vous pouvez avoir un risque plus élevé de développer ces maladies. Vous devez donc toujours prévenir votre médecin de toute maladie grave que vos proches pourraient avoir. Vous devez également prévenir votre médecin de toute anomalie que vous pourriez constater sur vos seins.

Comme pour les bilans réguliers avec votre médecin, assurez-vous de :

- **Contrôler régulièrement vos seins**, soyez attentive à toute modification de la peau (creux, plissements), du mamelon, ou toute grosseur que vous pourriez voir ou sentir.
- Faire régulièrement une **radiographie des seins** (mammographie) et un **frottis cervical**.

Si vous devez faire un bilan sanguin, prévenez que vous prenez Activelle, les estrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests de laboratoire.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez avoir besoin d'arrêter ces comprimés 4 à 6 mois avant l'opération afin de réduire le risque de formation d'un caillot sanguin. Votre médecin vous indiquera quand reprendre votre traitement.

Arrêtez de prendre Activelle

Si vous êtes dans une des situations suivantes, arrêtez de prendre Activelle et contactez immédiatement votre médecin :

- si vous avez **des maux de tête de type migraine** pour la première fois
- si vous avez **les yeux et la peau jaune** (jaunisse) ou si vous avez d'autres problèmes hépatiques
- si votre **tension artérielle augmente**
- si vous **êtes enceinte**
- en cas de survenue d'**une des situations** listées dans la section 2 « *Ne prenez jamais Activelle* ».

Utilisation d'autres médicaments

Certains médicaments peuvent réduire les effets d'Activelle :

- médicaments utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** (comme le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine)
- médicaments utilisés dans le traitement de la **tuberculose** (comme la rifampicine, la rifabutine)
- médicaments utilisés dans le traitement du **SIDA** (comme la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir ou le nelfinavir)
- préparation à base de plantes contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*)

Certains médicaments peuvent augmenter les effets d'Activelle :

- médicaments contenant du **kétoconazole** (fongicide)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes ou tout autre produit naturel, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien**.

Aliments et boissons

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments ou boissons.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Activelle si vous êtes enceinte, ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Activelle n'a pas d'incidence sur l'utilisation de machines ou sur la capacité à conduire.

Informations importantes concernant certains composants d'Activelle

Activelle contient du lactose. Si vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre Activelle.

3. COMMENT PRENDRE ACTIVELLE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez un comprimé par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

Prenez le comprimé avec un verre d'eau.

Prenez un comprimé par jour sans interruption. A la fin des 28 jours de traitement, enchaîner directement avec les 28 jours de traitement suivants.

Pour les instructions sur l'utilisation du calendrier voir « *Instructions pour l'utilisatrice* » à la fin de cette notice.

Vous **pouvez débuter le traitement** n'importe quel jour à votre convenance. Cependant, si vous passez d'un traitement hormonal substitutif séquentiel à Activelle, le traitement devra débuter dès la fin de vos règles.

Votre médecin doit vous prescrire la plus faible dose avec la durée la plus courte possible qui permettra de diminuer vos symptômes. Contactez votre médecin si vos symptômes ne sont pas améliorés après trois mois de traitement.

Si vous avez pris plus d'Activelle comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus d'Activelle que vous n'auriez dû, ou si par exemple un enfant a pris Activelle accidentellement, contactez votre médecin ou l'hôpital afin d'évaluer le risque et de demander conseil. Les signes de surdosage avec Activelle peuvent se traduire par des nausées et des vomissements.

Si vous oubliez de prendre Activelle :

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas le comprimé oublié et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant le lendemain au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de « spotting » sauf si vous n'avez plus d'utérus.

Si vous arrêtez de prendre Activelle :

Si vous souhaitez arrêter de prendre Activelle, contactez d'abord votre médecin. Il vous expliquera les effets liés à l'arrêt du traitement et pourra discuter des alternatives avec vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Activelle peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Saignements avec Activelle

Activelle n'entraînera pas de saignements mensuels réguliers, mais au début du traitement, plusieurs femmes ont des saignements vaginaux légers ou des « spotting ».

Si vous avez des métrorragies ou des « spotting », il n'y a pas lieu de s'inquiéter, notamment au cours des premiers mois de traitement.

Cependant, vous devez contacter votre médecin dès que possible :

- si les saignements continuent au delà des premiers mois
- si les saignements débutent un certain temps après le début du traitement
- si les saignements continuent après l'arrêt du traitement.

Au cours des examens réguliers avec votre médecin, celui-ci peut vous demander si des saignements vaginaux sont survenus pendant le traitement avec Activelle. Il peut vous être utile de noter la survenue de tout saignement dans un agenda.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :

Très fréquent (survient chez plus d'1 utilisatrice sur 10)

Fréquent (survient chez 1 à 10 utilisatrice sur 100)

Peu fréquent (survient chez 1 à 10 utilisatrice sur 1 000)

Rare (survient chez 1 à 10 utilisatrice sur 10 000)

Très rare (survient chez moins de 1 utilisatrice sur 10 000)

Non connue (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Effets indésirables très fréquents

- Saignements vaginaux

Effets indésirables fréquents

- Mycose vaginale ou inflammation vaginale
- Développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre)
- Nausées
- Douleur abdominale
- Douleur dans le dos ou dans la nuque
- Douleur dans les bras ou dans les jambes
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents

- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Dépression ou aggravation d'une dépression existante
- Nervosité
- Vertiges
- Migraine (voir « *Si vous arrêtez de prendre Activelle* » dans la section 2)
- Douleur ou gêne dans les seins
- Gonflement ou gêne au niveau de l'abdomen
- Prise de poids causée par une rétention d'eau
- Gonflement des bras et des jambes (œdème périphérique)
- Crampes dans les jambes
- Brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Acné
- Chute de cheveux
- Démangeaisons ou urticaire

Autres effets indésirables des THS

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la prise d'autres traitements hormonaux substitutifs estroprogestatifs.

Développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre)

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque de développement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) est augmenté. Un traitement avec des œstrogènes seuls sur de longues périodes augmente également le risque de survenue de cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre). L'association d'un progestatif, comme dans Activelle, permet de réduire fortement ce risque.

Cancer du sein

Toutes les femmes ont un risque de développer un cancer du sein qu'elles soient ou non traitées par un THS. Il y a une faible augmentation de ce risque chez les femmes qui ont été traitées avec un THS par rapport aux femmes du même âge qui n'ont jamais été traitées. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS, mais revient à la normale au bout de quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement. Ce risque semble supérieur chez les femmes traitées par œstrogènes en association à la progestérone en comparaison aux œstrogènes seuls.

Afin d'être en mesure de détecter le plus tôt possible une éventuelle tumeur mammaire, il est important d'examiner régulièrement vos seins, et de discuter de toute modification avec votre médecin. Pour votre santé faites des examens médicaux régulièrement, et notamment une mammographie. Si vous êtes anxieuse concernant le risque de survenue de cancer du sein, vous pouvez en parler à votre médecin et discuter des risques et bénéfices du THS.

Formation de caillots sanguins dans les veines profondes

Toutes les femmes ont un risque de développer un caillot sanguin qu'elles soient ou non traitées par THS.

Le traitement par THS peut multiplier par 2 à 3 le risque de formation d'un caillot sanguin dans les veines, notamment pendant la première année de traitement. Ils ne sont pas toujours graves, mais peuvent nécessiter d'être traités.

Vous serez plus enclin à développer un caillot sanguin

- si vous êtes en surpoids
- si vous avez déjà eu un caillot sanguin, ou si vous avez eu un problème de circulation qui a nécessité un traitement médicamenteux tel que la warfarine
- s'il existe des antécédents de thrombose dans votre famille
- si vous avez déjà eu un avortement spontané
- si vous restez alitée pendant un certain temps, à cause d'une opération, d'une blessure ou d'une maladie
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED, **maladie auto-immune du collagène qui peut affecter plusieurs organes**)

Vous risquez d'avoir un caillot sanguin si vous avez :

- Un gonflement douloureux des jambes
- Une douleur soudaine dans la poitrine
- Des difficultés à respirer.

Consultez un médecin dès que possible. Arrêtez de prendre votre THS jusqu'à ce que votre médecin vous autorise à le reprendre.

Maladie du cœur

Si vous avez déjà eu une angine de poitrine ou une crise cardiaque, vous devez discuter avec votre médecin des risques et bénéfices d'un THS.

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire d'un THS pendant la ménopause. Les résultats de deux études cliniques ont montré que les femmes qui utilisaient un autre type d'association estrogènes/progestérone que ceux contenus dans ActiVelle avait un risque faiblement augmenté de développer une maladie cardiovasculaire durant les premières années d'utilisation. Pour les autres traitements THS, les données provenant des études cliniques évaluant le risque cardiovasculaire sont limitées.

Accidents vasculaires cérébraux

Le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral peut être légèrement augmenté si vous prenez un THS.

Les autres facteurs de risque favorisant la survenue d'un accident vasculaire cérébral sont :

- vieillissement
- tension artérielle élevée
- tabagisme
- excès d'alcool
- pouls irrégulier

Si vous avez :

- Une céphalée de type inexplicable type migraine avec ou sans troubles oculaires

Consultez un médecin dès que possible. Arrêtez de prendre votre THS jusqu'à ce que votre médecin vous autorise à le reprendre.

Cancer de l'ovaire

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'un estrogène seul pendant plus de 5 ans augmente le risque de cancer ovarien chez les femmes hystérectomisées. Il n'est actuellement pas connu si les autres types de THS augmentent ce risque de la même façon.

Démence

Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des processus de mémoire, d'apprentissage, et de jugement (fonctions cognitives) sous THS. Les résultats d'une étude clinique suggèrent une augmentation du risque de démence chez les femmes de plus de 65 ans qui utilisent un autre type d'estroprogestatif que celui contenu dans Activelle. Les effets chez des femmes de moins de 65 ans débutant le traitement ou chez des femmes prenant d'autres THS ne sont pas connus.

Maladie de la vésicule biliaire

Une maladie de la vésicule biliaire a été rapportée après un traitement par estroprogestatif.

Effets cutanés

Tâches marrons pigmentées sur le visage, rougeur de la peau incluant inflammation des mains ou des jambes (érythème polymorphe), boursoufflures roses ou éruption cutanée type ecchymose.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER ACTIVELLE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Activelle après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Activelle

- Les substances actives sont l'estradiol et l'acétate de noréthistérone. Chaque comprimé contient 0,5 mg d'estradiol (hémihydraté) et 0,1 mg d'acétate de noréthistérone.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, triacétine et talc.

Qu'est-ce qu'Activelle et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont blancs, ronds de 6 mm de diamètre, gravés NOVO 291 d'un côté et avec le logo Novo Nordisk (un taureau Apis) de l'autre côté.

Présentations :

1 x 28 comprimés

3 x 28 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten
Belgique - Activelle minor comprimés pelliculés
Bulgarie - Noviana™ филмирани таблетки
République Tchèque - Noviana potahované tablety
Danemark - Activelle *low* filmovertrukne tabletter
Estonie - Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett
Finlande - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.
France - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé
Allemagne - Noviana
Hongrie - Noviana filmtabletta
Islande - Activelle® *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets filmhúðaðar töflur
Irlande - Activelle *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets
Italie - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
Lettonie - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
Lituanie - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
Luxembourg - Activelle minor comprimés pelliculés
Pays-Bas - Activelle filmomhulde tabletten
Norvège - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Portugal - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
Roumanie – Noviana comprimate filmate
Slovenie - Noviana™ filmsko obložene tablete
Slovaquie - Noviana filmom obalené tablety
Espagne - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Suède - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Royaume-Uni - Noviana film-coated tablets

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATRICE

Comment utiliser le distributeur journalier

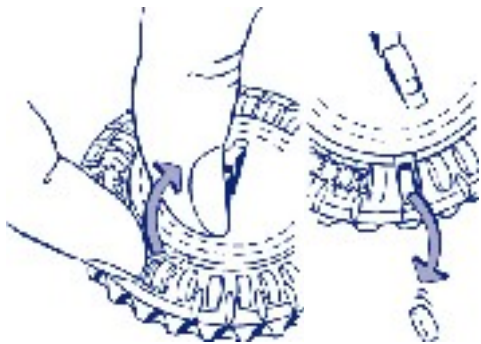
1. Réglage de l'indicateur de jour

Faites tourner le centre du distributeur jusqu'à ce que le jour de la semaine apparaisse en face de la petite languette en plastique.



2. Comment prendre le premier comprimé

Cassez la languette en plastique et faites sortir le premier comprimé.



3. Chaque jour

Faites simplement tourner le cadran transparent d'un cran dans le sens des aiguilles d'une montre comme indiqué par la flèche. Faites sortir le comprimé suivant. Rappelez-vous de ne prendre qu'un seul comprimé par jour.

Le cadran transparent ne peut tourner que lorsque le comprimé a été retiré de l'ouverture.

