

MONOGRAPHIE

^{Pr}**Premplus^{MD}**

comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. à 0,625 mg et
comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP à 2,5 mg et à 5 mg
(traitement continu)

^{Pr}**Premplus Cycle^{MD}**

comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. à 0,625 mg et
comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP à 10 mg
(traitement cyclique)

Association œstroprogestative

M.D. de Wyeth Canada.
Pfizer Canada inc., licencié
17 300, Autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
Le 8 décembre 2010

Numéro de contrôle : 141329

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE.....	41
BIBLIOGRAPHIE	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE	47

Premplus^{MD}

Traitement continu par comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. et comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP

Premplus Cycle^{MD}

Traitement cyclique par comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. et comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Premplus ^{MD} voie orale	comprimés d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg et comprimés d'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg ou 5 mg	lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>
Premplus Cycle ^{MD} voie orale	comprimés d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg et comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP à 10 mg	lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} sont indiqués chez les femmes qui ont conservé leur utérus pour :

- le soulagement des symptômes vasomoteurs de moyenne ou de forte intensité associés à la ménopause⁹ et liés à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale;
- la prévention de l'ostéoporose liée à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale. S'il est prescrit uniquement pour la prévention de l'ostéoporose après la ménopause, le traitement par Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} doit être évalué en regard des autres traitements disponibles (voir l'encadré sur les mises en garde et les précautions

importantes) et ne doit être envisagé que pour les femmes exposées à un risque important d'ostéoporose et pour qui les médicaments non œstrogéniques ne sont pas appropriés. L'administration de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} doit être associée à une alimentation adéquate, à un apport de calcium et de vitamine D, à l'abandon du tabac ainsi qu'à la pratique régulière d'exercices avec mise en charge;

- le traitement de l'atrophie vulvaire et vaginale associée à la ménopause. **Quand on cherche uniquement à soulager les symptômes d'atrophie vulvaire et vaginale, la prescription de produits vaginaux topiques est à considérer.**

Le traitement par Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} est recommandé pour les indications susmentionnées uniquement chez les femmes non hystérectomisées, car ces produits contiennent un progestatif dont la fonction est de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Se reporter aux indications susmentionnées.

Enfants : Aucune étude clinique n'a été menée auprès des enfants. Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} ne sont pas indiqués dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.
- Maladie ou dysfonctionnement hépatique, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Tumeur maligne œstrogénodépendante ou progestodépendante confirmée ou présumée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.
- Grossesse confirmée ou présumée.
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite.
- Présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex. accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique.
- Troubles thrombophiliques confirmés (p. ex., déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou présence d'anticorps anticardiopiline).
- Migraines avec aura

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'association œstroprogestative (n = 16 608) et de l'œstrogénothérapie simple (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{19,24,32}.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'association œstroprogestative (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'infarctus du myocarde, d'AVC, de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement par œstrogènes équins conjugués (0,625 mg/jour) et acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo¹⁹.

Les résultats du volet de l'essai WHI portant sur l'œstrogénothérapie simple (âge moyen de 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'AVC et de thrombose veineuse profonde chez les femmes hystérectomisées traitées par œstrogènes équins conjugués seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo³².

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire ces médicaments :

- Ne pas prescrire d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Prescrire la dose minimale efficace pour l'indication approuvée.
- Limiter le traitement hormonal à la plus courte durée possible pour l'indication approuvée.
- La prise de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} pour la prévention de l'ostéoporose doit être évaluée en regard des autres traitements disponibles.

Généralités

Association œstroprogestative

Il faut toujours soupeser minutieusement les bienfaits et les risques de l'hormonothérapie substitutive, en tenant compte des risques liés à la durée du traitement.

Comparativement à l'œstrogénothérapie simple, l'utilisation d'une association œstroprogestative peut comporter des risques supplémentaires, notamment un risque accru d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, de cancer du sein invasif et de cancer de l'ovaire.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

Des rapports font état d'une augmentation des constatations d'anomalies à la mammographie chez les femmes utilisant un œstrogène et un progestatif.

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

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 femmes sous association œstroprogestative contre 30 sous placebo)¹⁹.

L'étude WHI a également fait état que les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe sous *œstroprogestatif* étaient semblables sur le plan histologique à ceux que l'on observait dans le groupe sous placebo, mais qu'ils étaient plus volumineux (moyenne [écart-type] : 1,7 cm [1,1] par rapport à 1,5 cm [0,9] respectivement, $p = 0,04$) et à un stade d'évolution plus avancé. Le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou anomalie fortement évocatrice d'une malignité) était nettement plus élevé dans le groupe sous *œstroprogestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite²⁴.

Dans le volet de l'essai WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein invasif n'a été observée entre les femmes hystérectomisées traitées par œstrogènes équin conjugués et celles traitées par placebo³².

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, associés ou non à un progestatif, aux femmes qui souffrent ou ont déjà souffert d'un cancer du sein (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La prudence s'impose quand on prescrit des œstrogènes, associés ou non à un progestatif, aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus de cancer du sein, tels de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (parentes au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (anomalie à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque connus de cancer du sein – nulliparité, obésité, puberté précoce, âge avancé lors de la première grossesse menée à terme et de la ménopause – doivent également être évalués.

Une mammographie est recommandée avant une hormonothérapie substitutive et à intervalles réguliers pendant celle-ci, selon le jugement du médecin et les risques perçus dans chaque cas.

Le médecin doit évaluer soigneusement les bienfaits globaux et les risques possibles de l'hormonothérapie substitutive et en discuter avec la patiente. Il est important de préciser que le risque de cancer du sein augmente légèrement après quatre ans d'hormonothérapie substitutive œstroprogestative (d'après les résultats de l'étude WHI) et de mettre ce risque en balance avec les bienfaits connus du traitement.

On avisera les femmes de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins et on leur expliquera comment procéder.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Le rôle du progestatif administré en association avec des œstrogènes est de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées.

Le risque de cancer de l'endomètre est d'au moins 2 à 12 fois plus élevé chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls que chez les non-utilisatrices et semble dépendre de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes. La plupart des études révèlent que l'augmentation du risque n'est pas significative si le traitement dure moins d'un an. Un usage prolongé semble augmenter le risque, celui-ci étant multiplié par un facteur de 15 à 24 dans le cas d'un traitement de 5 ans ou plus, et le risque persiste pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt du traitement.

Dans un volet de l'étude WHI, l'association œstroprogestative n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre par rapport au placebo après 5,6 ans de traitement en moyenne.

Une hyperplasie de l'endomètre (un précurseur possible du cancer de l'endomètre) est survenue à un taux approximatif de 1 % ou moins chez les femmes traitées par œstrogènes équilibrés conjugués seuls ou associés à l'acétate de médroxyprogestérone, dans le cadre de deux vastes essais cliniques [*Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (n = 2 153) et *Menopausal Study Group* (n = 1 385)]^{35,36}. Dans ces deux essais cliniques, deux cas de cancer de l'endomètre sont survenus chez les femmes prenant l'association.

Il est important d'assurer le suivi clinique des femmes sous hormonothérapie substitutive œstroprogestative. Les mesures diagnostiques pertinentes, y compris un prélèvement endométrial, s'il y a lieu, doivent être prises pour éliminer la possibilité d'un cancer dans tous les cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant d'origine indéterminée.

Cancer de l'ovaire

Selon des études épidémiologiques récentes, l'hormonothérapie substitutive (*œstrogénothérapie simple et association œstroprogestative*), en particulier pendant 5 ans ou plus, a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Une augmentation non significative sur le plan statistique du risque de cancer de l'ovaire a été rapportée dans le volet œstroprogestatif de l'étude WHI (OC/AMP comparativement à un placebo). Cependant, cette étude comporte des lacunes, notamment un suivi de 5,6 années seulement et un petit nombre de cas de cancers de l'ovaire (20 des 8506 sujets du groupe sous

œstroprogestatif et 12 des 8102 sujets du groupe placebo ont reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire invasif).

Appareil cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire

L'hormonothérapie substitutive a été associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde et l'AVC, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire (thromboembolie veineuse). Si un tel événement survenait ou était soupçonné, il y aurait lieu d'interrompre le traitement immédiatement.

L'œstrogénothérapie substitutive serait associée à un risque accru d'AVC et de thrombose veineuse profonde.

Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (hypertension, diabète sucré, tabagisme, hypercholestérolémie et obésité) doivent être corrigés par les mesures appropriées.

Généralités

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'essai *Women's Health Initiative* (WHI) indiquent que l'association œstroprogestative comporte un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées^{18,19,34}. Les résultats de l'essai WHI indiquent en outre que l'œstrogénothérapie simple et l'association œstroprogestative sont associées à une augmentation du risque d'AVC chez les femmes ménopausées^{19,32}.

Résultats de l'essai WHI

Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'association œstroprogestative, on a observé :

- 8 cas de plus d'AVC (29 femmes sous association œstroprogestative contre 21 sous placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathie (37 femmes sous association œstroprogestative contre 30 sous placebo)¹⁹.

Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'œstrogénothérapie simple chez les femmes hystérectomisées, on a décelé :

- 12 cas de plus d'AVC (44 femmes sous œstrogénothérapie simple contre 32 sous placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronaropathie³².

Dans le volet de l'essai WHI sur l'œstrogénothérapie simple, on a observé une augmentation statistiquement significative du risque d'AVC chez les femmes de 50 à 79 ans qui recevaient des œstrogènes conjugués (0,625 mg par jour) comparativement aux femmes

du même groupe d'âge qui prenaient un placebo (45 vs 33 par 10 000 femmes par année). L'augmentation du risque est apparue au cours de la première année du traitement et s'est maintenue par la suite.

L'analyse des données concernant le sous-groupe des femmes de 50 à 59 ans n'a pas fait ressortir une augmentation du risque d'AVC chez celles qui utilisaient les œstrogènes conjugués (0,625 mg), comparativement au placebo (18 vs 21 par 10 000 femmes par année).

Les résultats concernant le sous-groupe des femmes de 50 à 59 ans indiquent également une diminution statistiquement non significative des événements coronariens chez les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans utilisant des œstrogènes conjugués (0,625 mg) comparativement au placebo (8 vs 16 par 10 000 femmes par année).

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes ménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans) – un essai clinique contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, sur la prévention secondaire des coronaropathies –, l'administration par voie orale de 0,625 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone n'a produit aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Notamment, durant une période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association œstroprogestative n'a pas réduit le taux global d'événements coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. Les événements coronariens étaient plus fréquents chez les femmes sous hormonothérapie que dans le groupe placebo à un an, mais non par la suite¹⁸.

Au terme de l'essai HERS, 2 321 femmes ont accepté de participer à une phase de prolongation ouverte (HERS II) et ont été suivies en moyenne durant 2,7 ans, ce qui portait le suivi cumulatif à 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathie³⁴.

Tension artérielle

Les femmes sous hormonothérapie substitutive présentent parfois une hausse tensionnelle. La tension artérielle doit être surveillée pendant une hormonothérapie. Toute hausse tensionnelle observée chez des femmes antérieurement normotendues ou hypertendues doit faire l'objet d'une évaluation; le traitement devra être interrompu dans certains cas.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage élevé de femmes en péri-ménopause et en postménopause. Par conséquent, il y a lieu de suivre de près les femmes diabétiques ou prédisposées au diabète pour déceler toute anomalie du métabolisme glucidique ou lipidique, en particulier toute modification de la triglycéridémie.

Les femmes atteintes d'une hyperlipidémie familiale ont besoin d'une surveillance particulière. Des stratégies hypolipidémiantes sont recommandées avant l'instauration du traitement.

Les femmes atteintes de porphyrie ont besoin d'une surveillance particulière.

Il faut faire preuve de prudence chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie préexistante puisqu'on a signalé de rares cas de forte hausse des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite lors de l'administration d'une œstrogénothérapie chez ces sujets. Il a été démontré que les produits à base d'œstrogènes augmentent les concentrations plasmatiques de HDL et de la fraction HDL-2, réduisent la concentration de cholestérol-LDL et augmentent les taux de triglycérides.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme la prise prolongée d'œstrogènes, associés ou non à un progestatif, influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques ou de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et aux femmes atteintes d'insuffisance rénale. On doit également se montrer prudent lorsqu'on administre une œstrogénothérapie à des femmes atteintes d'hypoparathyroïdie, car les œstrogènes risquent d'entraîner l'hypocalcémie.

Hypothyroïdie

L'administration d'œstrogènes occasionne une augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG). Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive chez les femmes qui doivent utiliser un tel traitement et qui prennent des œstrogènes. Le fonctionnement thyroïdien doit être surveillé chez ces patientes pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (voir ***Interactions médicament-analyse de laboratoire***).

Autres affections

Premplus et Premplus Cycle contiennent du lactose. Avant de prescrire Premplus ou Premplus Cycle à des patientes qui présentent des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose, on doit évaluer soigneusement la gravité de leur affection. Ces patientes doivent être surveillées étroitement.

Appareil génito-urinaire

Endométriose

La prise d'œstrogènes peut faire réapparaître ou exacerber les symptômes et les signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

Fibromyomes utérins

L'œstrogénothérapie peut entraîner une augmentation de la taille des fibromyomes utérins existants. Si les fibromyomes prolifèrent ou deviennent sensibles ou douloureux, il faudra peut-être mettre fin au traitement et effectuer les examens appropriés.

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance qui surviennent durant le traitement doivent faire l'objet de tests diagnostiques appropriés afin d'exclure la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et la pertinence du traitement doit être réévaluée.

Hématologie

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes, associés ou non à un progestatif, par les femmes ménopausées est liée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de l'étude WHI, pour 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont 8 cas de plus d'embolie pulmonaire¹⁹.

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, 7 cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés pour 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été observée quant au taux d'embolie pulmonaire³².

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse généralement admis sont des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique), une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente avec l'âge et le nombre d'années de tabagisme.

Par ailleurs, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Chez les femmes sous hormonothérapie substitutive, il faut instituer des mesures visant à prévenir une thromboembolie veineuse à la suite d'une intervention chirurgicale. Les patientes ayant des varices devraient aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des premières manifestations de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire) et interrompre le traitement sur-le-champ s'il observe ou soupçonne l'une de ces manifestations, étant donné le risque de mortalité ou d'incapacité de longue durée.

Dans la mesure du possible, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, devrait être interrompue au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale majeure qui pourrait

être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Affection de la vésicule biliaire

Le risque d'affection vésiculaire nécessitant une intervention chirurgicale serait deux à quatre fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes.

Hémangiomes hépatiques

La présence d'hémangiomes hépatiques impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

Ictère

La prudence est de mise chez les femmes qui ont des antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. Advenant un ictère cholestatique, on devrait cesser le traitement et effectuer les examens appropriés.

Épreuves du fonctionnement hépatique

Des épreuves du fonctionnement hépatique doivent être réalisées de façon périodique quand on soupçonne la présence d'une affection hépatique. La section **Surveillance et analyses de laboratoire** contient plus de détails sur les épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé

La présence de lupus érythémateux disséminé impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

Œdème angioneurotique

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème angioneurotique héréditaire.

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire

La survenue de troubles visuels, de migraines accompagnées d'une aura, d'une aphasie transitoire, d'une paralysie ou d'une perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

Les patientes qui présentent des antécédents de migraine accompagnée d'une aura et dont les symptômes de migraine réapparaissent ou s'aggravent doivent faire l'objet d'une réévaluation.

Démence

Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'une association *œstroprogestative* chez les femmes de 65 ans ou plus peut augmenter le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude clinique de la WHI, visait à déterminer si l'hormonothérapie substitutive après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ^{21,33}.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes sous association *œstroprogestative* contre 22 sous placebo)²¹.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués, soit un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes sous *œstrogénothérapie simple* contre 25 sous placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative³³.

Enfin, la combinaison des données des deux volets de l'étude WHIMS (*association œstroprogestative* et *œstrogénothérapie simple*), conformément à son protocole initial, a révélé :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes sous *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 sous placebo) pour 10 000 femmes traitées pendant un an³³.

Cette étude a été menée auprès de femmes de 65 à 79 ans, et on ignore si ces résultats s'appliquent aussi aux femmes ménopausées d'âge moins avancé.

Épilepsie

La présence d'épilepsie impose la prudence, car l'hormonothérapie substitutive peut causer une exacerbation de cette maladie.

Yeux

Anomalies de la vision

Des cas de thrombose rétinienne ont été signalés chez des femmes prenant des œstrogènes. Advenant une perte soudaine partielle ou totale de la vue, un début soudain d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine, on interrompra la médication en attendant de procéder à un examen. Si l'examen révèle la présence d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes, on mettra fin au traitement.

Santé mentale

Dépression

Les patientes qui prennent un progestatif et qui ont des antécédents de dépression doivent être suivies de près. Si une dépression devient sévère, on retirera le médicament.

Fonction rénale

Rétention aqueuse

La prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, peut causer une rétention aqueuse.

Il faut donc être particulièrement prudent en présence d'asthme ou d'insuffisance cardiaque ou rénale. Si une aggravation d'une de ces maladies est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués en fonction de chaque cas.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les femmes enceintes ne doivent pas recourir à un traitement œstroprogestatif.

Femmes qui allaitent : Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre d'œstrogènes.

Enfants : Aucun essai clinique n'a été mené auprès des enfants. La prise de Premplus^{MD} et de Premplus Cycle^{MD} n'est pas indiquée dans cette population.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Le nombre de femmes âgées ayant participé aux études cliniques sur l'association d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone n'était pas suffisant pour déterminer si les effets de celle-ci diffèrent chez les femmes de plus de 65 ans comparativement aux femmes plus jeunes.

Étude Women's Health Initiative

Dans le volet de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI) où les femmes utilisaient l'association œstroprogestative (0,625 mg d'œstrogènes conjugués et 2,5 mg d'acétate de

médroxyprogestérone chaque jour), les risques relatifs d'AVC non mortel et de cancer du sein invasif étaient plus élevés chez les femmes de plus de 65 ans.

Dans le volet sur l'œstrogénothérapie simple (0,625 mg d'œstrogènes conjugués par jour, comparativement au placebo) le risque relatif d'AVC était plus élevé chez les femmes de plus de 65 ans.

Women's Health Initiative Memory Study

Dans l'étude *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) menée chez des femmes ménopausées de 65 à 79 ans, on a noté un risque plus élevé de démence probable chez les femmes qui recevaient l'association œstroprogestative ou l'œstrogénothérapie simple comparativement au placebo.

Les deux volets de cette étude secondaire ont été menés auprès de femmes de 65 à 79 ans, et on ignore si ces résultats s'appliquent aussi aux femmes ménopausées d'âge moins avancé.

Surveillance et analyses de laboratoire

Avant de prendre Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}, la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente devrait aussi subir certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques. Le premier examen de suivi devrait avoir lieu après trois à six mois de traitement pour évaluer l'effet de ce dernier. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

La fréquence des mammographies doit être basée sur l'âge de la patiente, les facteurs de risque et les résultats des mammographies antérieures.

L'importance de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins doit être expliquée à la patiente.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour ce qui concerne l'induction possible de néoplasmes malins et les autres effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec les associations œstroprogestatives en général.

Troubles sanguins et du système lymphatique

Altération des épreuves de la coagulation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Interactions médicament-analyse de laboratoire*).

Troubles cardiaques

Palpitations, hausse tensionnelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), thrombose coronarienne.

Troubles endocriniens

Hausse de la glycémie, réduction de la tolérance au glucose.

Troubles oculaires

Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne et névrite optique), troubles visuels, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur, ballonnements).

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Troubles de la vésicule biliaire, insuffisance hépatique asymptomatique, ictère cholestatique.

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs

Douleurs musculosquelettiques, y compris des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoires, d'une durée de trois à six semaines).

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, céphalées, étourdissements, névrite.

Troubles de santé mentale

Dépression, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Trouble de l'appareil génital et des seins

Métrorragie, microorragie, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes évocateurs du syndrome

préménstruel, reprise évolutive de l'endométriase, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, œdème et sensibilité mammaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, alopecie, hirsutisme et acné.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et de troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Une étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire⁹ a été réalisée pour comparer l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de Premarin^{MD} (œstrogènes conjugués) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP). La détermination de l'efficacité reposait sur l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre à l'évaluation du douzième mois. En tout, 1 724 femmes ménopausées généralement en bonne santé (âge moyen de 54,0 ans ± écart-type de 4,6) ont participé à l'étude. On considérait que les patientes avaient terminé l'étude lorsqu'elles avaient participé à 13 cycles de 28 jours. L'étude comprenait cinq groupes : deux pour Premplus^{MD}, deux pour Premplus Cycle^{MD} et un pour Premarin^{MD} seul.

Les examens suivants étaient effectués avant le traitement : examen physique, signes vitaux, test de Papanicolaou, analyses de laboratoire, mammographie, dosage de l'hormone folliculostimulante (FSH) et biopsie de l'endomètre. Durant la visite du 6^e cycle, tous ces examens étaient répétés, sauf la mammographie et le dosage de la FSH. À la fin de l'étude, au 13^e cycle, on effectuait tous ces examens sauf le dosage de la FSH.

Aucune manifestation indésirable reliée à la dose n'a été signalée au cours de l'étude multicentrique sur l'efficacité et l'innocuité. Dans les groupes sous Premarin^{MD} et acétate de médroxyprogestérone, la manifestation la plus fréquente a été la mastalgie (32 à 36 %), signalée par environ le tiers des patientes dans chacun des trois groupes. Ce pourcentage a été significativement ($p < 0,05$) plus faible (12 %) avec Premarin^{MD} seul. La céphalée a été au premier rang au point de vue de la fréquence dans le groupe Premarin^{MD} seul, ayant été rapportée par 69 patientes (20 %), et au deuxième rang dans le groupe sous Premarin^{MD} et acétate de médroxyprogestérone (16 à 26 %). Le tableau 1 résume les effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 2 % des patientes.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement, survenus à une incidence $\geq 2\%$

Effet indésirable	Premplus ^{MD} 0,625-2,5 mg (n = 340)	Premplus ^{MD} 0,625-5 mg (n = 338)	Premplus Cycle ^{MD} 0,625-10 mg (n = 348)	Premarin ^{MD} 0,625 mg (pas d'AMP) (n = 347)
	Nombre (%) de patientes ⁺			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Asthénie	13 (4)	18 (5)	16 (5)	18 (5)
Douleur thoracique	5 (1)	5 (1)	7 (2)	2 (< 1)
Œdème généralisé	12 (4)	12 (4)	8 (2)	9 (3)
Œdème	5 (1)	6 (2)	5 (1)	5 (1)
Œdème des membres	11 (3)	10 (3)	7 (2)	11 (3)
Douleur	12 (4)	15 (4)	17 (5)	11 (3)
Troubles vasculaires				
Hypertension	7 (2)	7 (2)	11 (3)	7 (2)
Vasodilatation	2 (< 1)	8 (2)	4 (1)	9 (3)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4 (1)	3 (< 1)	11 (3)	6 (2)
Dyspepsie	5 (1)	5 (1)	7 (2)	4 (1)
Flatulence	26 (8)	27 (8) ^e	23 (7)	14 (4) ^b
Nausées	26 (8)	21 (6)	25 (7)	19 (5)
Douleur abdominale	36 (11)	53 (16)	63 (18)	46 (13)
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux				
Crampes aux jambes	8 (2)	11 (3)	7 (2)	8 (2)
Dorsalgie	19 (6)	16 (5)	26 (7)	13 (4)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	69 (20)	54 (16) ^d	90 (26) ^b	69 (20)
Dépression	14 (4) ^b	28 (8) ^a	22 (6)	22 (6)
Migraine	6 (2)	9 (3)	9 (3)	7 (2)
Étourdissements	9 (3)	8 (2)	14 (4)	10 (3)
Labilité émotionnelle	5 (1)	6 (2)	7 (2)	4 (1)

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement, survenus à une incidence $\geq 2\%$

Effet indésirable	Premplus ^{MD} 0,625-2,5 mg (n = 340)	Premplus ^{MD} 0,625-5 mg (n = 338)	Premplus Cycle ^{MD} 0,625-10 mg (n = 348)	Premarin ^{MD} 0,625 mg (pas d'AMP) (n = 347)
Insomnie	7 (2)	6 (2)	9 (3)	2 (< 1)
Nervosité	4 (1)	9 (3) ^c	10 (3) ^e	1 (< 1) ^{b, d}
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Acné	1 (< 1)	5 (1)	7 (2)	6 (2)
Prurit	20 (6) ^e	19 (6) ^e	15 (4)	6 (2) ^{a, b}
Éruptions cutanées	8 (2)	6 (2)	6 (2)	5 (1)
Troubles de l'appareil génital et des seins				
Augmentation du volume des seins	14 (4) ^e	14 (4) ^e	10 (3)	4 (1) ^{a, b}
Mastalgie*	110 (32) ^e	123 (36) ^e	115 (33) ^e	40 (12) ^{a, b, d}
Trouble cervical**	10 (3)	6 (2)	12 (3)	12 (3)
Dysménorrhée	26 (8) ^d	18 (5) ^d	46 (13) ^{a, b, e}	17 (5) ^d
Hyperplasie de l'endomètre	2 (< 1)	0 (0)	0 (0)	57 (20)
Leucorrhée	19 (6)	13 (4)	21 (6)	24 (7)
Trouble menstruel	7 (2)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
Douleur pelvienne	11 (3)	13 (4)	22 (6)	16 (5)
Spasmes utérins	7 (2) ^e	4 (1)	8 (2) ^e	0 (0) ^{a, d}
Saignement vaginal***	19 (6) ^b	9 (3) ^{d, e}	22 (6) ^b	28 (8) ^b
Vaginite	13 (4) ^e	13 (4) ^e	10 (3)	4 (1) ^{a, b}
Examens				
Frottis vaginal suspect [†]	5 (1) ^e	0 (0)	2 (< 1)	0 (0) ^a
Gain de poids	9 (3)	10 (3)	10 (3)	10 (3)

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement, survenus à une incidence $\geq 2\%$

Effet indésirable	Premplus ^{MD} 0,625-2,5 mg (n = 340)	Premplus ^{MD} 0,625-5 mg (n = 338)	Premplus Cycle ^{MD} 0,625-10 mg (n = 348)	Premarin ^{MD} 0,625 mg (pas d'AMP) (n = 347)
Troubles de santé mentale				
Dépression	14 (4) ^b	28 (8) ^a	22 (6)	22 (6)
Labilité émotionnelle	5 (1)	6 (2)	7 (2)	4 (1)
Nervosité	4 (1)	9 (3) ^c	10 (3) ^e	1 (< 1) ^{b,d}

+ Les patientes ont été comptées une seule fois pour une manifestation donnée.

* Inclut gêne, sensibilité et douleur aux seins, mastodynie, sensibilité et douleur aux mamelons.

** Inclut dysplasie, érosion et hypersécrétion.

† Classes III-V.

*** Inclut ménorragie, métorragie, hémorragie utérine et hémorragie vaginale.

a, b, d, e = Différence significative ($p < 0,05$) pour les groupes recevant Premplus^{MD} (0,625-2,5 mg), Premplus^{MD} (0,625-5 mg), Premplus Cycle^{MD} (0,625-10 mg) et Premarin^{MD} (0,625 mg) respectivement.

Le tableau qui précède résume les effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 2 % des patientes. Le nombre de patientes ayant signalé une manifestation quelconque ne correspond pas nécessairement à la somme des manifestations puisqu'une patiente peut avoir signalé deux manifestations différentes ou plus. L'ajout d'un progestatif à une œstrogénothérapie substitutive peut contribuer à la mastalgie, ce qui se traduit par un pourcentage plus élevé de patientes ayant une mastalgie avec le traitement d'association qu'avec Premarin seul.

Effets indésirables du médicament observés moins souvent lors des essais cliniques (< 2 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fièvre, hypothermie, malaises, candidose, ulcère.

Troubles cardiaques

Angine de poitrine, extrasystoles, palpitations, phlébite, hypotension orthostatique, angiome stellaire, tachycardie, varices.

Troubles gastro-intestinaux

Colite, constipation, sécheresse de la bouche, entérocite, éructations, gastrite, gingivite, glossite, augmentation de l'appétit, ulcération buccale, abcès parodontal, hémorragie rectale, hypertrophie d'une glande salivaire, ulcère gastrique, dysgueusie, ténésme, soif, œdème de la langue, vomissements.

Troubles endocriniens

Goitre, hypothyroïdie, augmentation de l'activité de l'hypophyse.

Troubles hépatobiliaires

Cholécystite, cholélithiase.

Troubles du système immunitaire

Réaction allergique, œdème facial.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie, bilirubinémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipémie, hypocalcémie, obésité, augmentation de l'appétit.

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs

Arthralgie, arthrite, bursite, myalgie, myasthénie, ténosynovite, secousse musculaire, douleur cervicale.

Néoplasmes bénins et malins

Néoplasme mammaire, néoplasme au col de l'utérus.

Troubles du système nerveux

Rêves anormaux, agitation, amnésie, anxiété, hyperesthésie, hypoesthésie, névrose, paresthésie, réduction des réflexes, somnolence, acouphène, anomalies de la pensée, tremblements, vertiges.

Troubles du rein et des voies urinaires

Douleur vésicale, cystite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Asthme, bronchite, dyspnée, épistaxis, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Eczéma de contact, peau sèche, eczéma, dermatite fongique, changement de couleur des cheveux, herpès, zona, hirsutisme, éruptions maculopapuleuses, carcinome cutané, changement de couleur de la peau, néoplasme bénin cutané, hypertrophie cutanée, sudation, urticaire.

Troubles oculaires

Troubles de la vue, troubles de l'accommodation, amblyopie, conjonctivite, diplopie, sécheresse des yeux, hémorragie oculaire, douleur oculaire, larmoiement, anomalie du champ visuel.

Troubles rénaux et urinaires

Hématurie, nycturie, oligurie, polyurie, incontinence urinaire, infection des voies urinaires, miction impérieuse.

Troubles de l'appareil génital et des seins

Anorgasmie, engorgement mammaire, carcinome du col de l'utérus, carcinome de l'endomètre, hyperplasie de l'endomètre, mastose sclérokystique, œdème génital, œdème labial, mastite, salpingite, distension utérine, augmentation de volume de fibromes utérins, néoplasme utérin, vulvovaginite.

Troubles sanguins et du système lymphatique

Anémie, anémie hypochrome, leucopénie, lymphocytose, lymphadénopathie.

Examens

Augmentation de la fibrinolyse, augmentation de l'aspartate-aminotransférase (AST).

Troubles de santé mentale

Hostilité, diminution de la libido, anorgasmie.

Troubles vasculaires

Hypertension, vasodilatation, thrombophlébite.

Infections et infestations

Syndrome grippal.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du produit

Augmentation du volume d'hémangiomes hépatiques, angio-œdème, augmentation de la triglycéridémie, colite ischémique, stimulation de la croissance de méningiomes bénins.

Si des manifestations indésirables persistent, il y aurait lieu de reconsidérer la prescription de l'hormonothérapie substitutive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les œstrogènes sont métabolisés partiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent influencer le métabolisme des œstrogènes. Les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. millepertuis [*Hypericum perforatum*], phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine et dexaméthasone) peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et, de ce fait, en diminuer les effets thérapeutiques ou modifier le profil des saignements utérins. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme la cimétidine, l'érythromycine, le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de

pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et causer des effets secondaires.

Les données provenant d'une étude sur les interactions médicamenteuses associées aux combinaisons d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone indiquent que le devenir pharmacocinétique des deux médicaments n'est pas modifié lorsqu'ils sont administrés conjointement. Les interactions médicamenteuses des œstrogènes conjugués n'ont pas fait l'objet d'autres études cliniques.

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

Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, dérivés de l'hydantoïne, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone et rifampicine) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

Interactions médicament-médicament

La coadministration d'aminoglutéthimide peut réduire significativement la biodisponibilité de l'acétate de médroxyprogestérone.

Interactions médicament-aliment

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent accroître le taux plasmatique de 17β-œstradiol et causer des effets secondaires.

Une étude a été menée auprès de femmes ménopausées en bonne santé pour étudier la possibilité d'une interaction médicament-aliment causée par l'administration de deux comprimés Premarin à 0,625 mg d'œstrogènes conjugués et de deux comprimés de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone immédiatement après un déjeuner riche en gras. Le repas a ralenti l'absorption des œstrogènes conjugués, réduisant ainsi la C_{max} des divers œstrogènes de 25 % à 30 %, et augmenté la C_{max} de l'acétate de médroxyprogestérone de 89 % et sa $SSC_{0-\infty}$ de 28 %. Par conséquent, les aliments ont légèrement diminué la C_{max} , sans modifier la SSC, des œstrogènes d'un comprimé Premarin à 0,625 mg et nettement augmenté la C_{max} et la SSC de l'acétate de médroxyprogestérone d'un comprimé à 2,5 mg.

Interactions médicament-plante médicinale

Certains produits à base de plantes médicinales (notamment le millepertuis) vendus sans ordonnance pourraient interférer avec le métabolisme des stéroïdes et ainsi altérer l'efficacité et l'innocuité des œstroprogestatifs. Des bouffées de chaleur et des saignements vaginaux ont été signalés chez des femmes prenant une œstrogénothérapie ou un traitement œstroprogestatif substitutif et du millepertuis. Le millepertuis peut induire les enzymes microsomales hépatiques et, en théorie, réduire l'efficacité du traitement.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent se renseigner sur tout autre produit en vente libre que prend leur patiente, y compris les plantes médicinales et les produits naturels

offerts dans les nombreux magasins de produits naturels.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Les produits contenant des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests endocriniens et hépatiques :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- intolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides;
- augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG), ce phénomène entraînant une hausse de la concentration totale de thyroxine circulante (T_4) déterminée par chromatographie sur colonne ou dosage radio-immunologique; réduction de la fixation de T_3 sur une résine, ce qui traduit l'élévation du taux de TBG; aucune modification de la concentration de T_4 libre;
- augmentation possible des taux sériques d'autres protéines de liaison, par exemple la transcortine (CBG) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), entraînant respectivement une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; aucune modification des concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives.

Les résultats des analyses de laboratoire susmentionnées sont fiables seulement si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines.

S'il y a lieu, l'anatomopathologiste doit savoir que la patiente est sous hormonothérapie substitutive quand des spécimens lui sont envoyés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La prescription d'œstrogènes ou d'œstroprogestatifs devrait être limitée à la période la plus brève compatible avec les objectifs du traitement et les risques propres à chaque femme. Il faut réévaluer les patientes périodiquement, selon le tableau clinique, afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement (voir l'encadré sur les mises en garde et les précautions importantes). Les femmes non hystérectomisées doivent être soumises aux épreuves diagnostiques appropriées, par exemple une biopsie de l'endomètre, s'il y a lieu, pour écarter la possibilité de néoplasme malin en cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant de cause indéterminée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Premplus^{MD} (comprimé d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg et comprimé d'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg) et Premplus^{MD} (comprimé d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg et comprimé d'acétate de médroxyprogestérone à 5 mg); traitement continu :

La dose initiale est d'un comprimé marron à 0,625 mg d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) et d'un comprimé blanc à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone pris à la même heure tous les jours pendant 28 jours, ou encore d'un comprimé marron à 0,625 mg d'œstrogènes conjugués et d'un comprimé violet à 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone pris à la même heure tous les jours pendant 28 jours. La patiente n'a pas besoin de compter les jours entre les cycles car elle prend des comprimés tous les jours.

Pour débiter, Premplus^{MD} 0,625 mg-2,5 mg convient à la plupart des patientes en début de ménopause. Si l'aménorrhée n'est pas obtenue après quelques mois de traitement, envisager d'augmenter la dose de Premplus^{MD} à 0,625 mg-5 mg. Une fois l'aménorrhée obtenue, envisager de réduire la dose d'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg.

Les ajustements posologiques doivent prendre en compte d'autres facteurs, tels les antécédents médicaux de la patiente, l'apparition de réactions indésirables, les résultats des analyses de laboratoire et les résultats de l'examen physique et gynécologique. Une réévaluation est recommandée à intervalles réguliers.

Premplus Cycle^{MD} (comprimé d'œstrogènes conjugués à 0,625 mg et comprimé d'acétate de médroxyprogestérone à 10 mg); traitement cyclique :

Prendre un comprimé marron à 0,625 mg d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) à la même heure tous les jours pendant 28 jours, associé à un comprimé pêche à 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone, du 15^e au 28^e jour, lorsqu'il faut une dose plus élevée d'acétate de médroxyprogestérone dans le cadre d'un traitement cyclique et qu'une hémorragie de privation régulière est médicalement appropriée.

Les ajustements posologiques doivent prendre en compte d'autres facteurs, tels les antécédents médicaux de la patiente, l'apparition de réactions indésirables, les résultats des analyses de laboratoire et les résultats de l'examen physique et gynécologique. Une réévaluation est recommandée à intervalles réguliers.

Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose, elle doit la prendre dès que possible. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, la patiente doit sauter la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure prévue. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

Administration

Par voie orale.

SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage

Aucun effet nocif grave aigu n'a été signalé chez de nombreux jeunes enfants ayant ingéré des quantités importantes de contraceptifs oraux ou d'autres produits renfermant des œstrogènes.

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les femmes. Une surdose d'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes peut entraîner une période variable d'aménorrhée, parfois suivie de menstruations irrégulières pendant plusieurs cycles. On n'a rapporté aucun cas de surdosage chez des sujets de sexe masculin. Si cela devait survenir, le surdosage ne se manifesterait probablement par aucun symptôme particulier.

Traitement d'un surdosage

En cas de surdosage d'œstrogènes, on doit traiter les symptômes. Il n'y a pas de traitement connu pour le surdosage de médroxyprogestérone. Des doses de 1 000 mg de médroxyprogestérone pour le traitement du cancer de l'endomètre n'ont eu aucun effet délétère.

Si un surdosage est soupçonné, on doit communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Par action directe, les œstrogènes endogènes déterminent la croissance et le développement de l'utérus, des trompes de Fallope et du vagin. De concert avec d'autres hormones, notamment les hormones hypophysaires et la progestérone, ils assurent le développement des seins en stimulant la croissance des canaux galactophores, le développement du stroma et l'accumulation de tissu adipeux. Les œstrogènes, en association étroite avec d'autres hormones, surtout la progestérone, interviennent dans la phase ovulatoire du cycle menstruel et la grossesse et stimulent la libération des gonadotrophines hypophysaires. Indirectement, ils contribuent également au modelage du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des tissus de soutien du cœur, de la peau et des structures urogénitales en augmentant la production de collagène⁶, aux modifications des épiphyses des os longs déterminant la poussée de croissance pubertaire et y mettant fin, à l'apparition des poils axillaires et pubiens ainsi qu'à la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Le déclin de l'activité œstrogénique et progestative ovarienne à la fin du cycle œstral peut déclencher les menstruations, bien que l'arrêt de la sécrétion de progestérone soit le plus important facteur du cycle ovulatoire à la maturité. Toutefois, au cours du cycle préovulatoire ou anovulatoire, les œstrogènes sont le principal facteur qui détermine le début des règles.

Les produits renfermant des œstrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils traversent la membrane cellulaire, se distribuent dans la cellule et se lient au récepteur œstrogénique nucléaire, protéine fixatrice de l'ADN présente dans les tissus œstrogénosensibles, qu'ils activent. Le récepteur des œstrogènes activé se lie à des séquences spécifiques d'ADN, ou éléments hormonosensibles, ce qui stimule la transcription des gènes adjacents, d'où les effets observés. On trouve des récepteurs œstrogéniques dans les organes génitaux, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus, le foie et les os de la femme.

La progestérone est sécrétée par les ovaires, en grande partie par le corps jaune, durant la seconde phase du cycle menstruel. La progestérone libérée au cours de la phase lutéale donne lieu à la formation d'un endomètre sécrétoire. Les œstrogènes précèdent et accompagnent la progestérone dans son action sur l'endomètre et sont essentiels au développement d'un endomètre normal.

Pharmacodynamique

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée pharmacodynamique sur l'association d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone.

Les œstrogènes conjugués utilisés à des fins thérapeutiques sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique. Tout comme les œstrogènes, les progestatifs diffusent facilement dans le noyau cellulaire, où ils se lient au récepteur de la progestérone et influencent la transcription d'une séquence limitée de gènes. Les récepteurs de la progestérone sont situés surtout dans les organes génitaux féminins. L'acétate de médroxyprogestérone diffère considérablement de la progestérone naturelle quant à ses effets métaboliques et pharmacologiques. Des effets androgéniques et anabolisants ont été notés à fortes doses, mais l'acétate de médroxyprogestérone est apparemment dépourvu d'activité œstrogénique importante.

Le moment où l'on amorce l'œstrogénothérapie relativement au début de la ménopause pourrait influencer le rapport entre les risques et les avantages du traitement. L'analyse en fonction de l'âge des résultats du volet sur l'association œstroprogestative de l'étude WHI montre une tendance non significative à la diminution du risque global de mortalité chez les femmes de 50 à 59 ans (rapport des risques instantanés : 0,69 [IC à 95 % : 0,44-1,07]) comparativement aux femmes de 60 à 69 ans (rapport des risques instantanés : 1,09 [IC à 95 % : 0,83-1,44]) et de 70 à 79 ans (rapport des risques instantanés : 1,06 [IC à 95 % : 0,80-1,41]).

Effets sur les symptômes vasomoteurs liés à un déficit œstrogénique

Des bouffées de chaleur, sensation de chaleur intense à la partie supérieure du tronc et au visage accompagnée d'une rougeur de la peau et de transpiration, surviennent chez environ 80 % des femmes à la suite du déclin des hormones ovariennes. Ces symptômes vasomoteurs se manifestent que la ménopause soit spontanée ou provoquée par chirurgie, mais peuvent être plus intenses chez les femmes qui subissent une ménopause provoquée. Les bouffées de chaleur peuvent débiter avant l'arrêt des menstruations. Une étude à répartition aléatoire, à groupes parallèles et à double insu a confirmé une réduction significative des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées prenant Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD9}.

Effets sur l'ostéoporose liée à un déficit œstrogénique

Après la ménopause naturelle ou provoquée, le taux de déperdition de la masse osseuse s'accélère pendant plusieurs années. Les œstrogènes conjugués réduisent la résorption osseuse et ralentissent la perte osseuse postménopausique. Des études cas/témoins ont fait état d'une réduction des fractures de la hanche et du poignet pouvant atteindre 60 % chez les femmes qui ont commencé à suivre une œstrogénothérapie substitutive dans les quelques années ayant suivi la ménopause²⁶. Des études permettent aussi de croire que les œstrogènes réduisent le taux de fractures vertébrales. Une étude clinique¹³ a démontré que même si l'œstrogénothérapie n'était amorcée que 15 ans après la ménopause, elle stoppait la perte osseuse sans toutefois ramener la masse osseuse au niveau préménopausique. L'effet sur la préservation de la masse osseuse cesse toutefois à l'arrêt de l'œstrogénothérapie.

Les études réalisées jusqu'ici suggèrent que l'ajout d'acétate de médroxyprogestérone à l'œstrogénothérapie substitutive n'interfère pas avec les effets bénéfiques de Premarin^{MD} sur les os¹⁷.

Effets sur l'endomètre

L'œstrogénothérapie non compensée a été associée à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, précurseur possible du cancer de l'endomètre^{7,8}. Les résultats des études cliniques indiquent que l'adjonction d'un progestatif à l'œstrogénothérapie substitutive pendant plus de 10 jours par cycle réduit l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes ayant leur utérus. L'ajout d'un progestatif n'a pas nui à l'efficacité de l'œstrogénothérapie dans ses indications approuvées. Les données issues d'un essai clinique de grande envergure indiquent que l'acétate de médroxyprogestérone administré à la dose recommandée aux femmes qui prennent Premarin^{MD} à la dose de 0,625 mg réduit l'incidence d'altérations hyperplasiques et, de ce fait, diminue le risque d'adénocarcinome⁹. On justifie ainsi l'association des œstrogènes conjugués des comprimés Premarin^{MD} à l'acétate de médroxyprogestérone dans Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}.

Effet sur le profil des saignements

L'hormonothérapie substitutive continue peut causer des variations dans la fréquence et le type de saignements utérins, allant de l'absence de saignement ou aménorrhée à des pertes irrégulières. Lorsqu'ils surviennent, les saignements sont habituellement d'intensité légère à modérée et peuvent se résoudre avec l'utilisation de Premplus^{MD} en continu. Au cours d'un essai clinique d'un an⁹, on a mesuré l'incidence de saignement ou de microrragie durant les sept derniers cycles de traitement continu par l'association Premarin^{MD} et acétate de médroxyprogestérone. La proportion de femmes qui n'ont présenté ni saignement ni microrragie était significativement plus élevée avec 0,625 mg de Premarin^{MD} et 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone qu'avec 0,625 mg de Premarin^{MD} et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

Une hémorragie ou une microrragie de privation est habituelle avec un traitement cyclique par Premarin^{MD} plus acétate de médroxyprogestérone. Elle peut débuter entre le 20^e jour d'un cycle de 28 jours et le 5^e jour du cycle suivant. Dans un essai clinique étalé sur un an⁹, une hémorragie de privation (avec ou sans microrragie) ou une microrragie de privation a été observée dans 62,6 % des cycles.

En plus de l'hémorragie de privation, des pertes irrégulières peuvent survenir avec le traitement cyclique. Au cours d'un essai clinique d'une durée d'un an⁹, on a signalé en moyenne 4,8 jours de saignement irrégulier et 2,5 jours de microrragie irrégulière par cycle.

Pharmacocinétique

La coadministration d'œstrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone n'influence aucunement le profil pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone; de même, l'acétate de médroxyprogestérone ne modifie pas le profil pharmacocinétique des œstrogènes conjugués ou non conjugués.

Absorption : Les œstrogènes conjugués sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique. Cependant, Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} sont des préparations à libération modifiée d'œstrogènes conjugués, ce qui veut dire que les œstrogènes sont libérés lentement sur plusieurs heures. Le pic plasmatique des divers œstrogènes conjugués et non conjugués est obtenu de 4 à 10 heures après l'administration. L'acétate de médroxyprogestérone est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, et sa concentration plasmatique atteint son maximum au bout de 2 à 4 heures.

Une étude ouverte, croisée à trois périodes a été réalisée pour examiner la possibilité d'une interaction pharmacocinétique entre Premarin^{MD} (œstrogènes conjugués) et l'acétate de médroxyprogestérone. Cinquante-quatre femmes ont reçu une seule dose orale de deux comprimés Premarin^{MD} à 0,625 mg, ou deux comprimés d'acétate de médroxyprogestérone à 5 mg en une capsule, ou encore deux comprimés Premarin^{MD} à 0,625 mg plus deux comprimés d'acétate de médroxyprogestérone à 5 mg en une capsule, pris en même temps.

Les données pharmacocinétiques issues de cette étude sont présentées dans le tableau 2. Il s'agit des paramètres obtenus pour chaque médicament, soit Premarin^{MD} et l'acétate de médroxyprogestérone. Les paramètres pharmacocinétiques de l'œstrone exogène et de l'œstrone totale sont basés sur les concentrations plasmatiques ajustées sur les valeurs initiales.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques^a des œstrogènes conjugués ou non conjugués¹ et de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) (2 x 0,625 mg-5 mg)

Médicament	Traitement	Paramètres pharmacocinétiques – résultat et écart-type			
		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	SSC _T (pg·h/mL)	SSC _{0-∞} (pg·h/mL)
Œstrogènes non conjugués					
Œstrone	Premarin	179 ± 60	8,5 ± 2,2	4 009 ± 1 321	5 700 ± 2 152
	Premarin + AMP	181 ± 70	8,3 ± 2,6	3 978 ± 1 473	5 621 ± 2 366
Œstrone ajustée*	Premarin	159 ± 58	8,5 ± 2,2	3 065 ± 1 112	3 757 ± 1 510
	Premarin + AMP	160 ± 68	8,3 ± 2,6	2 961 ± 1 211	3 618 ± 1 679
Équiline	Premarin	76 ± 29	7,8 ± 2,8	1 100 ± 532	1 327 ± 578
	Premarin + AMP	77 ± 35	7,2 ± 2,3	1 051 ± 535	1 289 ± 609
Œstrogènes conjugués					
Œstrone totale	Premarin	7,01 ± 4,16	7,0 ± 2,0	107 ± 59	124 ± 72
	Premarin + AMP	7,11 ± 4,11	7,5 ± 2,1	108 ± 60	126 ± 77
Œstrone totale ajustée*	Premarin	6,82 ± 4,04	7,0 ± 2,0	97 ± 52	109 ± 61
	Premarin + AMP	6,91 ± 4,03	7,5 ± 2,1	98 ± 55	109 ± 65
Équiline totale	Premarin	5,18 ± 2,83	5,5 ± 1,9	64,9 ± 39,2	69,1 ± 44,7
	Premarin + AMP	5,36 ± 3,24	5,9 ± 1,9	66,0 ± 42,2	70,3 ± 48,2
Acétate de médroxyprogestérone					
AMP	Premarin	33,3 ± 1,30	2,7 ± 1,7	49,7 ± 16,2	58,0 ± 16,7
	Premarin + AMP	2,84 ± 1,02	2,6 ± 1,7	42,2 ± 11,7	49,4 ± 13,0

1 Les œstrogènes conjugués ou non conjugués proviennent des comprimés Premarin à 0,625 mg.

a Les valeurs indiquées sont la moyenne ± écart-type.

* Valeur ajustée sur la valeur initiale

Cette étude pharmacocinétique avait pour but d'examiner les interactions possibles entre des doses uniques de Premarin et d'acétate de médroxyprogestérone prises simultanément. Les résultats indiquent que la coadministration d'une seule dose de deux comprimés Premarin à 0,625 mg et de deux comprimés de 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone en une capsule ne modifie pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'œstrone, de l'équiline, de l'œstrone totale, de l'équiline totale ni de l'acétate de médroxyprogestérone.

Distribution : La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes sont largement distribués dans l'organisme et se trouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et à l'albumine (50-80 % étant liés à des protéines plasmatiques). L'acétate de

médroxyprogestérone se lie à environ 90 % aux protéines plasmatiques, mais il ne se lie pas à la SHBG.

Métabolisme : Le métabolisme et l'inactivation des œstrogènes ont lieu surtout dans le foie. La biotransformation de l'acétate de médroxyprogestérone fait intervenir essentiellement des réactions hépatiques d'hydroxylation, suivies d'une conjugaison et de l'élimination dans l'urine.

Élimination : Certains œstrogènes sont excrétés dans la bile, mais ils sont réabsorbés par l'intestin et ramenés au foie par la veine porte.

L'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol sont éliminés dans l'urine avec les dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés. La plupart des métabolites de l'acétate de médroxyprogestérone sont éliminés sous forme de glucuroconjugés; une infime partie seulement est éliminée sous forme de sulfates.

La demi-vie d'élimination terminale apparente des divers œstrogènes est prolongée du fait de la lente absorption à partir de l'association Premarin^{MD}-acétate de médroxyprogestérone, variant de 10 à 24 heures. L'acétate de médroxyprogestérone a une demi-vie moyenne de 38 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée dans des populations particulières, y compris des patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

Pharmacologie des œstrogènes

Les œstrogènes endogènes sont principalement responsables du développement et du maintien de l'appareil génital et des caractères sexuels secondaires féminins. Bien que les œstrogènes circulants soient maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques, l'œstradiol est le principal œstrogène intracellulaire chez l'humain et son action sur les récepteurs est nettement plus élevée que celle de ses métabolites, l'œstrone et l'œstriol.

La principale source d'œstrogènes chez la femme adulte ayant un cycle menstruel normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 µg d'œstradiol par jour, selon la phase du cycle. Après la ménopause, la majeure partie des œstrogènes endogènes est produite par les tissus périphériques qui transforment l'androstènedione, sécrétée par la corticosurrénale, en œstrone. Ainsi, l'œstrone et son sulfoconjugé, le sulfate d'œstrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

Les œstrogènes agissent en se liant à des récepteurs nucléaires dans les tissus œstrogénosensibles. Jusqu'à présent, deux récepteurs des œstrogènes ont été identifiés. Leur proportion varie selon les tissus.

Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Par leur action, les œstrogènes réduisent les taux de ces gonadotrophines, qui sont élevés après la ménopause.

Pharmacologie du progestatif

L'acétate de médroxyprogestérone administré par voie parentérale inhibe la sécrétion des gonadotrophines, ce qui empêche la maturation folliculaire et l'ovulation, bien qu'il y ait lieu de croire que cela ne se produit pas lorsque la posologie orale recommandée est prise en doses univoitidiennes. L'acétate de médroxyprogestérone exercerait son effet bénéfique sur l'endomètre en partie en réduisant le nombre de récepteurs nucléaires des œstrogènes et en supprimant la synthèse d'ADN dans l'épithélium de l'endomètre. Des effets androgéniques et anabolisants ont été notés, mais l'acétate de médroxyprogestérone est apparemment dépourvu d'une activité œstrogénique notable.

L'ajout d'un progestatif à une œstrogénothérapie de longue durée a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C.
Garder hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Rien de particulier n'est nécessaire.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Premplus^{MD} est offert en deux concentrations :

0,625 mg-2,5 mg – deux plaquettes alvéolées dans une boîte de 56 comprimés.

Chaque plaquette contient 14 comprimés ovales marron d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) à 0,625 mg, portant l'inscription « 0.625 » à l'encre blanche d'un côté, et 14 comprimés ovales blancs d'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg, rainurés d'un côté et gravés de deux « C » se faisant face de l'autre côté.

0,625 mg-5 mg – deux plaquettes alvéolées dans une boîte de 56 comprimés.

Chaque plaquette contient 14 comprimés ovales marron d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) à 0,625 mg, portant l'inscription « 0.625 » à l'encre blanche d'un côté, et 14 comprimés ovales violets d'acétate de médroxyprogestérone à 5 mg, rainurés d'un côté et gravés de deux « C » se faisant face de l'autre côté.

Premplus Cycle^{MD} est offert en une seule concentration :

0,625 mg-10 mg – deux plaquettes alvéolées dans une boîte de 42 comprimés.

La **première** plaquette contient 14 comprimés ovales marron d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) à 0,625 mg, portant l'inscription « 0.625 » à l'encre blanche. La **seconde** plaquette contient 14 comprimés ovales marron d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) à 0,625 mg, portant

l'inscription « 0.625 » à l'encre blanche, et 14 comprimés ovales pêche d'acétate de médroxyprogestérone à 10 mg, rainurés d'un côté et gravés de deux « C » se faisant face de l'autre côté.

Chaque comprimé marron d'œstrogènes conjugués en contient 0,625 mg.

Chaque comprimé d'acétate de médroxyprogestérone en contient 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

Ingrédients non médicamenteux

Le comprimé marron d'œstrogènes conjugués contient les ingrédients inactifs suivants : sulfate de calcium, cire de carnauba, encre comestible, pigment laque d'érythrosine sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2, FD&C jaune n° 6, monooléate de glycérol, lactose, stéarate de magnésium, méthylcellulose, cellulose microcristalline, agent de glaçage pharmaceutique, polyéthylèneglycol, polyvidone, benzoate de sodium, acide stéarique, sucrose et dioxyde de titane.

Le comprimé blanc d'acétate de médroxyprogestérone contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, cellulose microcristalline, méthylcellulose et stéarate de magnésium.

Le comprimé violet d'acétate de médroxyprogestérone contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, cellulose microcristalline, méthylcellulose, stéarate de magnésium, et les pigments laque sur substrat d'aluminium D&C bleu n° 1 et D&C rouge n° 30.

Le comprimé pêche d'acétate de médroxyprogestérone contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, cellulose microcristalline, méthylcellulose, stéarate de magnésium, et les pigments laque sur substrat d'aluminium D&C jaune n° 10 et D&C rouge n° 30.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Œstrogènes conjugués D.N.C.

Nom chimique : Sans objet

Formule et masse moléculaires : Sans objet

Formule développée : Sans objet

Description : Les œstrogènes conjugués D.N.C. sont un mélange d'œstrogènes de source exclusivement naturelle, sous forme de sels sodiques de sulfates d'œstrogènes hydrosolubles représentant la composition moyenne du matériel provenant de l'urine de juments gravides. Ils renferment au moins les œstrogènes suivants : œstrone, équiline, 17 α -dihydroéquiline, 17 α -œstradiol, équilénine, 17 α -dihydroéquilénine, 17 β -dihydroéquiline, 17 β -dihydroéquilénine, 17-œstradiol et δ -8,9-déhydrœstrone sous forme de sels d'esters de sulfate.

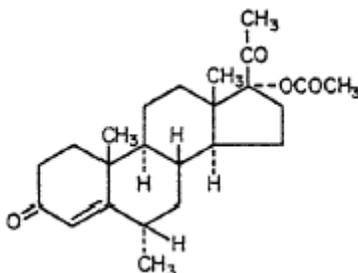
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétate de médroxyprogestérone USP

Nom chimique : 1) 17-acétyloxy-6 α -méthylpreg-4-ène-3, 20-dione;
2) acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregn-4-ène-3, 20-dione.

Formule et masse moléculaires : La formule moléculaire est C₂₄H₃₄O₄.
La masse moléculaire est de 386,53.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de médroxyprogestérone est un dérivé de la progestérone. C'est une poudre cristalline inodore, de couleur blanche à blanc cassé, qui ne s'altère pas à l'air et dont le point de fusion se situe entre 200 et 210 °C. Il est

facilement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et le dioxanne, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études publiées

Symptômes vasomoteurs

L'essai PEPI (*Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions*)³⁷ est un essai clinique à répartition aléatoire auquel 875 femmes ménopausées de 45 à 64 ans ont participé. Les symptômes vasomoteurs ont été évalués au moyen d'une liste de contrôle remplie par les patientes au départ ainsi que 1 an et 3 ans plus tard. Les cinq groupes ont reçu l'un des traitements suivants : 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone 12 jours par cycle, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 200 mg de progestérone micronisée 12 jours par cycle ou un placebo.

Les principales observations ont démontré qu'un traitement par œstrogènes équins conjugués, seuls ou en association avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée, avait réduit l'intensité des symptômes vasomoteurs chez les sujets pendant 36 mois. En moyenne, l'intensité des symptômes des divers groupes n'était pas significativement différente.

Après 1 an, la probabilité ajustée d'avoir plus de symptômes vasomoteurs avec le traitement continu par œstrogènes équins conjugués et acétate de médroxyprogestérone qu'avec le placebo était de 0,17 (0,09; 0,32). Après 3 ans, cette probabilité était de 0,39 (0,22; 0,69). Ces résultats sont les rapports des cotes, l'intervalle de confiance à 95 % déterminé par la méthode de Wald généralisée étant indiqué entre parenthèses.

Symptômes vasomoteurs et atrophie vaginale

L'étude *Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen)*³⁸ est un essai clinique à répartition aléatoire qui avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de faibles doses d'œstrogènes équins conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes ménopausées. Le protocole prévoyait une étude principale d'un an pour évaluer l'efficacité de faibles doses d'œstrogènes équins conjugués associés ou non à l'acétate de médroxyprogestérone pour soulager les symptômes vasomoteurs et l'atrophie vulvaire et vaginale. Cette étude a réuni 2 673 femmes ménopausées, en bonne santé, non hystérectomisées, âgées de 40 à 65 ans (âge moyen de 53,3 ans), y compris 241 sujets évaluable pour l'effet sur les symptômes vasomoteurs.

Les mesures d'efficacité étaient la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur quotidiennes ainsi que l'indice de maturation vaginale déterminé à partir du frottis de Papanicolaou pour évaluer l'atrophie vaginale.

Les patientes ont été réparties en huit groupes de traitement :

0,625 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués; 0,625 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; placebo.

Principales observations pour les symptômes vasomoteurs : Tous les groupes de traitement actif présentaient une réduction significative du nombre moyen de bouffées de chaleur par rapport au départ après une semaine ou deux ($p < 0,01$) et par rapport au placebo après deux ou trois semaines ($p < 0,001$).

Nombre de bouffées de chaleur

- Pour le groupe sous placebo, le nombre quotidien moyen de bouffées de chaleur a diminué de la 1^{re} à la 12^e semaine, passant de 10 à 5 environ, puis est resté autour de 5 jusqu'au 13^e cycle.
- Pour le groupe sous 0,625 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, le nombre quotidien moyen de bouffées de chaleur a diminué de la 1^{re} à la 12^e semaine, passant de 10 à 1 environ, puis a baissé jusqu'à 0,5 environ au 13^e cycle. La différence par rapport au placebo était significative ($p < 0,5$) de la 2^e semaine jusqu'à la fin du 13^e cycle.

Intensité des bouffées de chaleur

Le score d'intensité des bouffées de chaleur était de 1, 2 ou 3 selon que les bouffées étaient légères, moyennes ou fortes.

- Pour le groupe sous placebo, l'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur a diminué de la 1^{re} à la 12^e semaine, passant de 2,1 à 1,7 environ, puis est restée autour de 1,7 jusqu'au 13^e cycle.
- Pour le groupe sous 0,625 mg/jour d'œstrogènes équin conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, l'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur a diminué de la 1^{re} à la 12^e semaine, passant de 2,1 à 0,5 environ, puis a baissé jusqu'à 0,2 environ au 13^e cycle. La différence par rapport au placebo était significative ($p < 0,5$) de la 2^e semaine jusqu'à la fin du 13^e cycle.

Principales observations pour l'atrophie vulvaire et vaginale : Tous les groupes de traitement actif présentaient une augmentation significative du pourcentage de cellules superficielles par rapport au départ aux 6^e et 13^e cycles ($p < 0,001$) et par rapport au placebo aux 6^e et 13^e cycles ($p < 0,001$).

Ostéoporose et densité minérale osseuse

L'essai PEPI¹⁷ est un essai clinique à répartition aléatoire auquel 875 femmes ménopausées de 45 à 64 ans ont participé. Il était conçu pour évaluer les effets des œstrogènes équins conjugués, seuls ou en association avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée, sur la densité minérale osseuse (DMO) mesurée à la colonne vertébrale et aux hanches par la technique d'absorptiométrie biphotonique. Les principales mesures étaient les scores de DMO au départ ainsi que 12 et 36 mois plus tard. Les cinq groupes ont reçu les traitements suivants : 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone 12 jours par cycle, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 200 mg de progestérone micronisée 12 jours par cycle ou un placebo.

Principales observations : Au bout de 12 mois, les femmes sous placebo avaient perdu une quantité significative de DMO à la colonne vertébrale et aux hanches comparativement à celles sous traitement actif. Tous les groupes de traitement actif présentaient une augmentation significative de la DMO à la colonne vertébrale et aux hanches par rapport au départ après 12 mois et cette augmentation a persisté jusqu'au 36^e mois, tandis que le groupe sous placebo présentait une perte de DMO. Après 36 mois, le groupe sous placebo avait perdu en moyenne 1,8 % de DMO à la colonne vertébrale et 1,7 % aux hanches, tandis que les groupes sous traitement actif présentaient une augmentation totale moyenne de DMO de 3,5 % à 5 % à la colonne vertébrale et de 1,7 % aux hanches.

Dans le cadre de l'étude *Women's HOPE*³⁹, 822 femmes ménopausées en bonne santé (âge moyen de 51,6 ans), y compris 695 sujets qui formaient la population en intention de traiter modifiée, ont participé à une sous-étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, de 2 ans, sur l'ostéoporose.

Les mesures d'efficacité étaient le changement de DMO à la colonne lombaire (L2 à L4) et aux hanches, le contenu minéral osseux du corps entier selon l'absorptiométrie biphotonique ainsi que deux marqueurs biochimiques de remodelage osseux : l'ostéocalcine et les N-téloptides du collagène de type I.

Les patientes ont été réparties en huit groupes de traitement : 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; placebo.

Principales observations : Après 24 mois, les femmes sous placebo présentaient une perte significative ($p < 0,001$) de DMO à la colonne vertébrale par rapport au départ. Toutes les préparations d'œstrogènes équins conjugués seuls ou associés à l'acétate de médroxyprogestérone étaient efficaces pour prévenir la perte de masse osseuse à la colonne et

aux hanches par rapport au départ ($p < 0,001$) et pour réduire le remodelage osseux par rapport au départ ($p < 0,001$).

Pour l'analyse secondaire des données de l'étude *Women's HOPE*⁴⁰, la réponse osseuse au traitement était classifiée comme suit : une perte de DMO $> 2\%$, une perte de DMO $< 2\%$ ou une augmentation de DMO $\geq 0\%$ à la colonne vertébrale ou aux hanches par rapport au départ, après 12 et 24 mois.

Les principales observations sont les suivantes :

- Après 24 mois, moins de 15,5 % des femmes ne répondaient pas (perte de DMO $> 2\%$ à la colonne vertébrale) au traitement actif, comparativement à 55,2 % dans le groupe du placebo.
- Après 24 mois, moins de 15 % des femmes ne répondaient pas (perte de DMO $> 2\%$ aux hanches) au traitement actif, comparativement à 36,5 % dans le groupe du placebo.
- Les femmes qui répondaient au traitement présentaient une réduction significative des marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine et N-télopeptides) après 12 mois ($p < 0,0001$ et $p = 0,0018$ respectivement) et après 24 mois ($p < 0,0001$ pour les deux marqueurs) comparativement aux femmes qui ne répondaient pas au traitement.

Étude sur l'efficacité et l'innocuité

Données démographiques et plan de l'essai

Une étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée pour comparer l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de Premarin^{MD} et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP). La détermination de l'efficacité reposait sur l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre à l'évaluation du douzième mois. Les patientes des cinq groupes de traitement ont pris 0,625 mg de Premarin^{MD} tous les jours, à raison de cycles de 28 jours; dans quatre groupes, elles prenaient également de l'acétate de médroxyprogestérone (voir tableau 3)⁹.

En tout, 1 724 femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 43 à 66 ans ont été recrutées pour cette étude. Elles pouvaient y participer si elles avaient eu leur dernier cycle menstruel naturel au moins 12 mois avant le début de l'étude (visite d'évaluation initiale). La concentration sérique initiale d'hormone folliculostimulante (FSH) devait être plus élevée que la limite inférieure fixée pour les femmes ménopausées dans un laboratoire donné. Les femmes étaient relativement en bonne santé et leurs organes génitaux étaient intacts⁹.

L'étude comprenait cinq groupes : deux pour Premplus^{MD}, deux pour Premplus Cycle^{MD} et un pour Premarin^{MD} seul, comme le montre le tableau 3. Chaque patiente devait participer à l'étude pendant 13 cycles de 28 jours. En tout, 1 361 patientes ont terminé l'étude.

Tableau 3 : Groupes de traitement de l'essai pivot

Groupe de traitement	Teneur (mg)		Jours du cycle
	Premarin	Acétate de médroxyprogestérone	
A	0,625	2,5	1-28
B	0,625	5,0	1-28
C*	0,625	Placebo	1-14
	0,625	5,0	15-28
D*	0,625	Placebo	1-14
	0,625	10,0	15-28
E	0,625	Placebo	1-28

* Les résultats de ces deux préparations non commercialisées ne sont pas inclus dans la section « Résultats de l'étude ».

Résultats de l'étude

Effets sur l'endomètre

Le tableau 4 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement continu⁹ (28 jours par cycle sous œstrogènes équins conjugués et acétate de médroxyprogestérone (AMP) en comprimés).

Tableau 4 : Incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement

Groupes posologiques.....		
	Premarin ^{MD} - AMP 0,625 mg-2,5 mg	Premarin ^{MD} -AMP 0,625 mg-5 mg	Premarin ^{MD} 0,625 mg
Nombre total de patientes	279	274	283
Nombre (%) de patientes ayant une biopsie anormale			
• hyperplasies focales et non focales confondues	2 (< 1)*	0 (0)*	57 (20)

*Différence significative ($p < 0,001$) par rapport à Premarin seul (0,625 mg).

Chaque comprimé Premarin à 0,625 mg contient 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués.

Le traitement de comparaison, soit les comprimés Premarin à 0,625 mg, sont sur le marché canadien.

Le tableau 5 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement cyclique⁹ par des comprimés Premarin (œstrogènes équins conjugués) associés, du 15^e au 28^e jour du cycle, à des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone.

Tableau 5 : Incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement

 Groupes posologiques.....	
	Premarin ^{MD} -AMP 0,625 mg-10 mg	Premarin ^{MD} 0,625 mg
Nombre total de patientes	272	283
Nombre (%) de patientes ayant présenté une biopsie anormale		
• hyperplasies focales et non focales confondues	0 (0)*	57 (20)

*Différence significative ($p < 0,001$) par rapport à Premarin seul (0,625 mg).

L'incidence d'hyperplasie de l'endomètre était significativement ($p < 0,001$) plus faible chez les femmes traitées par Premarin et acétate de médroxyprogestérone que chez celles recevant Premarin seul.

Effet sur le profil des saignements

Le tableau 6 présente l'incidence d'aménorrhée du 7^e au 13^e cycle, chez les patientes qui suivaient un traitement continu par œstrogènes équin conjugués et acétate de médroxyprogestérone et qui ont terminé l'étude.

Tableau 6 : Incidence d'aménorrhée du 7^e au 13^e cycle

Population	----- Groupes posologiques -----	
	Premarin ^{MD} -AMP 0,625 mg-2,5 mg	Premarin ^{MD} -AMP 0,625 mg-5 mg
13 cycles terminés	40,4 % (82/203)	52,6 %* (101/192)

* Différence significative ($p < 0,05$) par rapport au traitement continu par 0,625 mg-2,5 mg.

Retraits de l'étude clinique

Des effets nuisibles étaient les principales raisons du retrait de l'étude clinique dans tous les groupes de traitement sauf celui sous 0,625 mg d'œstrogènes équin conjugués et 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone, dans lequel la principale raison était la demande de la patiente. Les raisons du retrait de l'étude et le nombre de patientes retirées pour chaque raison sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Raisons du retrait de l'étude clinique

Médicament à l'étude	-----Nombre de patientes (%)-----							
	Nombre de patientes	Effets nuisibles	Patientes perdues de vue	Autre raison médicale	Autre raison non médicale	Demande de la patiente	Violation du protocole pour la sélection ou l'étude	Manque d'efficacité ^a
0,625 mg x 28 jours dans chaque groupe plus								
2,5 mg d'AMP x 28 jours	340	20 (6)	6 (2)	5 (1)	5 (1)	12 (4)	10 (3)	1 (< 1)
5 mg d'AMP x 28 jours	338	19 (6)	8 (2)	8 (2)	4 (1)	10 (3)	10 (3)	2 (< 1)
10 mg d'AMP x 14 jours	348	24 (7)	6 (2)	8 (2)	7 (2)	27(8)	6 (2)	1 (< 1)
Pas d'AMP	347	42 (12)	6 (2)	14 (4)	1 (< 1)	15 (4)	14 (4)	0

^a Maîtrise insuffisante des symptômes d'après l'investigateur.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la partie des RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.

TOXICOLOGIE

L'association d'œstrogènes équins conjugués (Premarin^{MD}) et d'acétate de médroxyprogestérone a fait l'objet d'études de toxicité aiguë et chronique.

Toxicité aiguë

Premarin^{MD} + acétate de médroxyprogestérone

Dans les études réalisées par Wyeth, Premarin (125 mg/kg) a été administré seul ou avec de l'acétate de médroxyprogestérone (1 000 mg/kg). Dans les deux cas, la DL₅₀ de Premarin administré par voie orale ou intrapéritonéale à des souris CD-1 et à des rats CD des deux sexes était supérieure à 125 mg/kg, et la DL₅₀ pour l'association Premarin + acétate de médroxyprogestérone dépassait 125 mg + 1 000 mg par kg respectivement.

Toxicité subaiguë et chronique

Études de détermination de la gamme posologique

Rat

On a administré des doses uniques et multiples de l'association Premarin^{MD} + acétate de médroxyprogestérone par gavage à des rats CD afin d'établir la posologie appropriée pour une étude de toxicité subséquente d'une durée de 3 mois. Les doses s'échelonnaient de 0,025 mg + 0,2 mg à 48 mg + 384 mg par kg respectivement. Aucun animal n'est mort à cause du traitement durant ces études. Une réduction de la consommation de nourriture et une diminution du gain pondéral ont été notées chez les mâles aux doses allant de 0,025 mg + 0,2 mg à 1 + 8 mg par kg dans l'étude sur des doses multiples.

Chien

Des doses uniques et multiples de l'association Premarin^{MD} + acétate de médroxyprogestérone ont été administrées par voie orale (capsules) à des chiens beagle mâles et femelles afin de déterminer les effets du médicament et d'établir la posologie appropriée pour une étude de toxicité subséquente d'une durée de 3 mois. Les doses s'échelonnaient de 0,025 mg + 0,2 mg à 20 mg + 160 mg par kg. Aucun animal n'est mort à cause du traitement durant ces études. On n'a pas observé d'effets du médicament, hormis quelques cas de selles molles ou mucoïdes et de vomissements dans l'étude sur des doses multiples.

Toxicité chronique

Premarin + acétate de médroxyprogestérone

Rat

On a administré Premarin avec l'acétate de médroxyprogestérone une fois par jour par gavage à des rats albinos CD Charles River mâles et femelles (20 par sexe par groupe) âgés de 9 semaines (au début de l'étude). L'étude a été réalisée par Wyeth. Des doses de 0,025 mg + 0,2 mg, de 0,25 mg + 2 mg et de 0,5 mg + 4 mg par kg par jour ont été administrées pendant 3 mois. Les effets (primaires ou secondaires) du traitement se sont manifestés en général aux fortes concentrations de l'association Premarin-acétate de médroxyprogestérone et comprenaient : diminution du nombre de leucocytes et du taux de cholestérol, hausse des taux de fibrinogène et de triglycérides, diminution de la consommation alimentaire, diminution du gain pondéral, diminution du poids des surrénales, de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, des ovaires et de l'utérus, et augmentation du poids de l'hypophyse chez les mâles et réduction du poids de l'hypophyse chez les femelles.

Les modifications pondérales provoquées par le traitement observées au niveau de plusieurs glandes endocrines étaient associées sur le plan histologique à une atrophie, à une hyperplasie et parfois à une légère inflammation (prostate). Toutes ces modifications sont également survenues chez des rats recevant soit Premarin soit l'acétate de médroxyprogestérone seul et sont des effets prévus liés à l'activité pharmacologique. Aucun changement au niveau de la glycémie et du pancréas n'a été observé durant cette étude de 3 mois.

Chien

Au cours d'une étude de toxicité orale chez le chien d'une durée de 3 mois effectuée par Wyeth, l'association Premarin et acétate de médroxyprogestérone a été administrée par voie orale (capsules) à des chiens beagle âgés de 43 à 47 semaines (3 par sexe par groupe) à raison de 0,025 mg + 0,2 mg, 0,25 mg + 2 mg et 0,5 mg + 4 mg par kg. On a noté les altérations suivantes, en général légères, au niveau des paramètres hématologiques, des valeurs biologiques et de l'analyse des urines : diminution des paramètres érythrocytaires, du taux de chlorure et du poids spécifique de l'urine et variation accrue de la morphologie des érythrocytes, des taux de fibrinogène, de cholestérol, de triglycérides, de protéines et d'albumine.

Les modifications pathologiques macroscopiques et microscopiques suivantes ont été relevées : vacuoles contenant du glycogène dans le foie, atrophie des corticosurrénales, de la prostate et des testicules et aspermatogenèse, hyperplasie des glandes mammaires et de l'endomètre et amincissement de l'épithélium cervical et vaginal.

Tous les effets observés avec l'association Premarin et acétate de médroxyprogestérone se sont également produits chez ces deux espèces, soit le rat et le chien, quand on a administré Premarin ou l'acétate de médroxyprogestérone séparément à raison de 0,5 mg/kg ou 4 mg/kg respectivement. Les effets cadraient avec les effets pharmacologiques escomptés de Premarin ou de l'acétate de médroxyprogestérone.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ménopause. Rapport du comité consultatif spécial de la physiologie de la reproduction présenté à la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé. Ottawa (Canada): Santé Canada; 1995.
2. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause. Société des obstétriciens et des gynécologues du Canada. *J SOGC*. 1994;16: 1698-1738.
3. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol*. 1990 Aug;76(2):290-5.
4. Scientific Advisory Board to the Osteoporosis Society of Canada. Primary Care Guidelines for the Diagnosis and management of Osteoporosis. Ottawa (Canada): CMAJ. 1996.
5. The Writing Group for the PEPI Trial, effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208.
6. Lobo RA, editor. Treatment of the postmenopausal woman: Basic and clinical aspects. New York: Raven Press; 1994. p. 1-443.
7. Morrow CP, Townsend DE. Cancer of the uterine corpus. In: Synopsis of gynecologic oncology. New York: John Wiley and Sons, 2nd ed.; 1981. p. 133-185.
8. Kurman RJ, Kaminsk PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403-12.
9. Land H, McCloud S, Snyder C, Nadelmann J, Doyle R. A prospective double-blind, randomized, parallel study of the safety and efficacy of Premarin[®] (AY-11,152) and medroxyprogesterone acetate (AX-11,236) for postmenopausal hormone replacement therapy: final report. General Medical Report 21602 (protocols 713B-300, -301-US). Wyeth-Ayerst 1992. On file.
10. Cicalese A, Nadelmann J, Doyle R. A prospective double-blind, randomized, parallel study of the effects of Premarin[®] (AY-11,152) and medroxyprogesterone acetate (AX-11,236) on metabolism, coagulation, and hormones during postmenopausal hormone replacement therapy. General Medical Report 21698 (protocols 713B-301). Wyeth-Ayerst 1992. On file.
11. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJB, Whitehead MI. Is Provera the ideal progestogen for addition to postmenopausal estrogen therapy? *Fertil Steril*. 1986;45:345-52.
12. Grey AB, Cundy TF, Reid IR. Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol*. 1994;40:671-7.
13. Lafferty FW, Helmuth DO. Post-menopausal estrogen replacement: The prevention of osteoporosis and system effects. *Maturitas*. 1985;7:147-59.
14. Ettinger B. Overview of efficacy of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:1298-303.
15. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1213-23.
16. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1994;84:987-95.

17. Mebane-Sims I, Bush TL, Wells HB, James MK, Barrett-Connor E, Marcus R, et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1996;276(17):1389-96.
18. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
19. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
20. Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.
21. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):265-62.
22. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-72.
23. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-84.
24. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
25. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Hauzen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003;289(24):3254-63.
26. Johnston Jr CC, Melton III LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res*. 1989; 4(suppl 2):1-6.
27. Lacey JV Jr., Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002;288(3): 334-41.
28. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*. 2001;285(11):1460-65.
29. The Writing Group for the PEPI Trial, effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
30. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
31. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecological cancers and associated diagnostic procedures; the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-48.

32. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy;the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
33. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2947-58.
34. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57.
35. Pickar JH, Yeh I-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;76:25-31.
36. Woodruff JD, Pickar JH. The Menopause Study Group: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking CE (Premarin) with MPA or CE alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1213-23.
37. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol*. 1998;92:982-8.
38. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, and Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;75:1065-79.
39. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287:2668-76.
40. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:372-9.
41. Lacey JV, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin, A, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort, *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:1397-1405.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE

Premplus^{MD}
comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. et
comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP
(traitement continu)

Premplus Cycle^{MD}
comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C. et
comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP
(traitement cyclique)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Premplus^{MD} et de Premplus Cycle^{MD} pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisatrices. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- Soulagement des symptômes entourant la ménopause (symptômes vasomoteurs tels que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes).
- Prévention de l'ostéoporose causée par les faibles taux d'œstrogènes associés à la ménopause. L'ostéoporose est une perte de masse osseuse, ce qui rend les os plus fragiles et plus faciles à briser.

La prise de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} pour la prévention de l'ostéoporose après la ménopause doit être évaluée en regard des autres traitements disponibles. Vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien de l'importance de combiner l'utilisation de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} à une alimentation adéquate, à un apport de calcium et de vitamine D, à l'arrêt du tabac et à la pratique régulière d'exercices avec mise en charge.

La prescription de comprimés Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} pour la prévention de l'ostéoporose n'est recommandée qu'aux femmes exposées à cette maladie. Si vous prenez Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} uniquement pour prévenir l'ostéoporose, demandez à votre professionnel de la santé si un autre traitement ou un médicament sans œstrogènes vous conviendrait davantage.

- Traitement de l'atrophie vulvaire et vaginale (démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse autour ou à l'intérieur du vagin, difficulté à uriner ou sensation de brûlure quand on urine) associée à la ménopause.

Si vous prenez les comprimés Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} uniquement pour le traitement des symptômes d'une atrophie vulvaire et vaginale associée à la ménopause, demandez à votre professionnel de la santé si un traitement vaginal (topique) vous conviendrait davantage.

Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} ne doivent être administrés que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois par année afin de déceler tout effet secondaire.

La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement et régulièrement par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Celui-ci pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter à fond des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive avec votre médecin. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le traitement.

Effets de ce médicament :

Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} comprennent deux types d'hormones : des œstrogènes (comprimés d'œstrogènes équin conjugués) et un progestatif (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone). Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} compensent la diminution des concentrations d'hormones qui se produit naturellement à la ménopause.

Il a été démontré que Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} procurent les bienfaits de l'œstrogénothérapie substitutive tout en diminuant, en raison du progestatif, la fréquence d'un état précancéreux possible de la muqueuse de l'utérus. Ces traitements ne sont pas destinés aux femmes qui ont subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).

Les œstrogènes sont des hormones produites par les ovaires de la femme, qui sont nécessaires au développement sexuel normal et à la régulation des menstruations pendant la période de fécondité.

La production d'œstrogènes par les ovaires cesse habituellement entre l'âge de 45 et 55 ans. Cela mène à une carence en œstrogènes et marque le début de la ménopause ou du « retour d'âge » (fin des menstruations). Une diminution soudaine des taux d'œstrogènes survient aussi si les deux ovaires sont enlevés durant une intervention chirurgicale avant l'arrivée naturelle de la ménopause. C'est ce qu'on appelle « ménopause provoquée ».

Quand les taux d'œstrogènes commencent à diminuer, certaines femmes éprouvent des symptômes très inconfortables, tels qu'une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (bouffées de chaleur). Dans certains cas, ces symptômes sont légers et ne nécessitent pas la prise d'œstrogènes. Dans d'autres cas, ils sont plus intenses. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps. Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} peuvent soulager

ces symptômes. Vous devriez réévaluer régulièrement avec votre professionnel de la santé la nécessité de poursuivre votre traitement par Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}.

Après la ménopause, certaines femmes sont atteintes d'ostéoporose. C'est une perte de masse osseuse qui rend les os plus fragiles, d'où un risque plus élevé de fractures des vertèbres, des hanches et des poignets.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il ne faut pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs pour prévenir les maladies cardiaques, les crises cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux. Vous devriez discuter régulièrement de la durée de votre traitement par Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} avec votre professionnel de la santé.

Avant de commencer à prendre Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}, veuillez aviser votre médecin si vous présentez l'un des troubles de santé suivants, puisque Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} ne devraient pas être utilisés dans ces cas :

- **Cancer du sein confirmé, soupçonné ou passé.**
- **Cancer hormonodépendant confirmé ou soupçonné.**
Les œstrogènes peuvent augmenter le risque d'apparition de certains types de cancer, comme le cancer du sein ou de l'utérus. Si vous avez ou avez eu le cancer, parlez-en à votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devriez prendre Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}.
- **Saignements vaginaux inhabituels ou imprévus.**
- **Troubles de la coagulation présents ou passés, y compris des caillots de sang dans les jambes ou les poumons et la thrombophlébite (inflammation des veines).**
- **Maladie grave du foie.**
- **Maladies cardiaques, crises cardiaques ou accidents vasculaires cérébraux présents ou passés.**
- **Allergie à Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}, ou à l'un de ses ingrédients, ou à des réactions inhabituelles à ses ingrédients (voir Ingrédients médicamenteux et Ingrédients non médicamenteux).**
- **Grossesse confirmée ou soupçonnée.**
Puisque vous pouvez devenir enceinte en début de préménopause, alors que vous avez encore des menstruations, vous devriez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale durant cette période. Si vous prenez des œstrogènes sans savoir que vous êtes enceinte, il existe un faible risque que votre bébé présente des anomalies à la naissance.
- Perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- Épaississement de la muqueuse de l'utérus.
- Certains types d'anomalies congénitales de la coagulation (p. ex., déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, ou encore, présence d'anticorps anticardiolipine).
- Migraines avec aura.

Ingrédients médicamenteux :

Œstrogènes équinés conjugués et acétate de médroxyprogestérone.

Ingrédients non médicamenteux de Premplus^{MD} et de

Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}

Premplus Cycle^{MD} :

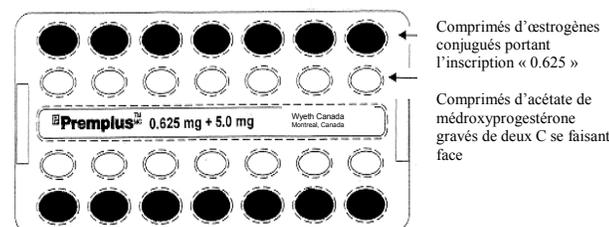
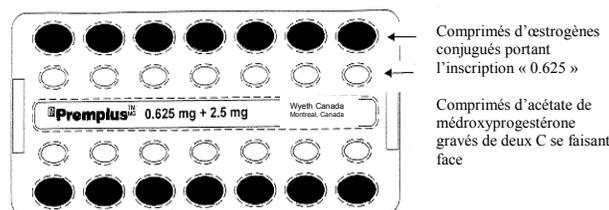
Chaque comprimé d'œstrogènes conjugués contient les ingrédients inactifs suivants : sulfate de calcium, cire de carnauba, encre comestible, pigment laque d'érythrosine sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2, FD&C jaune n° 6, monooléate de glycérol, lactose, stéarate de magnésium, méthylcellulose, cellulose microcristalline, agent de glaçage pharmaceutique, polyéthylèneglycol, polyvidone, benzoate de sodium, acide stéarique, sucrose et dioxyde de titane.

Chaque comprimé d'acétate de médroxyprogestérone contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, cellulose microcristalline, méthylcellulose et stéarate de magnésium. En outre, chaque comprimé de 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone contient les pigments laque sur substrat d'aluminium D&C bleu n° 1 et D&C rouge n° 30; et chaque comprimé de 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone contient les pigments laque sur substrat d'aluminium D&C jaune n° 10 et D&C rouge n° 30.

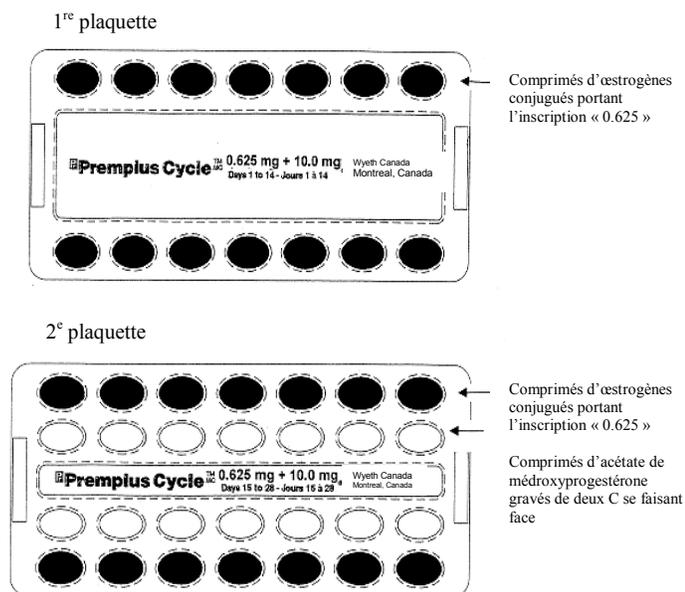
Formes posologiques :

Premplus^{MD} est offert sous forme de comprimés dans les présentations suivantes :

Premplus^{MD} : comprimés de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués et comprimés de 2,5 mg ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone.



Premplus Cycle^{MD} : comprimés de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués et comprimés de 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone.



Cancer du sein

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes traitées par placebo.

Les résultats de cet essai n'ont révélé aucune différence de risque de cancer du sein entre les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* et celles traitées par placebo.

Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (rayons X des seins) anormales devraient consulter leur médecin avant de commencer une hormonothérapie substitutive.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du traitement et régulièrement durant le traitement, suivant les recommandations de leur médecin.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins par un médecin et pratiquer l'auto-examen des seins régulièrement. À cette fin, vous devriez demander à votre médecin de vous enseigner la technique d'auto-examen des seins.

Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

L'*œstrogénothérapie seule* chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

L'association d'un progestatif aux œstrogènes a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque de l'hyperplasie et du cancer de l'endomètre. Vous devriez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inhabituel ou imprévu.

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne risquent pas d'être atteintes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'utiliser un progestatif.

Cancer de l'ovaire

Dans certaines études, la prise d'*œstrogènes seuls* ainsi que la prise d'une *association œstroprogestative* pendant 5 ans ou plus ont été associées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé, par rapport à un placebo (comprimé sans ingrédient actif), les risques et les bienfaits de l'*association œstroprogestative* et de l'*œstrogénothérapie seule* administrées par voie orale à des femmes ménopausées.

L'essai WHI a révélé un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans de grosses veines) chez les femmes ménopausées sous *association œstroprogestative* par voie orale.

Cet essai a également révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) et traitées par *œstrogénothérapie seule* par voie orale.

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- La prise d'œstrogènes combinés à un progestatif augmente le risque d'être atteinte d'un cancer du sein invasif, d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.
- L'œstrogénothérapie seule augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être prescrits pour prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être prescrits à **la dose efficace la plus faible** et durant **la plus courte période possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

Maladie de cœur et accidents vasculaires cérébraux

Les résultats de l'essai WHI ont révélé que le risque d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne était plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez celles prenant un placebo.

Ces résultats ont également indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* que chez les sujets placebo, mais aucune différence n'a été observée quant au risque de maladie coronarienne.

Troubles de la coagulation

Les résultats de l'essai WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les sujets placebo.

Ces résultats ont aussi révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie seule* que chez les sujets placebo, mais aucune différence n'a été observée pour ce qui est du risque d'embolie pulmonaire.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et l'obésité. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes immobilisées durant une longue période ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer une gâve incapacité.

Maladie de la vésicule biliaire

La prise d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.

Démence

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude de la WHI, a révélé que le risque de démence (perte de la mémoire et des fonctions intellectuelles) était plus élevé chez les femmes ménopausées de 65 ans ou plus traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes traitées par placebo.

Chez les femmes ménopausées de 65 ans ou plus et ayant subi une hystérectomie, la WHIMS n'a révélé aucune différence concernant le risque de démence entre les femmes traitées par *œstrogénothérapie seule* et celles recevant le placebo.

AVANT de prendre Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;

- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez.

Le lupus, les taux très faibles de calcium, les troubles de la thyroïde, la rétention d'eau, les maladies de la vésicule biliaire, la dépression et l'allaitement sont d'autres sujets dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé. Si vous êtes sur le point de subir une opération ou d'être alitée de manière prolongée, vous devriez aussi en discuter.

- Aucune étude clinique n'a été menée auprès des enfants. Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} ne sont pas indiqués dans cette population.

INTERACTIONS DE CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de plantes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments (comme les médicaments pour dormir ou soulager la douleur et ceux contre l'hypertension, le diabète, les caillots sanguins, l'anxiété, les crises convulsives et la tuberculose) peuvent modifier l'action de Premplus^{MD} et de Premplus Cycle^{MD}. Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} peuvent aussi influencer l'action d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Premplus^{MD} : prendre par la bouche un comprimé marron (œstrogènes conjugués) et un comprimé blanc ou violet, selon la dose de progestatif qui vous a été prescrite, à la même heure

chaque jour.

Premplus Cycle^{MD} : prendre par la bouche un comprimé marron (œstrogènes conjugués) à la même heure chaque jour de chaque mois, et prendre un comprimé pêche (progestine) les 14 derniers jours de chaque mois, c'est-à-dire du 15^e au 28^e jour du cycle.

Les œstrogènes doivent être pris à la dose la plus faible possible, seulement tant que le traitement est nécessaire. Vous et votre professionnel de la santé devez discuter régulièrement (par exemple tous les trois à six mois) de la dose que vous prenez et de la nécessité de poursuivre ou non le traitement par Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD}.

Prenez Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} en suivant à la lettre les directives de votre médecin ou de votre pharmacien.

Surdose :

Communiquez avec votre médecin ou le centre anti-poison de votre région si vous avez ingéré accidentellement de fortes doses de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD}.

Une surdose de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD} peut causer des nausées et des vomissements, un malaise aux seins, une rétention d'eau, des ballonnements et un saignement vaginal.

Le surdosage peut entraîner une période d'aménorrhée (absence de menstruations) d'une durée variable, parfois suivie de menstruations irrégulières pendant plusieurs cycles. On n'a rapporté aucun cas de surdosage chez des personnes de sexe masculin.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la le plus tôt possible. S'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Les médicaments sont parfois prescrits pour des maladies qui ne sont pas mentionnées dans le feuillet d'information à l'intention des patients. Ne prenez pas Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} pour un trouble de santé autre que celui indiqué. Ne donnez pas vos comprimés Premplus^{MD} ou Premplus Cycle^{MD} à d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres; ils pourraient leur faire du tort.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles ne se limitent pas nécessairement à ceux qui sont mentionnés ci-après.

Les effets secondaires survenus le plus souvent pendant un essai clinique sur Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}, qui a duré 13 cycles et auquel ont participé 1 724 patientes, sont énumérés ci-dessous en fonction de leur fréquence, c'est-à-dire selon le pourcentage de participantes qui les ont subis.

Chez les patientes qui ont utilisé Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}
Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD}

au cours de l'étude, les effets secondaires les plus fréquents étaient des douleurs aux seins (rapportées par un tiers des patientes environ), suivies de maux de tête. Voici une liste des effets secondaires observés le plus souvent et leurs fréquences.

- Douleurs aux seins – 32 à 36 %
- Maux de tête – 16 à 26 %
- Douleurs abdominales – 11 à 16 %
- Flatulence – 7 à 8 %
- Nausées – 6 à 8 %
- Crampes menstruelles douloureuses – 5 à 13 %
- Maux de dos – 5 à 7 %
- Dépression – 4 à 8 %
- Démangeaisons de la peau – 4 à 6 %
- Saignement vaginal plus ou moins abondant – 3 à 6 %
- Gain de poids – 3 %

Les patientes peuvent avoir signalé plus d'un effet secondaire au cours de l'étude. L'ajout d'un progestatif à l'œstrogénothérapie substitutive peut contribuer aux douleurs aux seins puisque ce symptôme a été rapporté par un pourcentage plus élevé de patientes prenant Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} que de patientes prenant Premarin seulement.

Les effets secondaires qui sont énumérés dans le tableau suivant, selon leur fréquence et la partie du corps touchée, ont été constatés pendant l'étude clinique et depuis la mise sur le marché de Premplus^{MD} et de Premplus Cycle^{MD}. Ce sont des effets qui disparaissent sans traitement.

- Très fréquent : ≥ 10 %
- Fréquent : ≥ 1 % et < 10 %
- Peu fréquent : ≥ 0,1 % et < 1 %
- Rare : ≥ 0,01 % et < 0,1 %
- Très rare : < 0,01 %

Partie du corps	Effets secondaires
<i>Troubles de l'appareil génital et des seins</i>	
Très fréquent	Douleurs aux seins
Fréquent	Saignement vaginal plus ou moins abondant en dehors des menstruations, menstruations douloureuses
Peu fréquent	Changement du flux menstruel
Rare	Écoulement spontané de lait par les mamelons
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Peu fréquent	Nausées, ballonnements, douleurs abdominales
Rare	Vomissements, inflammation du côlon
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Peu fréquent	Étourdissements, maux de tête (y compris migraine)
Rare	Croissance de tumeurs bénignes au cerveau
<i>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux</i>	
Fréquent	Douleur articulaire
<i>Troubles de santé mentale</i>	
Peu fréquent	Changements de libido, troubles de l'humeur
Rare	Irritabilité
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Peu fréquent	Acné, perte de cheveux, démangeaisons

Rare	Éruptions cutanées
Très rare	Nodules rouges sensibles sur les jambes
<i>Infections et infestations</i>	
Fréquent	Inflammation du vagin
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Rare	Urticaire
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Rare	Aggravation de l'asthme
<i>Examens</i>	
Fréquent	Prise ou perte de poids
Très rare	Hausse de la tension artérielle

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence	Symptôme ou effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur abdominale, nausées ou vomissements	✓		
Rare	Masse au sein, écoulement inhabituel par les mamelons		✓	
Rare	Essoufflement, faiblesse, fatigue inhabituelle, sueurs froides, étourdissements, troubles du sommeil, troubles de digestion, anxiété		✓	
Peu fréquent	Douleur ou enflure aux jambes			✓
Fréquent	Humeur triste persistante		✓	
Rare	Douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins ou essoufflement soudain			✓
Très rare	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Rare	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de connaissance, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence	Symptôme ou effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	Saignement vaginal inattendu, difficulté à uriner ou douleur quand on urine		✓	
Très rare	Jaunissement de la peau ou des yeux		✓	
Peu fréquent	Perte de mémoire, difficulté de concentration ou d'apprentissage de nouvelles idées ou habiletés		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de Premplus^{MD} ou de Premplus Cycle^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver Premplus^{MD} et Premplus Cycle^{MD} entre 15 et 25 °C (température ambiante).

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

ou au 1-800-463-6001

ou encore à <http://www.pfizer.ca>

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 8 décembre 2010.