

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

^{Pr}**PREMARIN**^{MD}
(comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.)
0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

HORMONES ŒSTROGÈNES

M.D. de Wyeth Canada
Pfizer Canada inc., licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
Le 10 janvier 2012

Numéro de contrôle : 148504

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 | 14 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 20 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 23 |
| SURDOSAGE..... | 25 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 25 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 28 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 28 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 28 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 30 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 30 |
| ESSAIS CLINIQUES | 30 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 36 |
| TOXICOLOGIE..... | 36 |
| BIBLIOGRAPHIE | 38 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR L'UTILISATRICE | 42 |

Premarin^{MD}
(comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.)
0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

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 |
|------------------------------|--|--|
| orale | comprimés d'œstrogènes conjugués à 0,3 mg, à 0,625 mg ou à 1,25 mg | lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Premarin^{MD} (comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.) est indiqué pour :

1. Le soulagement des symptômes de la ménopause et de la postménopause liés aux états de carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale, y compris l'atrophie vulvaire et vaginale.
2. 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 Premarin 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. On devrait envisager sérieusement l'emploi de médicaments non œstrogéniques. Chez les femmes plus âgées qui n'éprouvent plus les symptômes aigus de la ménopause, on ne doit recourir au traitement œstroprogestatif qu'après l'échec des médicaments non œstrogéniques ou dans le cas d'une intolérance à ceux-ci. L'administration de Premarin 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. Les femmes ménopausées ont besoin de 1 000 à 1 500 mg de calcium élément par jour en moyenne. Donc, en l'absence de contre-indications, un supplément calcique peut être utile lorsque l'apport alimentaire est sous-optimal. Un supplément de 400 à 800 UI de vitamine D est parfois nécessaire pour assurer l'apport quotidien recommandé.
3. L'hypo-œstrogénie due à l'hypogonadisme, à une castration ou à une insuffisance ovarienne primaire.
4. La vaginite atrophique.

5. L'atrophie vulvaire (avec ou sans prurit). Quand on cherche uniquement à soulager les symptômes d'atrophie vulvaire et vaginale, la prescription de produits vaginaux topiques est à considérer.

Chez les patientes non hystérectomisées, Premarin^{MD} devrait être utilisé en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

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

Enfants (moins de 16 ans) : Aucune étude clinique n'a été menée auprès des enfants. Premarin^{MD} n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Premarin^{MD} (comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.) ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- 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 œstrogéno-dépendante 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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).
- 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).
- Migraine avec ou sans 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^{15,21,22}.

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 équinés conjugués (0,625 mg/jour) et acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes recevant un placebo²².

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 équinés conjugués seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans que chez celles recevant un placebo²¹.

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 Premarin^{MD} pour la prévention de l'ostéoporose doit être évaluée en regard des autres traitements disponibles.

Généralités

Lorsque l'on traite les symptômes de la ménopause, on ne doit prescrire une HTS que pour les symptômes ou les affections faisant partie des indications du produit prescrit (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE*). Dans tous les cas, on doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits de l'HTS au moins annuellement et ne poursuivre cette dernière que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Association œstroprogestative:

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.

Carcinogenèse 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.

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)²².

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 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 suite.

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 recevant un placebo.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes 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 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

L'œstrogénothérapie simple accroît le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Chez ces femmes, les œstrogènes devraient être utilisés en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

Le risque de cancer de l'endomètre est 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. Un usage prolongé semble augmenter le risque, celui-ci étant multiplié par 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.

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

Dans certaines études épidémiologiques, l'administration d'œstrogènes pendant plusieurs années a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Ces associations n'ont toutefois pas été observées dans d'autres études épidémiologiques.

Appareil cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire

On a signalé que l'œstrogénothérapie substitutive augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de thrombose veineuse profonde (TVP).

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

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. Les résultats de l'essai WHI indiquent en outre que l'*œstrogénothérapie simple* et l'*association œstroprogestative* sont liées à une augmentation du risque d'AVC chez les femmes ménopausées.

Chez les personnes prédisposées aux migraines avec aura, le risque d'AVC ischémique peut être plus élevé; il faut donc surveiller attentivement ces personnes.

Si un AVC survenait ou était soupçonné, il y aurait lieu d'interrompre immédiatement le traitement par Premarin^{MD}.

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).

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 coronaropathie.

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 équins 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 suite.

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 coronaropathie.

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

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

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.

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.

Synthèse de l'hème

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

Les œstrogènes seront utilisés avec précaution en présence d'une hypocalcémie sévère préexistante.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme la prise prolongée d'œstrogènes 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.

Hypothyroïdie

L'administration d'œstrogènes cause une augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG). Les patientes qui doivent suivre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent des œstrogènes peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'hormones thyroïdiennes. Il faut surveiller la fonction thyroïdienne de ces patientes pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent à l'intérieur des limites acceptables (*voir*

Interactions médicament-analyse de laboratoire).

Autres affections

Premarin contient du lactose. Avant de prescrire Premarin 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

L'œstrogénothérapie peut exacerber les symptômes d'endométriose. Quelques cas de transformation maligne de plaques d'endométriose ont été signalés chez des femmes ayant suivi une œstrogénothérapie après avoir subi une hystérectomie. L'ajout d'un progestatif doit donc être envisagé chez la femme ayant subi une hystérectomie qui présente une endométriose résiduelle connue.

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 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 pulmonaire.

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 pulmonaire.

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$) 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 par Premarin^{MD} 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 de Premarin^{MD} 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.

Fonctionnement hépatique, biliaire et pancréatique

Troubles hépatiques

Il faut surveiller étroitement les patientes qui ont déjà eu des troubles hépatiques, p. ex., un adénome hépatique, car ce genre de troubles peut réapparaître ou s'aggraver durant le traitement par Premarin^{MD}.

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. Une dysfonction hépatique peut réduire le métabolisme des œstrogènes⁴¹.

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.

Yeux

En cas d'anomalie de la vision : Advenant une perte partielle ou totale de la vue, un début soudain d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine, on interrompra l'administration de

Premarin^{MD} 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 par Premarin^{MD}. Des cas de thrombose rétinienne vasculaire ont été signalés chez des femmes prenant des œstrogènes, avec ou sans progestatif.

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.

On ignore si ces résultats s'appliquent aussi aux femmes ménopausées d'âge moins avancé (*voir Populations particulières, Personnes âgées*)²⁷.

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)¹².

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 significative²⁷.

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 an²⁷.

Épilepsie

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

Oreilles/nez/gorge

Otospongiose

Il faut user de prudence quand on administre des œstrogènes à des patientes atteintes d'otospongiose.

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

Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse.

Il faut donc être particulièrement prudent en présence d'asthme ou d'insuffisance cardiaque ou rénale. Si l'aggravation de l'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 prendre Premarin^{MD} (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Femmes qui allaitent : On a démontré que l'administration d'œstrogènes aux femmes qui allaitent réduisait la quantité de lait maternel, ainsi que sa qualité. On a retrouvé une quantité décelable d'œstrogène dans le lait de mères qui prenaient le médicament. Dans les cas où l'évaluation des risques et des bienfaits donne à penser que ce produit n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent, il faut remplacer le lait maternel par des préparations pour nourrissons.

Enfants (moins de 16 ans) : Premarin^{MD} n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Le nombre de femmes âgées ayant participé aux études cliniques sur Premarin^{MD} n'était pas suffisant pour déterminer si les effets de celui-ci diffèrent chez les femmes de plus de 65 ans comparativement aux femmes plus jeunes.

Étude Women's Health Initiative

Dans le cadre du volet de l'étude Women's Health Initiative (WHI) sur l'œstrogénothérapie simple (0,625 mg par jour versus placebo), on a observé un risque relatif accru d'AVC chez les femmes âgées de 65 ans et plus⁴².

Surveillance et analyses de laboratoire

Avant de prendre Premarin^{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. Il faut confirmer l'absence de grossesse avant d'amorcer le traitement, et effectuer périodiquement des bilans de santé et des évaluations soigneuses des avantages par rapport aux risques pendant une œstrogénothérapie ou une hormonothérapie substitutives. 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 aussi été signalés lors de l'usage d'une œstrogénothérapie substitutive ou constituent des effets indésirables des hormonothérapies substitutives.

Troubles sanguins et lymphatiques

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, infarctus du myocarde.

Troubles endocriniens

Hausse de la glycémie, réduction de la tolérance au glucose et de la tolérance aux glucides.

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, pancréatite, trouble de la vésicule biliaire, colite ischémique.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido, aggravation de la porphyrie, hypocalcémie (chez les patientes qui, en raison d'une maladie, peuvent être prédisposées à une hypocalcémie sévère), exacerbation de l'asthme, œdème de Quincke, hypersensibilité, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, élévation de la triglycéridémie.

Troubles hépatobiliaires

Trouble de la vésicule biliaire, ictère cholestatique.

Troubles musculosquelettiques et des tissus 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), arthralgie crampes aux jambes.

Néoplasmes bénins

Altérations fibrokystiques; augmentation du volume d'hémangiomes hépatiques.

Troubles du système nerveux

Exacerbation des crises migraineuses, céphalées, étourdissements, AVC, exacerbation de l'épilepsie, exacerbation de la chorée, somnolence, insomnie.

Troubles de santé mentale

Dépression, nervosité, irritabilité, anxiété, troubles de l'humeur, démence, fatigue.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Troubles de l'appareil génital et des seins

Métrorragie, microrragie, fluctuation du flux menstruel, hémorragies de privation anormales, douleur dysménorrhéique/pelvienne, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, candidose vaginale, aménorrhée, vaginite, augmentation de la taille des fibromyomes utérins, sensibilité, douleur et distension mammaires, galactorrhée, écoulement mamelonnaire, stimulation de la croissance de méningiomes bénins, leucorrhée.

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, chute de cheveux, hirsutisme et acné, urticaire, prurit, éruption généralisée, réaction allergique avec ou sans prurit, alopecie.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, de troubles thromboemboliques et de thrombose veineuse.

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 aléatoire a été réalisée pour comparer l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de Premarin^{MD} (œstrogènes conjugués) et d'acétate de médroxyprogestérone. 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 liée à la dose n'a été signalée au cours de l'étude multicentrique sur l'efficacité et l'innocuité. Le pourcentage de patientes ayant présenté une mastalgie a été significativement ($p < 0,05$) plus faible (12 %) dans le groupe Premarin^{MD} seul que dans le groupe Premarin^{MD} et acétate de médroxyprogestérone. 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 %). 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 ≥ 2 %

| Effet indésirable | Premarin ^{MD} 0,625 mg (n = 347) Nombre (%) de patientes ⁺ |
|---|---|
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | |
| Asthénie | 18 (5) |
| Douleur thoracique | 2 (< 1) |
| Œdème généralisé | 9 (3) |
| Œdème | 5 (1) |
| Œdème des membres | 11 (3) |
| Douleur | 11 (3) |
| Troubles vasculaires | |
| Hypertension | 7 (2) |
| Vasodilatation | 9 (3) |
| Troubles gastro-intestinaux | |
| Diarrhée | 6 (2) |
| Dyspepsie | 4 (1) |
| Flatulence | 14 (4) ^b |
| Nausées | 19 (5) |
| Douleur abdominale | 46 (13) |
| Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux | |
| Crampes aux jambes | 8 (2) |
| Dorsalgie | 13 (4) |
| Troubles du système nerveux | |

| Effet indésirable | Premarin ^{MD} 0,625 mg (n = 347) Nombre (%) de patientes ⁺ |
|---|---|
| Céphalées | 69 (20) |
| Dépression | 22 (6) |
| Migraine | 7 (2) |
| Étourdissements | 10 (3) |
| Labilité émotionnelle | 4 (1) |
| Insomnie | 2 (< 1) |
| Nervosité | 1 (< 1) ^{b, d} |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | |
| Acné | 6 (2) |
| Prurit | 6 (2) ^{a, b} |
| Éruptions cutanées | 5 (1) |
| Troubles de l'appareil génital et des seins | |
| Distension mammaire | 4 (1) ^{a, b} |
| Mastalgie* | 40 (12) ^{a, b, d} |
| Trouble cervical** | 12 (3) |
| Dysménorrhée | 17 (5) ^d |
| Hyperplasie de l'endomètre | 57 (20) |
| Leucorrhée | 24 (7) |
| Trouble menstruel | 3 (< 1) |
| Douleur pelvienne | 16 (5) |
| Spasmes utérins | 0 (0) ^{a, d} |
| Saignement vaginal*** | 28 (8) ^b |
| Vaginite | 4 (1) ^{a, b} |
| Examens | |
| Frottis vaginal suspect† | 0 (0) ^a |
| Gain de poids | 10 (3) |

| | |
|----------------------------------|---|
| Effet indésirable | Premarin ^{MD} 0,625 mg (n = 347) Nombre (%) de patientes ⁺ |
| Troubles de santé mentale | |
| Dépression | 22 (6) |
| Labilité émotionnelle | 4 (1) |
| Nervosité | 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, métrorragie, hémorragie utérine et hémorragie vaginale.
- a, b, d = 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.

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

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été constatés lors de l'emploi des comprimés PREMARIN. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Appareil génito-urinaire :

Saignement vaginal anormal, douleur dysménorrhéique/pelvienne; augmentation du volume des fibromyomes utérins; vaginite (y compris des cas de candidose vaginale); modification des sécrétions cervicales; cancer de l'ovaire; hyperplasie endométriale; cancer de l'endomètre, leucorrhée.

Seins

Sensibilité, augmentation de volume, douleur, écoulement mammaire, galactorrhée; altérations fibrokystiques; cancer, gynécomastie chez les hommes.

Appareil cardiovasculaire

Thrombose veineuse superficielle et profonde; embolie pulmonaire; thrombophlébite; infarctus du myocarde; accident vasculaire cérébral; élévation de la tension artérielle.

Appareil digestif

Nausées, vomissements; douleurs abdominales, ballonnements; ictère cholestatique; fréquence accrue de cholécystopathie; pancréatite, augmentation du volume des hémangiomes hépatiques, colite ischémique.

Peau

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; chute des cheveux; hirsutisme, prurit, éruption cutanée.

Yeux

Thrombose vasculaire rétinienne; intolérance aux lentilles cornéennes.

Système nerveux central

Céphalées; migraines; étourdissements; dépression mentale; nervosité; troubles de l'humeur; irritabilité; exacerbation de l'épilepsie; démence, risque de potentialisation de la croissance d'un méningiome bénin.

Divers

Perte ou gain de poids; intolérance au glucose; aggravation de la porphyrie; œdème; arthralgies; crampes dans les jambes; modification de la libido; urticaire; œdème angioneurotique; réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques; exacerbation de l'asthme; élévation de la triglycémie, hypersensibilité.

D'autres effets indésirables ont été signalés chez des patientes qui prenaient d'autres types d'hormonothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les études in vitro et in vivo ont montré que le 17 β -œstradiol, l'une des composantes des œstrogènes conjugués, est métabolisé partiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, les inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. préparations de millepertuis [*Hypericum perforatum*], phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine et dexaméthasone) peuvent réduire la concentration plasmatique de 17 β -œstradiol et, de ce fait, diminuer son effet ou modifier le profil des saignements utérins. Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme la cimétidine, l'érythromycine, le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole et le ritonavir, peuvent accroître le taux plasmatique de 17 β -œstradiol 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.

Interactions médicament-médicament

La présente section contient de l'information sur les interactions médicamenteuses des produits à base d'éthinylœstradiol (en particulier les contraceptifs oraux) qui ont été signalées dans la littérature. La portée clinique de ces effets est inconnue. De plus, on ignore si ces interactions se produisent avec des produits contenant d'autres types d'œstrogènes. C'est pourquoi on recommande de surveiller étroitement la réponse de la patiente à son traitement.

Métabolisme hépatique : Il y a risque d'interactions avec des médicaments induisant les enzymes microsomaux (p. ex. rifampicine, barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, troglitazone) car ils sont susceptibles de réduire la concentration d'éthinylœstradiol.

Paroi gastro-intestinale : L'éthinylœstradiol se transforme en son dérivé sulfate dans la paroi gastro-intestinale. Il est donc possible que les médicaments qui inhibent par compétition la sulfatation à cet endroit (p. ex. acide ascorbique, acétaminophène) augmentent la biodisponibilité de l'éthinylœstradiol.

Interférence avec le métabolisme d'autres médicaments : L'éthinylœstradiol peut entraver le métabolisme d'autres produits en inhibant les enzymes microsomaux du foie ou en provoquant une conjugaison hépatique, en particulier une glucuroconjugaison. On a relevé une hausse des concentrations plasmatiques de cyclosporine, de prednisolone et de théophylline lors de l'administration concomitante de certains médicaments contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. contraceptifs oraux). En outre, les produits à base d'éthinylœstradiol peuvent provoquer la conjugaison d'autres substances.

On a noté une baisse du taux plasmatique d'acétaminophène et une augmentation de la clairance du témazépam, de l'acide salicylique, de la morphine et de l'acide clofibrique quand ces médicaments ont été administrés avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. contraceptifs oraux).

Autres interactions avec l'éthinylœstradiol : La coadministration d'atorvastatine et de certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. contraceptifs oraux) augmente de 20 % la SSC de l'éthinylœstradiol.

Les études pharmacocinétiques cliniques n'ont révélé aucun effet constant des antibiotiques (autres que la rifampicine) sur le taux plasmatique des stéroïdes de synthèse.

Interactions médicament-aliment

Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent accroître le taux plasmatique de 17 β -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-∞} 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 œstrogénostatifs. Des bouffées de chaleur et des saignements vaginaux ont été signalés chez des femmes prenant une œstrogénothérapie ou un traitement œstrogénostatif substitutif et des préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*). 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;
- augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG), ce phénomène entraînant une hausse de la concentration totale de thyroxine circulante (T₄) déterminée par chromatographie sur colonne ou dosage radio-immunologique; réduction de la fixation de T₃ sur une résine, ce qui traduit l'élévation du taux de TBG; aucune modification de la concentration de T₄ libre;
- intolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides.
- 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.

Interactions médicament-mode de vie

L'abus d'alcool durant une HTS peut entraîner une hausse de la concentration d'œstradiol dans le sang circulant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut toujours soupeser minutieusement les avantages et les risques de l'hormonothérapie substitutive, en tenant compte des risques liés à la durée du traitement. La prescription d'œstrogènes ou d'œstroprogestatifs devrait être limitée à la dose efficace la plus faible pour 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. En l'absence de données comparables, on doit présumer que toutes les préparations d'œstrogènes et les associations œstroprogestatives comportent des risques similaires.

L'hormonothérapie substitutive (HTS), qu'elle soit à base d'œstrogènes seuls ou qu'elle associe des œstrogènes et un progestatif, ne doit être poursuivie que si les bienfaits l'emportent sur les risques pour la patiente.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Premarin peut être utilisé de façon continue, sans interruption, ou de façon cyclique (exemple : cycle de 25 jours avec médicament, suivis de 5 jours sans médicament), le mode de traitement étant déterminé par l'état de chaque patiente.

Le traitement continu, non cyclique, peut être indiqué pour les femmes hystérectomisées ou pour celles chez qui les signes et symptômes d'une carence œstrogénique posent problème pendant l'intervalle sans médicament. Chez les femmes non hystérectomisées, il est recommandé d'administrer simultanément un progestatif pendant un **minimum** de 10 jours, mais de préférence pendant au moins 12 ou 14 jours par cycle, afin d'éviter une stimulation excessive de l'endomètre. De plus, l'administration d'un progestatif permet de réduire au minimum le risque d'hyperplasie de l'endomètre. En présence de saignements vaginaux anormaux ou imprévus, il faut recourir promptement à des méthodes diagnostiques telles que la biopsie de l'endomètre ou le curetage afin d'éliminer la possibilité d'un cancer de l'utérus. Les progestatifs étant

administrés pour réduire le risque de changements hyperplasiques de l'endomètre, il n'y a pas lieu d'en administrer aux patientes hystérectomisées.

Pour le traitement d'entretien, il faut prescrire la dose la plus faible qui s'avère efficace et réévaluer périodiquement la nécessité de l'HTS.

Posologie habituelle

Symptômes de la ménopause

Le traitement doit être entrepris à la dose efficace la plus faible. En général, la dose de départ de Premarin est de 0,3 mg par jour, de façon continue ou cyclique, selon les indications médicales. Augmenter ou diminuer la dose d'après la gravité des symptômes et la réaction de la patiente au traitement. Pour le traitement d'entretien, utiliser la dose efficace la plus faible³¹.

Ostéoporose (perte de la masse osseuse)

Le traitement doit être entrepris à la dose efficace la plus faible. En général, la dose de départ de Premarin est de 0,3 mg par jour. La posologie peut être ajustée par la suite en fonction de la réponse de la patiente et de sa densité minérale osseuse. Le professionnel de la santé doit réévaluer périodiquement la dose^{32,33}.

Hypo-œstrogénie due à :

1. Hypogonadisme : dose de 0,3 à 0,625 mg par jour, administrée de façon continue ou cyclique (p. ex. 3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement), selon les besoins. Les doses sont ajustées en fonction de la gravité des symptômes et des réactions de l'endomètre.
2. Castration ou insuffisance ovarienne primaire : dose de 1,25 mg par jour, administrée de façon continue ou cyclique, selon les besoins. Augmenter ou diminuer la dose d'après la gravité des symptômes et la réaction de la patiente au traitement. Pour le traitement d'entretien, utiliser la dose efficace la plus faible.

Vaginite atrophique

Le traitement doit être entrepris à la dose efficace la plus faible. En général, la dose de départ de Premarin est de 0,3 mg par jour, selon la réaction tissulaire de chaque patiente. Administrer de façon continue ou cyclique, en fonction des besoins.

Atrophie vulvaire

Le traitement doit être entrepris à la dose efficace la plus faible. En général, la dose de départ de Premarin est de 0,3 mg par jour, selon la réaction tissulaire de chaque patiente. Administrer de façon continue ou cyclique, en fonction des besoins.

Administration

Par voie orale

Chez les patientes non hystérectomisées, Premarin^{MD} devrait être utilisé en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

L'administration d'un progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive chez les femmes hystérectomisées.

Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose, lui conseiller de prendre sa dose le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure pour elle de prendre la prochaine dose, lui dire de sauter la dose oubliée et de prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Avertir les patientes qu'elles ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

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.

Traitement d'un surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique, et tout traitement ultérieur qui s'imposerait doit être symptomatique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 l'œstrone et de l'œstriol.

La principale source d'œstrogènes chez la femme adulte ayant un cycle normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 µg d'œstradiol par jour, selon la phase du cycle menstruel. 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 sulfoconjugué, le sulfate d'œstrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées^{43,44}.

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.

Pharmacodynamique

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.

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.

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 ménopause³⁷. Des études permettent aussi de croire que les œstrogènes réduisent le taux de fractures vertébrales. Une étude clinique³⁸ 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.

Effets sur l'hypogonadisme chez la femme

Dans des études cliniques ayant porté sur le retard pubertaire causé par l'hypogonadisme chez la femme, des doses de 0,15 mg ont suffi à provoquer le développement mammaire. On pouvait augmenter la dose graduellement à intervalles de 6 à 12 mois, de manière à atteindre l'âge osseux approprié, puis la soudure des cartilages épiphysaires. Les données actuelles indiquent que l'administration prolongée d'une dose de 0,625 mg conjuguée à l'administration séquentielle de progestérone suffit pour provoquer des cycles menstruels artificiels et maintenir la densité minérale osseuse après la maturation squelettique.

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^{39, 40}. 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.

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.

Pharmacocinétique

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, Premarin est une préparation 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.

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.

Métabolisme

Le métabolisme des œstrogènes se déroule principalement dans le foie (effet de premier passage), mais aussi dans certains tissus cibles. Des processus métaboliques complexes entretiennent un équilibre dynamique entre les formes circulantes conjuguées et non conjuguées continuellement interconverties, surtout entre l'œstrone et l'œstradiol et entre les formes estérifiées et non estérifiées.

Bien que les œstrogènes administrés par voie autre qu'orale ne subissent pas un véritable métabolisme de premier passage, ils n'en sont pas moins soumis à une capture et à un métabolisme hépatiques considérables ainsi qu'au recyclage entérohépatique. Le métabolisme et l'inactivation se produisent surtout dans le foie. Certains œstrogènes sont excrétés dans la bile; toutefois, ils sont réabsorbés dans l'intestin et réacheminés vers le foie par le système porte. Les conjugués œstrogéniques hydrosolubles sont fortement acides et sont ionisés dans les liquides organiques, ce qui favorise l'excrétion rénale, la réabsorption tubulaire étant minime.

Administrés par voie orale, les œstrogènes naturels et leurs esters sont presque entièrement métabolisés (effet de premier passage) et circulent surtout sous forme de sulfate d'œstrone, bien qu'on trouve d'autres variétés œstrogéniques, conjuguées ou non, en faible quantité. Il en résulte donc une puissance moindre. Par contre, les œstrogènes de synthèse comme l'éthinylœstradiol et les œstrogènes non stéroïdiens sont dégradés très lentement dans le foie et dans d'autres tissus, ce qui leur confère une grande puissance.

Excrétion

Au cours de cette recirculation entérohépatique, les œstrogènes sont désulfatés, puis resulfatés, et sont dégradés par conversion en formes moins actives (œstriol et autres), par oxydation en substances non œstrogéniques (les catécholœstrogènes, qui participent au métabolisme des catécholamines, principalement dans le système nerveux central), et par glycuconjugaison (les acides résultants étant ensuite rapidement excrétés dans l'urine).

L'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol sont éliminés dans l'urine avec les dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés.

Populations particulières et états pathologiques

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C.
Garder hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Rien de particulier n'est nécessaire.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques des comprimés^{Pr} Premarin^{MD} :

Comprimés à 0,3 mg (verts), en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

Comprimés à 0,625 mg (marron), en flacons de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 1,25 mg (jaunes), en flacons de 100 comprimés.

Ingrédients non médicamenteux :

Chaque comprimé Premarin renferme :
Sulfate de calcium anhydre
Cire de carnauba
Monooléate de glycérol
Lactose
Stéarate de magnésium
Méthylcellulose
Cellulose microcristalline
Agent de glaçage pharmaceutique
Polyéthylèneglycol

Acide stéarique
Sucrose
Dioxyde de titane
Encre comestible

De plus, les ingrédients suivants sont présents selon les concentrations indiquées :

Pigment laque d'érythrosine sur substrat d'aluminium
(0,625 mg)

p-hydroxybenzoate de méthyle (0,3 mg)

Polyvidone (0,3 mg; 0,625 mg)

p-hydroxybenzoate de propyle (0,3 mg)

Benzoate de sodium (0,3 mg; 0,625 mg)

FD&C bleu n° 2 (0,3 mg; 0,625 mg)

FD&C jaune n° 6 (0,625 mg; 1,25 mg)

Hydroxyde ferrique (0,3 mg;)

Laque jaune de quinoléine (1,25 mg)

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 β -œstradiol et δ -8,9-déhydroœstrone sous forme de sels d'esters de sulfate.

ESSAIS CLINIQUES

Études publiées

Symptômes vasomoteurs

L'essai PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions)³⁰ 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)³¹ 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 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 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 équins 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.
- L'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur était significativement moins élevée pour tous les cycles dans le groupe recevant 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués que dans le groupe en recevant 0,45 mg ($p < 0,05$). Au 2^e cycle, l'intensité moyenne était inférieure dans le groupe recevant 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués que dans le groupe en recevant 0,3 mg, et cette différence s'est maintenue jusqu'au 13^e cycle ($p < 0,05$).

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 PEPI**⁷ 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 HOPE³², 822 femmes ménopausées en bonne santé (âge moyen de 51,6 ans), y compris 695 sujets qui formaient au départ 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 HOPE³³, 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-téloptides) 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 2)³⁴.

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 intacts³⁴.

L'étude comprenait cinq groupes : quatre pour une association de Premarin^{MD} et d'acétate de médroxyprogestérone et un pour Premarin seul, comme le montre le tableau 2. Chaque patiente devait participer à l'étude pendant 13 cycles de 28 jours. En tout, 1 361 patientes ont terminé l'étude.

Tableau 2 : 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 3 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement continu³⁴ (28 jours par cycle sous œstrogènes équin conjugués et acétate de médroxyprogestérone [AMP] en comprimés).

Tableau 3 : 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 | 2 (< 1)* | 0 (0)* | 57 (20) |
| • hyperplasies focales et non focales confondues | | | |

*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 équin conjugués.

Le tableau 4 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement cyclique³⁴ par des comprimés Premarin (œstrogènes équinés conjugués) associés, du 15^e au 28^e jour du cycle, à des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone.

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

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

*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 5 présente l'incidence d'aménorrhée du 7^e au 13^e cycle, chez les patientes qui suivaient un traitement continu par Premarin seul, à la dose de 0,625 mg.

Tableau 5 : Incidence d'aménorrhée du 7^e au 13^e cycle

| Pourcentage (nombre/nombre total) de patientes | |
|--|------------------------------------|
| Population | Groupes posologiques..... |
| | Premarin ^{MD} 0,625 mg |
| 13 cycles terminés | 53,8 % (98/182) |

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 équinés 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 6.

Tableau 6 : 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

Les œstrogènes équinés conjugués (Premarin^{MD}) ont fait l'objet d'études de toxicité aiguë.

Toxicité aiguë Premarin^{MD}

Dans les études réalisées par Wyeth, Premarin (125 mg/kg) a été administré par voie orale. 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.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause. J Soc Obstet Gynecol Can 1994;16:1-40.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713-27.
3. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established menopausal osteoporosis. Obstet Gynecol 1990;76:290-5.
4. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994.
5. Medical Management of the Menopause. A Report by the Special Advisory Committee on Reproductive Physiology to the Drugs Directorate. Health Protection Branch. Health Canada. 1995
6. Primary Care Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board to the Osteoporosis Society of Canada. Submitted for publication: Can Med Assoc J, May 1996.
7. 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):1389-1396.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women. JAMA. 2002; 288(3):321-333.
9. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291(14):1701-1712
10. 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.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998; 280(7):605-13.

12. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Estrogen plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289 (20):2651-62.
13. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Effect of Estrogen plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289(20):2663-72.
14. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Effect of Estrogen plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289(20):2673-84.
15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative Randomized Trial. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-53.
16. Li C, Malone K, Porter P, Weiss N, Tang M, Cushing-Hauzen K, Daling J. Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2003; 289(24):3254-3263.
17. Report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation. Clinical indications for bone mass measurements. *J. Bone Miner Res*. 1989; 4(suppl 2):1-6.
18. Lacey JV, Mik PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schainer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 288(3): 334-341.
19. 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):1460-1465.
20. 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
21. 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 April 14; 291(24):1701-12.
22. Writing Group of the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of

Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women - Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;288(3):321-33.

23. Manson JE, Hsio J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease: Final results from the Women's Health Initiative. N Engl J Med. 2003;349(6):523-34
24. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003; 290(13):1729-38.
25. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of Estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003;290(13);1739-48.
26. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbough C, Hubbell FA, Ascensao J, Rebecca J. Rodabough, R, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004; 350:991-1004.
27. 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; 291(24):2947-58.
28. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet August 9, 2003;362:419-27.
29. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA. 2002 288(1):49-57
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
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. Johnston Jr CC, Melton III LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res.* 1989;4(suppl 2):1-28.
38. Lafferty FW, Helmuth DO. Post-menopausal estrogen replacement: The prevention of osteoporosis and system effects. *Maturitas.* 1985;7:147-59.
39. 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.
40. 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.
41. Tsuchiya Y., Makajima M., Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227 (2005) 115-124.
42. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogens on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006; 113:2425-2434.
43. Komm, BS, Bodine PVN. Regulation of bone cell function by estrogens. In: R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, eds. *Osteoporosis, 2nd Edition.* Academic Press: 2001. p.305-337.
44. Harris, H.A. Estrogen receptor beta: recent lessons from in vivo studies. *Molecular Endocrinology.* 2007;21:1-13.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
L'UTILISATRICE**

**Premarin^{MD}
comprimés d'œstrogènes conjugués D.N.C.
0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg**

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Premarin^{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 Premarin^{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.
- Traitement de certains types de saignements anormaux de l'utérus causés par un déséquilibre hormonal, lorsque le médecin n'a pas déterminé de cause grave à ces saignements.
- 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.

L'utilisation des comprimés Premarin^{MD} pour la prévention de l'ostéoporose n'est recommandée qu'aux femmes exposées à cette maladie. Demandez à votre médecin si un autre traitement ou un médicament sans œstrogènes vous conviendrait davantage.

Vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien de l'importance de combiner l'utilisation de Premarin^{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.

Si vous prenez les comprimés Premarin^{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.

Les femmes qui ont conservé leur utérus devraient utiliser les comprimés Premarin^{MD} seulement en association avec un progestatif.

Premarin^{MD} ne doit être administré 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 :

En prenant Premarin^{MD}, vous utilisez des hormones appelées « œstrogènes », sous forme de comprimés d'œstrogènes équin conjugués. Premarin^{MD} compense la diminution des concentrations d'œstrogènes qui se produit naturellement à la ménopause.

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 (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). Chez certaines femmes, les symptômes sont légers mais, chez d'autres, ils peuvent être très marqués. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps. La prise de Premarin^{MD} peut soulager ces symptômes. Si vous ne prenez pas d'œstrogènes pour d'autres raisons, pour la prévention de l'ostéoporose par exemple, utilisez Premarin^{MD} uniquement pendant la durée nécessaire au soulagement des symptômes de la ménopause.

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.

La prise de comprimés Premarin^{MD}, en plus d'un apport suffisant de calcium (1 000 à 1 500 milligrammes par jour) et de vitamine D ainsi que la pratique régulière d'exercices avec mise en charge, ralentit l'amaigrissement des os et contribue à prévenir les fractures.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Avant de commencer à prendre Premarin^{MD}, veuillez aviser votre médecin si vous présentez l'un des troubles de santé suivants, puisque Premarin^{MD} ne devrait pas être utilisé dans ces cas :

- Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.
- 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 Premarin^{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 Premarin^{MD} ou à l'un de ses ingrédients, ou 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.
- Migraines avec ou sans aura

Ingrédients médicamenteux :

Œstrogènes équins conjugués.

Ingrédients non médicamenteux :

Chaque comprimé Premarin^{MD} contient les ingrédients non médicamenteux suivants :

Sulfate de calcium anhydre, cire de carnauba, monooléate de glycérol, lactose, stéarate de magnésium, méthylcellulose, cellulose microcristalline, agent de glaçage pharmaceutique, polyéthylène glycol, acide stéarique, sucrose, dioxyde de titane, encre comestible.

De plus, les ingrédients suivants sont présents selon les concentrations indiquées:

Pigment laque d'érythrosine sur substrat d'aluminium (0,625 mg), p-hydroxybenzoate de méthyle (0,3 mg), polyvidone (0,3 mg; 0,625 mg), p-hydroxybenzoate de propyle (0,3 mg), benzoate de sodium (0,3 mg; 0,625 mg), FD&C bleu n° 2 (0,3 mg; 0,625 mg),

FD&C jaune n° 6 (0,625 mg; 1,25 mg), hydroxyde ferrique (0,3 mg;), laque jaune de quinoléine (1,25 mg).

Formes posologiques :

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

Comprimés à 0,3 mg (verts), en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

Comprimés à 0,625 mg (marron), en flacons de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 1,25 mg (jaunes), en flacons de 100 comprimés.

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.

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 recevant un 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 recevant un placebo.

Les œstrogènes 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).

Si vous avez conservé votre utérus, vous devriez utiliser un progestatif, un autre type d'hormone, de façon régulière pendant un certain nombre de jours chaque mois. Cette association 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

Des études indiquent que la prise d'œstrogènes seuls durant 5 ans ou plus peut accroître le risque de cancer de l'ovaire. On ne sait pas encore si les autres types d'hormonothérapie ont les mêmes effets sur le risque.

Maladies 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 sous 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 sous 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 sous 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 grave 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 recevant le 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 Premarin^{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 démanagements reliés 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 reçu un diagnostic d'otospongiose (surdité causée par un problème dans l'oreille, au niveau des osselets);
- 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;
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée œdème angioneurotique héréditaire, ou œdème de Quincke, ou vous avez déjà subi une enflure soudaine des mains, des pieds, de la face, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de 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. Premarin^{MD} n'est pas indiqué 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 Premarin^{MD}. Premarin^{MD} peut aussi influencer l'action d'autres médicaments.

Premarin^{MD} peut avoir pour effet de modifier les résultats des épreuves de laboratoire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Vous devez prendre le médicament à la dose et à la fréquence prescrites par votre médecin.

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 Premarin^{MD}.

Ne donnez pas vos comprimés Premarin^{MD} à d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres; ils pourraient leur faire du tort.

Surdose :

Communiquez avec votre médecin ou un centre anti-poison si vous avez ingéré accidentellement de fortes doses de Premarin^{MD}.

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, des vomissements, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les femmes. Il n'existe aucun antidote spécifique, et tout traitement ultérieur qui s'imposerait doit être symptomatique.

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.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

| | |
|-----------------------------------|---|
| Fréquents ≥ 1 % et < 10 % | Douleurs aux seins, saignement vaginal plus ou moins abondant, douleur articulaire, chute de cheveux, prise ou perte de poids. |
| Peu fréquents ≥ 0,1 % et < 1 % | Changement du flux menstruel, nausées, ballonnements, douleur abdominale, étourdissements, maux de tête (y compris migraine), changements de la libido, troubles de l'humeur, éruptions cutanées, démanagements, inflammation du vagin. |

Rares
 ≥ 0,01 % et
 < 0,1 %

Écoulement spontané de lait par les mamelons, menstruations douloureuses, vomissements, irritabilité, urticaire, aggravation de l'asthme.

Très rares
 < 0,01 %

Nodules rouges sensibles sur les jambes, 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 | |
| Fréquent | Masse au sein, écoulement inhabituel par les mamelons Douleur ou enflure aux jambes Saignements vaginaux imprévus | | √ | √ |
| Peu fréquent | Douleur abdominale, nausées ou vomissements Humeur triste persistante | √ | √ | |

| 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 | |
| Rare | Essoufflement, faiblesse, fatigue inhabituelle, sueurs froides, étourdissements, troubles du sommeil, troubles de digestion, anxiété Douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins ou essoufflement soudain 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 | | √ | √ |
| Très rare | Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue Jaunissement de la peau ou des yeux | | √ | √ |

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

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver Premarin^{MD} entre 15 et 30 °C (température ambiante).

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

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 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 10 janvier 2012