

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr OSPHENA®

Comprimés d'ospémifène

Comprimés, 60 mg, voie orale

Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

Duchesnay Inc.
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville (Québec)
Canada, J7C 5E2

Date d'autorisation initiale :
15 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 222001

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12

9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	21
14.2	Résultats de l'étude	22
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Osphena (comprimés d'ospémifène) est indiqué chez les femmes ménopausées pour le traitement de la dyspareunie et/ou de la sécheresse vaginale modérées à graves, des symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale (AVV), un composant du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM).

1.1 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. Osphena n'est pas indiqué chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 2209 femmes traitées par Osphena admises dans dix (10) essais cliniques de phase II/III portant sur Osphena, > 19 pour cent avaient 65 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces femmes et les femmes plus jeunes, c'est-à-dire de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

Osphena est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

Osphena est contre-indiqué chez les femmes :

- présentant des saignements génitaux anormaux d'étiologie inconnue;
- présentant une néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée;
- atteintes de thrombose veineuse profonde (TVP) active, d'embolie pulmonaire active, ou ayant des antécédents de l'une de ces affections;
- atteintes d'une maladie thromboembolique artérielle active (p. ex., accident vasculaire cérébral [AVC] et infarctus du myocarde [IM]), ou ayant des antécédents de l'une de ces affections;
- atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir la section Mises en garde et précautions);
- enceintes ou pouvant tomber enceintes. L'ospémifène peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'administré à une femme enceinte. L'ospémifène a été létal pour les fœtus et les embryons chez les rats à des doses inférieures à l'exposition clinique, causant des difficultés pendant le travail et une augmentation de la mortalité des ratons. Il a aussi été létal pour les fœtus et les embryons chez les lapins à une dose 10 fois supérieure, en mg/m², à l'exposition clinique. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si une femme tombe enceinte alors qu'elle prend ce médicament, la femme enceinte doit être informée du danger potentiel pour le fœtus (voir la section Mises en garde et précautions, Populations particulières);
- présentant une hypersensibilité (p. ex., angioœdème, urticaire, éruption cutanée, prurit).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Cancer de l'endomètre :

- **OSPHENA est un agoniste/antagoniste des récepteurs aux œstrogènes ayant des effets sélectifs sur un tissu donné. Dans l'endomètre, OSPHENA a des effets agonistes sur les œstrogènes. Lors des essais cliniques portant sur OSPHENA (groupe de traitement à 60 mg), aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été observé avec une exposition allant jusqu'à 52 semaines. Le risque de cancer de l'endomètre pourrait être accru chez une femme ayant un utérus et recevant une œstrogénothérapie non compensée. Les mesures diagnostiques appropriées, y compris des prélèvements de tissu endométrial aléatoires ou ciblés, lorsqu'ils sont indiqués, doivent être employées afin d'exclure le cancer comme cause possible de saignements génitaux anormaux, persistants ou récurrents et d'étiologie inconnue chez les femmes ménopausées [voir Mises en garde et précautions].**

Troubles cardiovasculaires :

- **Lors des essais cliniques sur OSPHENA (durée du traitement d'un maximum de 15 mois), les taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) thromboemboliques ou hémorragiques étaient respectivement de 1,13 et de 3,39 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par OSPHENA à 60 mg, et de 3,15 et 0 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par placebo [voir Mises en garde et précautions].**
- **L'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) était de 2,26 pour mille années-patientes (2 cas signalés) dans le groupe de traitement par OSPHENA à 60 mg et de 3,15 pour mille années-patientes (1 cas signalé) dans le groupe placebo [voir Mises en garde et précautions]. OSPHENA doit être prescrit pour la plus courte période possible selon les objectifs et les risques du traitement pour chaque femme.**
- **Il existe un risque accru documenté d'AVC et de TVP chez les femmes ménopausées (de 50 à 79 ans) qui ont reçu une fois par jour par voie orale des œstrogènes conjugués [0,625 mg] administrés seuls pendant 7,1 ans dans le cadre de l'étude *Women's Health Initiative (WHI)* [voir Mises en garde et précautions].**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les situations suivantes peuvent influencer sur la posologie d'Osphena :

- Utilisation concomitante d'ospémifène et d'œstrogènes, d'agonistes/antagonistes des œstrogènes, de fluconazole, de rifampine, de kétoconazole, de médicaments se liant fortement aux protéines

ou de médicaments connus pour inhiber le CYP3A4 ou le CYP2C9 (voir la section Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament).

- Osphe^{na} doit être utilisé pendant la plus courte période possible selon les objectifs thérapeutiques de chaque femme et les risques pour celle-ci. L'état des femmes ménopausées doit être réévalué périodiquement, selon ce qui est approprié sur le plan clinique, afin de déterminer si le traitement est toujours nécessaire.
- Les patientes sous Osphe^{na} présentent une observance du traitement et une persévérance dans le traitement significativement supérieures à celles des patientes sous œstrogénothérapie locale (OL) utilisant un produit sous une autre forme qu'un anneau.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Un comprimé de 60 mg d'Osphe^{na} (ospémifène) une fois par jour avec de la nourriture.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les femmes atteintes d'insuffisance rénale, peu importe la gravité de celle-ci.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A) ou modérée (classe Child-Pugh B) (voir la section Mises en garde et précautions). Osphe^{na} ne doit pas être utilisé par des femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir la section Mises en garde et précautions).

L'utilisation d'Osphe^{na} est indiquée chez les femmes ménopausées. Osphe^{na} n'est pas destiné à une utilisation chez les enfants. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Osphe^{na} (ospémifène) doit toujours être pris par voie orale avec de la nourriture puisque la présence ou l'absence de nourriture peut influencer sur la biodisponibilité du médicament.

4.5 Dose omise

Si une dose est manquée, il faut prendre la dose suivante dès que possible. S'il est presque le moment de prendre la dose suivante, la dose manquée doit être sautée et la dose suivante doit être prise au moment prévu. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose manquée. Il faut poursuivre selon le calendrier d'administration prévu.

5 SURDOSAGE

Osphe^{na} (ospémifène) a été administré à des sujets à raison de doses uniques allant jusqu'à 800 mg/jour et de doses répétées allant jusqu'à 240 mg/jour pendant 7 jours et jusqu'à 200 mg/jour pendant 12 semaines. Il n'existe aucun antidote propre à Osphe^{na} (comprimés d'ospémifène). Dans l'éventualité d'un surdosage, des mesures de soutien générales doivent être instaurées en fonction des signes et symptômes présentés par la patiente.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 60 mg d'ospémifène	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, triacétine.

Description

Les comprimés d'Osphena sont de couleur blanche à blanc cassé, sont de forme ovale et biconvexe, sont enrobés et ont le nombre « 60 » gravé sur une face.

Osphena est fourni dans des bouteilles en PEHD contenant 90 comprimés et munis d'un capuchon en polypropylène ou dans des plaquettes alvéolées en PVC/PVDC-aluminium de 30 comprimés (2 bandes de 15 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de l'endomètre :

Osphena (comprimés d'ospémifène) est un agoniste/antagoniste des récepteurs aux œstrogènes ayant des effets sélectifs sur un tissu donné. Osphena a de faibles effets agonistes dans les tissus de l'endomètre. Lors des essais cliniques portant sur Osphena (groupe de traitement à 60 mg), aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été observé avec une exposition allant jusqu'à 52 semaines. Il n'y a eu qu'un seul cas d'hyperplasie simple sans atypie. Un épaissement de l'endomètre de 5 mm ou plus a été observé chez les patientes des groupes de traitement par Osphena pendant > 52 semaines à un taux de 72,5 femmes sur mille par rapport à 11,8 femmes sur mille chez les patientes des groupes de traitement par placebo. L'incidence de tout type d'endomètre prolifératif (faiblement, activement ou désordonné) était de 26,3 femmes pour mille dans les groupes de traitement par Osphena pendant > 52 semaines par rapport à 0 femme pour mille dans les groupes de traitement par placebo. Celle des polypes utérins était de 11,6 femmes pour mille dans les groupes de traitement par Osphena pendant > 52 semaines par rapport à 8,9 femmes pour mille dans les groupes de traitement par placebo.

Un risque accru de cancer de l'endomètre a été signalé avec une œstrogénothérapie non compensée chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie. Le risque de cancer de l'endomètre observé chez les utilisatrices d'œstrogènes non compensés est de 2 à 12 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices et semble dépendant de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes. Selon la plupart des études, aucun risque significativement accru n'est associé à une œstrogénothérapie de moins de 1 an. La plus

forte augmentation est associée à un emploi prolongé, le risque augmentant de 15 à 24 fois avec un traitement de 5 à 10 ans ou plus. Il a été montré que ce risque persiste pendant au moins de 8 à 15 ans après l'arrêt de l'œstrogénothérapie. L'ajout d'un progestatif à l'œstrogénothérapie postménopausique réduit le risque d'hyperplasie endométriale, laquelle peut être un signe avant-coureur de cancer de l'endomètre.

Toutefois, les schémas progestatifs-œstrogènes sont associés à de possibles risques comparativement aux schémas œstrogènes seuls. Ils entraînent notamment un risque accru de cancer du sein. L'emploi de progestatifs avec un traitement par Ospheña n'a pas été évalué dans le cadre d'essais cliniques.

Il est important que toutes les femmes utilisant Ospheña fassent l'objet d'une surveillance clinique. S'il y a apparition de métrorragies ou de tachetures (spotting) après un certain temps sous traitement ou si ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement, il faut rechercher la cause de ceux-ci. Les mesures diagnostiques appropriées, y compris des prélèvements de tissu endométrial aléatoires ou ciblés, lorsqu'indiqués, doivent être employées afin d'exclure le cancer comme cause possible de saignements génitaux anormaux, persistants ou récurrents et d'étiologie inconnue chez les femmes ménopausées.

Cancer du sein :

Ospheña (comprimés d'ospémifène) 60 mg n'a pas été assez étudié chez les femmes atteintes de cancer du sein et ne doit donc pas être utilisé par les femmes atteintes ou présumées atteintes d'un cancer du sein.

Appareil cardiovasculaire

Les facteurs de risque de trouble cardiovasculaire, de maladie vasculaire artérielle (p. ex., hypertension, diabète sucré, tabagisme, hypercholestérolémie et obésité) et/ou de thromboembolie veineuse (TEV) (p. ex., antécédents personnels ou familiaux de TEV, obésité et lupus érythémateux disséminé) doivent être pris en charge de façon appropriée.

Accident vasculaire cérébral (AVC) :

Lors des essais cliniques sur Ospheña (comprimés d'ospémifène) (durée du traitement d'un maximum de 15 mois), les taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques ou hémorragiques étaient respectivement de 1,13 et 3,39 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par Ospheña à 60 mg, et de 3,15 et 0 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par placebo.

En cas d'accident vasculaire cérébral thromboembolique ou hémorragique soupçonné ou avéré, le traitement par Ospheña doit être immédiatement interrompu.

Au cours de la sous-étude de la Women's Health Initiative (WHI) portant sur une œstrogénothérapie seule, une augmentation statistiquement significative du risque d'AVC a été observée chez les femmes de 50 à 79 ans prenant des œstrogènes conjugués seuls (0,625 mg) une fois par jour comparativement aux femmes du même âge recevant un placebo (45 contre 33 pour dix mille années-patientes). Le risque accru a été démontré dans la première année et a persisté.

Coronaropathie :

Lors d'essais cliniques sur Ospheña, deux cas d'infarctus du myocarde (IM) sont survenus chez des femmes recevant 60 mg d'ospémifène.

Dans la sous-étude de la WHI sur l'œstrogénothérapie seule, aucun effet global sur les coronaropathies (définies comme un IM non mortel, un IM asymptomatique ou le décès d'origine coronarienne) n'a été

signalé chez les femmes recevant des œstrogènes seuls comparativement aux femmes du groupe placebo.

Thromboembolie veineuse :

Lors d'essais cliniques sur Ospheña, l'incidence de TVP était de 2,26 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par Ospheña à 60 mg et de 3,15 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par placebo. L'incidence d'embolie pulmonaire (EP) était de 0 pour mille années-patientes autant dans le groupe de traitement par Ospheña à 60 mg que dans celui par placebo. En cas de TEV (y compris de TVP ou d'EP) soupçonnée ou avérée, le traitement par Ospheña doit être immédiatement interrompu.

Le traitement par Ospheña doit être interrompu, autant que possible, au moins 4 à 6 semaines avant toute intervention chirurgicale comprenant des risques accrus de thromboembolie ou pendant toute période d'immobilisation prolongée.

Dans la sous-étude de la WHI sur l'œstrogénothérapie seule, le risque de TEV (TVP ou EP) a été plus élevé avec la prise d'œstrogènes conjugués (0,625 mg) seuls une fois par jour qu'avec le placebo (30 contre 22 pour dix mille années-patientes), bien que seul le risque accru de TVP ait atteint le seuil de signification statistique (23 contre 15 pour dix mille années-patientes). L'augmentation du risque de TEV a été démontrée durant les 2 premières années.

Appareil génito-urinaire

Hémorragie vaginale

Toute hémorragie vaginale anormale, par sa persistance, son irrégularité ou son importance, survenant pendant le traitement appelle à la prise de mesures diagnostiques appropriées afin d'écarter la possibilité d'un cancer utérin et à la réévaluation du traitement.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Ospheña à 60 mg ne doit pas être utilisé par les femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir la section Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

L'utilisation d'Ospheña est indiquée chez les femmes ménopausées ne pouvant pas tomber enceintes. Ospheña est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent tomber enceintes (voir les sections Contre-indications et Mises en garde et précautions, Populations particulières).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les essais cliniques portant sur Ospheña n'incluaient que des femmes ménopausées. Aucune femme enceinte n'a été exposée à Ospheña (comprimés d'ospémifène) dans le cadre des essais cliniques.

Selon les données obtenues chez les animaux, il est probable qu'Ospheña augmente le risque d'issues défavorables lors de la grossesse ou du travail. Les effets indésirables observés aux doses toxiques pour la mère incluaient la mortalité embryofœtale chez les rates et les lapines, de même que la mortalité néonatale et un travail difficile chez les rates. Les effets sur la reproduction observés sont cohérents

avec l'action d'Osphena sur les récepteurs aux œstrogènes et sont considérés comme liés à celle-ci (voir les sections Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique et Toxicologie non clinique).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Aucune donnée concernant les effets d'Osphena sur l'enfant allaité ou sur la production de lait n'est actuellement disponible. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant qu'elles prennent Osphena (voir la section Toxicologie non clinique).

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 2209 femmes traitées par Osphena admises dans les dix (10) essais de phase II/III portant sur Osphena, > 19 pour cent avaient 65 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces femmes et les femmes plus jeunes, c'est-à-dire de moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Ailleurs dans la monographie de produit se trouvent davantage d'explications sur les effets indésirables graves suivants :

- Troubles cardiovasculaires (voir la section Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire);
- Néoplasmes malins (voir la section Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et mutagenèse).

Les effets indésirables qui sont survenus le plus fréquemment chez les patientes ayant reçu le traitement par Osphena à 60 mg une fois par jour lors des essais cliniques de 12 semaines à double insu et contrôlés par placebo ont été des bouffées de chaleur, de l'hyperhidrose, des spasmes musculaires et des pertes vaginales (voir le tableau 2). Une analyse regroupée des bouffées de chaleur comme effet indésirable survenu en cours de traitement (EIT) a permis de déterminer que la fréquence des bouffées de chaleur diminuait après 4 semaines de traitement par ospémifène.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité d'Osphena a été évaluée au cours de dix (10) essais de phase II/III (n = 2209) à des doses de 5 à 90 mg par jour. La durée de traitement dans ces études variait entre 6 semaines et 15 mois. La période de traitement pour la majorité des femmes ayant participé (n = 1683) a été d'au moins 12 semaines et la durée d'exposition de 432 d'entre elles a été d'au moins 52 semaines (1 an). Le profil d'innocuité à long terme chez les patientes exposées au moins 52 semaines est semblable à celui présenté dans le tableau 2.

Les taux d'incidence des AVC thromboemboliques et hémorragiques étaient respectivement de 1,13 pour mille années-patientes (1 cas d' AVC thromboembolique signalé) et de 3,39 pour mille années-patientes (3 cas d' AVC hémorragiques signalés) dans le groupe de traitement recevant 60 mg d'Osphena, ainsi que de 3,15 pour mille années-patientes (1 cas d' AVC thromboembolique) et de 0 pour mille années-patientes dans le groupe de traitement par placebo. L'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) était de 2,26 pour mille années-patientes (2 cas de TVP signalés) dans le groupe de traitement recevant 60 mg d'Osphena et de 3,15 pour mille années-patientes (1 cas de TVP signalé) dans le groupe de traitement par placebo. L'incidence d'embolie pulmonaire était de 0 pour mille années-patientes autant dans le groupe de traitement par Osphena à 60 mg que dans celui par placebo.

Le tableau 2 ci-après liste les effets indésirables étant survenus plus fréquemment dans le groupe de traitement par Osphena à 60 mg que dans le groupe de traitement par placebo et à une fréquence $\geq 1\%$.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés à une fréquence $\geq 1,0\%$ dans le groupe de traitement par Osphena (60 mg une fois par jour) lors des essais cliniques contrôlés de 12 semaines à double insu comparant Osphena et un placebo

	Ospémifène à 60 mg n = 1459 (%)	Placebo n = 1136 (%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif Spasmes musculaires	1,8	0,6
Affections des organes de reproduction et du sein Pertes vaginales	3,8	0,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Hyperhidrose	1,1	0,2
Affections vasculaires Bouffées de chaleur	6,5	2,6

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

La liste suivante présente les effets indésirables liés au traitement survenus chez les femmes traitées par Osphena dans les essais cliniques contrôlés de phase III de 12 semaines à double insu étant survenus plus fréquemment dans le groupe de traitement par Osphena à 60 mg que dans le groupe de traitement par placebo et à une fréquence > 0,1 % et < 1 %.

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, douleur abdominale basse, diarrhée, dyspepsie, nausée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse.

Infections et infestations : infection fongique, infection des voies urinaires, candidose vulvovaginale, infection mycotique vulvovaginale.

Investigations : augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, prise de poids.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : léiomyome utérin.

Affections du système nerveux : syndrome des jambes sans repos.

Affections psychiatriques : dépression, insomnie.

Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein : masse mammaire, douleur mammaire, sensibilité mammaire, hypertrophie endométriale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, hirsutisme, prurit, rash.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation d'Osphena après son approbation. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire au sein d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Affections du système immunitaire : troubles allergiques, y compris hypersensibilité, angioœdème.

Affections du système nerveux : céphalées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, rash érythémateux, rash généralisé, prurit, urticaire.

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose, embolie pulmonaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Osphena est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2C9. La voie du CYP2C19, ainsi que d'autres voies, contribuent au métabolisme de l'ospémifène. Dans les études *in vitro*, il a été suggéré que l'ospémifène est, en ordre de puissance décroissante, un faible inhibiteur du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2C8, du CYP2D6 et du CYP3A4. *In vitro*, l'ospémifène n'est pas un substrat important de la glycoprotéine P; aucune étude *in vitro* portant sur les transporteurs n'a été effectuée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
fluconazole	EC	Multiplie par 2,7 l'exposition systémique à l'ospémifène.	Le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A/puissant du CYP2C9/modéré du CYP2C19, ne doit pas être utilisé en concomitance avec Ospheña. L'administration concomitante de fluconazole et d'ospémifène peut accroître le risque d'effets indésirables liés à Ospheña.
rifampine	EC	Réduit de 58 % l'exposition systémique à l'ospémifène.	On s'attend à ce que l'administration concomitante d'Ospheña et de médicaments comme la rifampine qui sont des inducteurs du CYP3A4, du CYP2C9 et/ou ont une activité inductrice du CYP2C19 diminue l'exposition systémique à l'ospémifène, ce qui peut en réduire les effets cliniques.
kétoconazole	EC	Multiplie par 1,4 l'exposition systémique à l'ospémifène.	L'administration de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, de façon prolongée en concomitance avec l'ospémifène peut accroître le risque d'effets indésirables liés à Ospheña.
warfarine	EC	Aucun	L'administration répétée d'ospémifène n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une seule dose de 10 mg de warfarine. Aucune étude n'a été effectuée avec de multiples doses de warfarine. L'effet de l'ospémifène sur le temps de coagulation, comme le rapport international normalisé (RIN) ou le temps de prothrombine, n'a pas été étudié.

oméprazole	EC	Multiplie par 1,17 l'exposition systémique à l'ospémifène.	Chez 14 femmes ménopausées, de multiples doses d'oméprazole ont multiplié la C_{max} et l' ASC_{0-inf} par 1,20 et 1,17, respectivement. De par le délai significatif entre l'administration de l'ospémifène et celle de l'oméprazole, il est incertain si l'ospémifène influencera la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP2C19.
bupropion	EC	Aucun	Rien n'indique que l'ospémifène inhibe le CYP2B6.
midazolam	EC	Aucun	L'administration répétée de doses d'ospémifène n'a pas influencé l'activité du CYP3A4, dont le midazolam est un substrat.
Médicaments se liant fortement aux protéines	T	Augmentation de l'exposition à l'ospémifène ou à un autre médicament se liant fortement aux protéines.	L'ospémifène se lie à plus de 99 % aux protéines sériques et pourrait influencer le taux de fixation des autres médicaments. L'utilisation d'Osphena avec d'autres médicaments qui se lient fortement aux protéines peut causer une augmentation de l'exposition à ces médicaments ou à l'ospémifène.
Inhibiteurs de multiples enzymes	T	Accroissement des effets indésirables liés à Osphena.	L'administration concomitante d'Osphena et d'un médicament connu pour inhiber les isoenzymes du CYP3A4 et du CYP2C9 peut accroître le risque d'effets indésirables liés à Osphena.
Œstrogènes et agonistes/antagonistes des récepteurs aux œstrogènes	T	Inconnu	Osphena ne doit pas être administré en concomitance avec des œstrogènes ou des agonistes/antagonistes des récepteurs aux œstrogènes. L'innocuité de l'utilisation concomitante d'Osphena et d'œstrogènes ou d'agonistes/antagonistes des récepteurs aux œstrogènes n'a pas été étudiée.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Ospheña doit être administré avec de la nourriture puisque la présence de nourriture peut augmenter sa biodisponibilité (voir les sections Posologie et administration et Pharmacocinétique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Ospheña est un agoniste/antagoniste des récepteurs aux œstrogènes ayant des effets sélectifs sur un tissu donné, ce qu'on appelle communément un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM). Ses effets biologiques sont médiés par sa liaison aux récepteurs aux œstrogènes. Cette liaison provoque l'activation des voies œstrogéniques dans certains tissus (agonisme) et l'inhibition de ces voies dans d'autres tissus (antagonisme).

10.2 Pharmacodynamie

L'ospémifène a un effet sur les récepteurs aux œstrogènes dans le vagin, accélérant la maturation cellulaire et augmentant la mucification de l'épithélium vaginal.

L'ospémifène a un effet sur les récepteurs aux œstrogènes de l'épithélium vaginal chez les rates normales et ovariectomisées (OVX). Chez les rates OVX, une dose d'ospémifène de 3 mg/kg/jour ou plus augmente la taille de l'épithélium vaginal dans la même mesure que le 17 α -éthinyloestradiol, un agoniste complet. La dose d'ospémifène administrée par voie orale pour atteindre la CE₅₀ pour ce paramètre est de 0,39 mg/kg/jour. Lors de l'analyse histologique, on n'a pas observé, chez les rates traitées par ospémifène, d'épithélium stratifié kératinisé semblable à ce qui est associé à l'utilisation d'œstrogènes. La réponse à l'ospémifène est souvent limitée à une à trois couches, avec une mucification et une vacuolisation importantes. La vacuolisation semble être, jusqu'à un certain point, proportionnelle à la dose, devenant plus importante à des doses > 1 mg/kg/jour.

Chez les chiens et les singes *in vivo*, l'ospémifène n'a pas eu d'effet sur les paramètres à l'ECG, y compris sur les intervalles QT et QTc. Une étude approfondie de phase I sur l'intervalle QTc, utilisant la moxifloxacine comme témoin positif et l'ospémifène à la dose thérapeutique prévue de 60 mg ainsi qu'à une dose supra-thérapeutique de 240 mg, a été menée chez des hommes et des femmes en bonne santé. Aucun signe d'un quelconque effet de l'ospémifène sur la fréquence cardiaque, la conduction AV ou la dépolarisation cardiaque, mesurée par les durées des intervalles PR et QRS, n'a été observé.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l’ospémifène chez les femmes ménopausées avec un repas riche en gras/calories

	C_{max}	T_{max}	t_½ (h)	ASC₀-dernière concentration	ASC₀-inf
Dose unique moyenne	1198 ng/mL	2,5 h	24,2	7188 ng·h/mL	7521 ng·h/mL

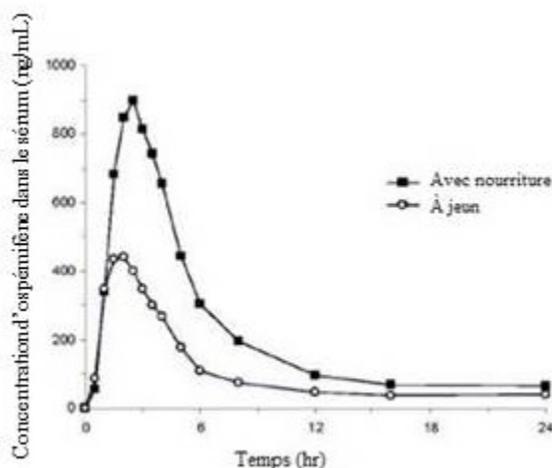
Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l’ospémifène chez les femmes ménopausées à jeun

	C_{max}	T_{max}	t_½ (h)	ASC₀-dernière concentration	ASC₀-inf
Dose unique moyenne	533 ng/mL	2,0 h	26,4	3781 ng·h/mL	4165 ng h/mL

Absorption

À la suite d’une administration unique par voie orale d’un comprimé de 60 mg d’ospémifène à des femmes ménopausées à jeun, les concentrations sériques médianes maximales ont été atteintes environ 2 heures (plage : 1 à 8 heures) après l’administration (voir figure 1). La C_{max} et l’ASC₀-inf moyennes de l’ospémifène étaient respectivement de 533 ng/mL et de 4165 ng·h/mL. À la suite d’une administration unique par voie orale d’un comprimé de 60 mg d’ospémifène à des femmes ménopausées avec un repas riche en gras/calories (860 kcal), la C_{max} a été atteinte environ 2,5 heures (plage : 1 à 6 heures) après l’administration. La C_{max} et l’ASC₀-inf moyennes de l’ospémifène étaient respectivement de 1198 ng/mL et de 7521 ng·h/mL. La biodisponibilité absolue de l’ospémifène n’a pas été évaluée. De 25 à 200 mg, les paramètres pharmacocinétiques de l’ospémifène sous forme de capsules sont moins que proportionnels à la dose. Après 12 semaines d’administration quotidienne, l’accumulation d’ospémifène en ce qui a trait à l’ASC₀-inf était environ de 2. L’état d’équilibre a été atteint après 9 jours d’administration de l’ospémifène.

Figure 1 – Profil de la concentration sérique moyenne de l’ospémifène à la suite d’une administration unique par voie orale d’un comprimé de 60 mg d’ospémifène à des femmes ménopausées, avec un repas (n = 28) ou à jeun (n = 91)



En général, la nourriture multipliait par environ 2 à 3 la biodisponibilité de l’ospémifène. Dans une comparaison entre plusieurs études, l’administration d’une dose unique d’un comprimé de 60 mg d’ospémifène à des femmes ménopausées avec un repas riche en gras/calories (860 kcal) multipliait par 2,3 et 1,7 respectivement la C_{max} et l’ ASC_{0-inf} par rapport à l’administration de la même dose à jeun. La demi-vie d’élimination et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) sont demeurés inchangés en présence de nourriture. Lors de deux études sur les effets de la nourriture menées chez des hommes en bonne santé utilisant différentes formulations d’ospémifène en comprimés, la C_{max} et l’ ASC_{0-inf} du médicament étaient respectivement multipliées par 2,3 et 1,8 lorsqu’il était administré avec un repas faible en gras/calories (300 kcal), et multipliées par 3,6 et 2,7 avec un repas riche en gras/calories (860 kcal) par rapport à une administration à jeun. L’ospémifène doit être pris avec de la nourriture (voir la section Posologie et administration).

Distribution

L’ospémifène se lie fortement aux protéines sériques (> 99 %). Le volume de distribution apparent est de 448 L.

Métabolisme

Des expériences *in vitro* avec des microsomes de foie humain ont indiqué que l’ospémifène est principalement métabolisé par le CYP3A4, le CYP2C9 et le CYP2C19. Son principal métabolite était le 4-hydroxyospémifène. La clairance corporelle totale apparente, en utilisant une approche de population, est de 9,16 L/h.

Élimination

La demi-vie terminale apparente de l’ospémifène chez les femmes ménopausées est d’environ 25 heures. À la suite d’une administration orale d’ospémifène à des femmes ménopausées, la dose a été excrétée à 75 % dans les selles et à 7 % dans l’urine. Moins de 0,2 % de la dose d’ospémifène a été excrétée dans l’urine sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique de l'ospémifène n'a pas été évaluée chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Aucune différence liée à l'âge (plage de 40 à 80 ans) n'a été observée en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'ospémifène.
- **Sexe** : Aucune différence entre les hommes et les femmes n'a été observée en ce qui a trait à la pharmacocinétique.
- **Grossesse et allaitement** : Les effets de l'ospémifène sur le développement embryofœtal ont été étudiés chez des rates (0,1; 1; ou 4 mg/kg/jour) et des lapines (3; 10; ou 30 mg/kg/jour) traitées du moment de l'implantation à celui de l'organogenèse. Une augmentation de l'incidence de résorptions totales est survenue chez les lapines à une dose de 30 mg/kg/jour (10 fois l'exposition humaine en fonction de la surface corporelle en mg/m²). Aucune malformation causée par le médicament n'a été observée, que ce soit chez les rats ou chez les lapins.

Les effets de l'ospémifène sur le développement avant et après la naissance ont été étudiés chez des rates gravides (0,01; 0,05, et 0,25 mg/kg/jour) traitées du moment de l'implantation à celui de la lactation. Les rates gravides ayant reçu 0,05 ou 0,25 mg/kg/jour d'ospémifène (0,8 % à 4 % de l'exposition humaine en fonction de la surface corporelle en mg/m²) ont présenté une gestation significativement plus difficile et plus longue, un plus grand nombre de pertes post-implantation et de ratons mort-nés ainsi qu'une plus grande incidence de pertes postnatales. L'administration d'ospémifène n'a pas entraîné d'effets indésirables chez la progéniture survivante des rates gravides, et ce, jusqu'à une exposition au médicament équivalente à 4 % de l'exposition humaine.

Lors d'une étude non clinique, l'ospémifène a été excrété dans le lait des rates à des concentrations supérieures à la concentration plasmatique maternelle (voir la section Mises en garde et précautions, Populations particulières).

- **Origine ethnique** : L'origine ethnique n'a pas eu d'effets pertinents sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de l'ospémifène.
- **Insuffisance hépatique** : L'ospémifène est principalement métabolisé par le foie. Chez des femmes ménopausées atteintes d'insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A), la C_{max} et l'ASC_{0-inf} de l'ospémifène à la suite d'une administration unique d'une dose de 60 mg avec un repas riche en gras/calories étaient respectivement inférieures de 21 % et de 9,1 % à celles de femmes ayant une fonction hépatique normale. Chez des femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée (classe Child-Pugh B), la C_{max} et l'ASC_{0-inf} de l'ospémifène à la suite d'une administration unique d'une dose de 60 mg avec un repas riche en gras/calories étaient respectivement supérieures de 1 % et de 29 % à celles de femmes ayant une fonction hépatique normale. L'effet de l'insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique de l'ospémifène n'a pas été évalué. Osphena ne doit pas être utilisé par des femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir les sections Posologie et administration et Mises en garde et précautions).
- **Insuffisance rénale** : Chez des femmes ménopausées atteintes d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), la C_{max} et l'ASC_{0-inf} de l'ospémifène à la suite d'une administration unique d'une dose 60 mg avec un repas riche en gras/calories étaient respectivement inférieure de 21 % et supérieure de 20 %. Il est improbable qu'une insuffisance rénale ait une influence sur

l'ospémifène puisque la clairance rénale du médicament sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure de celui-ci (moins de 0,2 % de la dose d'ospémifène est excrétée sous forme inchangée). Bien qu'une grande variabilité pharmacocinétique ait été observée, les résultats indiquent l'absence de différences importantes sur le plan clinique en ce qui a trait à la pharmacocinétique entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale grave et les sujets témoins ayant une fonction rénale normale (voir la section Posologie et administration).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune information à communiquer pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

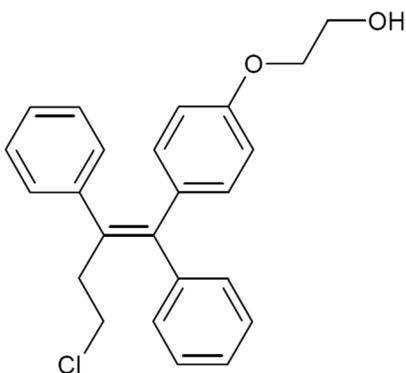
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ospémifène

Nom chimique : Ospémifène

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{23}ClO_2$, 378,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'ospémifène est une poudre cristalline blanche ou quasi-blanche. À température ambiante, l'ospémifène est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, l'acétate d'éthyle et le tétrahydrofurane, soluble dans l'éthanol, le propanol, le butanol, l'acétate de butyle, le toluène et l'acétonitrile, ainsi que très légèrement soluble dans l'isopropanol. Lorsque le solvant est en ébullition, l'ospémifène est insoluble dans l'eau et très soluble dans l'éthanol, l'isopropanol, le n-propanol, le butanol, l'acétate de butyle, le toluène et l'acétonitrile. La molécule peut prendre deux formes, qui sont des isomères géométriques. L'ospémifène est l'isomère Z, ce qui signifie que le cycle phényle substitué en position para et la chaîne latérale chloroalkyle sont de côtés opposés de la double liaison. Aucun polymorphisme n'a été révélé lors des études de diffraction des rayons X par la poudre.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patientes dans les essais cliniques de phase III chez des femmes ménopausées atteintes de dyspareunie et/ou de sécheresse modérées à graves

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
15-50310	Multicentrique, randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo	un comprimé de 30 mg ou de 60 mg d'ospémifène par voie orale une fois par jour ou un placebo identique par voie orale une fois par jour	30 mg : 282 60 mg : 276 Placebo : 268	59 (41-80)	Femmes ménopausées
15-50821	Multicentrique, randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo	un comprimé de 60 mg d'ospémifène par voie orale une fois par jour ou un placebo identique par voie orale une fois par jour	Ospémifène : 463 Placebo : 456	59 (40-79)	Femmes ménopausées
151710231	Randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo	60 mg d'ospémifène par voie orale une fois par jour ou un placebo identique par voie orale une fois par jour	Ospémifène : 313 Placebo : 314	60 (41-80)	Femmes ménopausées
15-50718	Multicentrique, randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo	un comprimé de 60 mg d'ospémifène par voie orale une fois par jour ou un placebo identique par voie orale une fois par jour	Ospémifène : 363 Placebo : 63	62 (49-79)	Femmes ménopausées avec un utérus intact

L'étude n° 15-50310 était une étude de 12 semaines, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo en groupes parallèles à laquelle ont été admises 826 femmes ménopausées généralement en bonne santé et âgées de 41 à 80 ans (59 ans en moyenne), dont le frottis vaginal présentait $\leq 5\%$ de cellules superficielles, le pH vaginal était $> 5,0$ et qui avaient désigné au moins un symptôme vaginal modéré à grave comme étant le plus gênant pour elles (sécheresse vaginale, douleur lors des rapports sexuels [dyspareunie] ou irritation/démangeaisons vaginales) au début de l'étude. Les groupes de traitement incluaient un groupe recevant 30 mg d'Osphena (n = 282), un recevant 60 mg d'Osphena (n = 276) et un dernier recevant un placebo (n = 268). On a évalué l'amélioration chez toutes les femmes d'après la variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 12 des variables co-principales de l'efficacité : le symptôme le plus gênant (SPG) d'atrophie vulvo-vaginale (défini comme le symptôme modéré à grave ayant été désigné individuellement par la patiente comme étant le plus gênant au début de l'étude), le pourcentage de cellules vaginales superficielles et parabasales dans un frottis vaginal et le pH vaginal. Après la fin de ces 12 semaines, les femmes ayant un utérus intact pouvaient être admises à une étude de prolongation à double insu de 40 semaines et celles n'ayant pas un utérus intact pouvaient participer à une étude de prolongation ouverte de 52 semaines.

L'étude n° 15-50821 était une étude de 12 semaines, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo en groupes parallèles à laquelle ont été admises 919 femmes ménopausées généralement en bonne santé et âgées de 40 à 79 ans (59 ans en moyenne), dont le frottis vaginal présentait $\leq 5\%$ de cellules superficielles et dont le pH vaginal était $> 5,0$ au début de l'étude, et qui avaient désigné soit une sécheresse vaginale modérée à grave (cohorte présentant une sécheresse), soit une dyspareunie modérée à grave (cohorte présentant une dyspareunie) comme étant le symptôme le plus gênant pour elles au début de l'étude. Les groupes de traitement incluaient un groupe recevant 60 mg d'Osphena (n = 463) et un recevant un placebo (n = 456). Les critères d'évaluation principaux et la conception de l'étude étaient semblables à ceux de l'étude n° 15-50310.

L'étude n° 151710231 était une étude de 12 semaines, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont été admises 631 femmes ménopausées généralement en bonne santé et âgées de 41 à 80 ans (âge moyen de 60 ans), dont le frottis vaginal présentait $\leq 5\%$ de cellules superficielles, le pH vaginal était $> 5,0$ et qui avaient désigné une sécheresse vaginale modérée à grave comme étant leur SPG de l'AVV au début de l'étude. Les groupes de traitement incluaient un groupe recevant 60 mg d'Osphena (n = 313) et un recevant un placebo (n = 314). On a procédé à une évaluation de toutes les femmes en ce qui a trait aux critères d'évaluation suivants : pourcentage de cellules parabasales et superficielles selon l'indice de maturation, pH vaginal et gravité de la sécheresse vaginale comme SPG.

L'étude n° 15-50718 était une étude d'innocuité à long terme de 52 semaines, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo à laquelle étaient inscrites 426 femmes ménopausées généralement en bonne santé, âgées de 49 à 79 ans (âge moyen de 62 ans) et ayant un utérus intact. Les groupes de traitement incluaient un groupe recevant 60 mg d'Osphena (n = 363) et un recevant un placebo (n = 63).

14.2 Résultats de l'étude

Étude n° 15-50310 :

L'étude 15-50310 était menée chez des femmes ménopausées répondant aux critères suivants d'AVV : Proportion de 5 % ou moins de cellules superficielles confirmée par l'indice de maturation dans le frottis vaginal, au moins un symptôme modéré ou grave d'AVV et un pH vaginal de plus de 5,0.

L'ospémifène a été jugé efficace dans le traitement de l'AVV dont le SPG est la sécheresse vaginale ou la dyspareunie pour la population en ITT. L'ospémifène à 60 mg/jour s'est montré supérieur au placebo en ce qui a trait aux quatre critères d'évaluation co-principaux, et ce, de façon statistiquement significative. L'ospémifène à 60 mg/jour a été plus efficace en ce qui a trait aux quatre critères d'évaluation co-principaux que l'ospémifène à 30 mg/jour.

Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative, du début de l'étude à la semaine 12, de la dyspareunie modérée à grave comme SPG, pour la population en intention de traiter modifiée (ITTm) ($p = 0,0012$) par rapport à la population recevant le placebo. Une augmentation statistiquement significative de la proportion de cellules superficielles et une diminution statistiquement significative correspondante de la proportion de cellules parabasales sur le frottis vaginal ont aussi été observées ($p < 0,0001$) pour la dyspareunie. La diminution du pH vaginal moyenne, du début de l'étude à la semaine 12, a aussi été statistiquement significative ($p < 0,0001$).

L'amélioration entre les groupes de traitement (ospémifène contre placebo) en ce qui a trait au pourcentage de cellules parabasales et de cellules superficielles ainsi qu'au pH vaginal a aussi été statistiquement significative, elle a été observée à la semaine 4 et était encore présente à la semaine 12.

Tableau 7 – Résultats de l'étude n° 15-50310 relatifs aux critères d'évaluation principaux pour le traitement de l'AVV avec la sécheresse vaginale et la dyspareunie comme SPG chez les femmes ménopausées : variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (population en intention de traiter [ITT])/dernière observation reportée (LOCF)

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour l'ospémifène à 60 mg	Valeur associée pour le placebo
1. Pourcentage de cellules parabasales selon l'indice de maturation du frottis vaginal (valeur p contre placebo) ^a	-30,1 % ($p < 0,001$)	3,98 %
2. Pourcentage de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal (valeur p contre placebo) ^b	10,8 % ($p < 0,001$)	2,18 %
3. pH vaginal (valeur p contre placebo) ^c	-1,01 % ($p < 0,001$)	-0,10 %
4. Gravité du SPG (valeur p contre placebo) :		
• Sécheresse vaginale comme SPG	-1,26 ($p < 0,05$)	-0,84
• Dyspareunie comme SPG	-1,19 ($p < 0,05$)	-0,89

^a Le critère objectif était de diminuer le nombre de cellules parabasales.

^b Le critère objectif était d'augmenter le nombre de cellules superficielles.

^c Le critère objectif était de diminuer le pH vaginal.

Étude n° 15-50821 :

L'étude 15-50821 était menée chez des femmes ménopausées répondant aux critères suivants : 5 % ou moins de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal, pH vaginal supérieur à 5,0 et sécheresse vaginale ou dyspareunie modérée à grave comme SPG autodéclaré.

Dans la cohorte présentant une dyspareunie (douleurs vaginales associées aux rapports sexuels comme SPG) (tableau 9), l'ospémifène à 60 mg par jour s'est montré supérieur au placebo dans la population en ITT en ce qui a trait aux quatre critères d'évaluation co-principaux, et ce, de façon statistiquement significative avec une valeur $p \leq 0,0001$.

Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative, du début de l'étude à la semaine 12, de la dyspareunie modérée à grave comme SPG pour la population en intention de traiter modifiée (ITTm) ($p < 0,0001$) par rapport à la population recevant le placebo. Une augmentation statistiquement significative de la proportion de cellules superficielles et une diminution statistiquement significative correspondante de la proportion de cellules parabasales sur le frottis vaginal ont aussi été observées ($p < 0,0001$) pour la dyspareunie. La diminution du pH vaginal moyenne, du début de l'étude à la semaine 12, a aussi été statistiquement significative ($p < 0,0001$).

L'amélioration entre le groupe de traitement par ospémifène à 60 mg et le groupe de traitement par placebo en ce qui a trait au pourcentage de cellules parabasales et de cellules superficielles sur le frottis vaginal ainsi qu'au pH vaginal a aussi été statistiquement significative, elle a été observée à la semaine 4 et était encore présente à la semaine 12.

Lors de l'analyse avec LOCF, dans la strate présentant une sécheresse (sécheresse vaginale comme SPG) (tableau 8), l'ospémifène à 60 mg par jour s'est montré supérieur au placebo dans la population en ITT, et ce, de façon statistiquement significative, en ce qui a trait à tous les critères d'évaluation co-principaux, à l'exception de la gravité de la sécheresse vaginale comme SPG, pour laquelle l'ospémifène se rapprochait de la signification statistique ($p = 0,0803$) dans la population en ITT et était supérieur de façon statistiquement significative au placebo dans la population per protocole (PP) ($p = 0,0143$). Lorsque l'analyse a été refaite à l'aide d'une analyse avec équations d'estimation généralisées (EEG) plutôt qu'avec LOCF, le rapport des cotes de la variation à la semaine 12 par rapport au début de la gravité de la sécheresse vaginale comme SPG était de 1,84 ($p = 0,0081$). Ainsi, les sujets du groupe de traitement par ospémifène avaient une probabilité significativement plus grande sur le plan statistique (1,84 fois) de présenter une diminution de la gravité de la sécheresse vaginale comme SPG à la semaine 12 par rapport aux sujets du groupe de traitement par placebo.

Tableau 8 – Résultats de l'étude n° 15-50821 relatifs aux critères d'évaluation principaux pour le traitement de l'AVV chez les femmes ménopausées (strate présentant une sécheresse) : variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (population en ITT)/LOCF

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour l'ospémifène à 60 mg	Valeur associée pour le placebo
1. Pourcentage de cellules parabasales selon l'indice de maturation du frottis vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^a Valeur <i>p</i> contre placebo	-31,7 ± 2,11 (<i>p</i> < 0,0001)	-3,9 ± 2,18
2. Pourcentage de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal (médian [min, max]) ^b Valeur <i>p</i> contre placebo	7,0 (-4, 65) (<i>p</i> < 0,0001)	0,0 (-11, 57)
3. pH vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^c Valeur <i>p</i> contre placebo	-0,95 ± 0,067 (<i>p</i> < 0,0001)	-0,25 ± 0,068
4. Gravité de la sécheresse vaginale comme symptôme le plus gênant (SPG) de l'AVV, n (%) :	<i>p</i> = 0,0803 ^d	
<ul style="list-style-type: none"> • -3 (grave à absente) • -2 (grave à légère ou modérée à absente) • -1 (grave à modérée, modérée à légère ou légère à absente) • 0 (aucun changement) • 1 (absente à légère, légère à modérée ou modérée à grave) 	<ul style="list-style-type: none"> 23 (14,4 %) 51 (31,9 %) 39 (24,4 %) 44 (27,5 %) 3 (1,9 %) 	<ul style="list-style-type: none"> 14 (9,1 %) 39 (25,3 %) 52 (33,8 %) 44 (28,6 %) 5 (3,2 %)

^a Le critère objectif était de diminuer le nombre de cellules parabasales.

^b Le critère objectif était d'augmenter le nombre de cellules superficielles.

^c Le critère objectif était de diminuer le pH vaginal.

^d Calculée avec l'analyse avec LOCF. Lorsque l'analyse a été refaite à l'aide d'une analyse avec EEG plutôt qu'avec LOCF, le rapport des cotes de la variation à la semaine 12 par rapport au début de la gravité de la sécheresse vaginale comme SPG était de 1,84 (*p* = 0,0081).

Tableau 9 – Résultats de l'étude n° 15-50821 relatifs aux critères d'évaluation principaux pour le traitement de l'AVV chez les femmes ménopausées (strate présentant une dyspareunie) : variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (population en ITT)/LOCF

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour l'ospémifène à 60 mg	Valeur associée pour le placebo
1. Pourcentage de cellules parabasales selon l'indice de maturation du frottis vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^a Valeur <i>p</i> contre placebo	-40,3 ± 1,56 (<i>p</i> < 0,0001)	-0,4 ± 1,57
2. Pourcentage de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal (médian [min, max]) ^b Valeur <i>p</i> contre placebo	7,0 (-6, 79) (<i>p</i> < 0,0001)	0,0 (-5, 85)
3. pH vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^c Valeur <i>p</i> contre placebo	-0,94 ± 0,050 (<i>p</i> < 0,0001)	-0,07 ± 0,050
4. Gravité de la dyspareunie comme symptôme le plus gênant (SPG) de l'AVV, n (%) :	<i>p</i> = 0,0001	
• -3 (grave à absente)	67 (22,1 %)	47 (15,6 %)
• -2 (grave à légère ou modérée à absente)	93 (30,7 %)	70 (23,2 %)
• -1 (grave à modérée, modérée à légère ou légère à absente)	82 (27,1 %)	76 (25,2 %)
• 0 (aucun changement)	55 (18,2 %)	102 (33,8 %)
• 1 (absente à légère, légère à modérée ou modérée à grave)	6 (2,0 %)	7 (2,3 %)

^a Le critère objectif était de diminuer le nombre de cellules parabasales.

^b Le critère objectif était d'augmenter le nombre de cellules superficielles.

^c Le critère objectif était de diminuer le pH vaginal.

Étude n° 1517I0231 :

L'étude 1517I0231 était menée chez des femmes ménopausées répondant aux critères suivants : 5 % ou moins de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal, pH vaginal > 5,0 et sécheresse vaginale modérée à grave comme SPG de l'AVV autodéclaré.

L'ospémifène s'est révélé efficace dans le traitement de l'AVV chez les sujets dont le SPG de l'AVV était la sécheresse vaginale. L'ospémifène à 60 mg/jour s'est montré supérieur au placebo en ce qui a trait à tous les critères d'évaluation principaux, et ce, de façon statistiquement significative pour la population en ITT. La sécheresse vaginale comme SPG s'était améliorée de façon statistiquement significative à la semaine 4, cette amélioration étant encore présente aux semaines 8 et 12. L'ospémifène a aussi été reconfirmé comme étant efficace dans le traitement de l'AVV accompagnée de symptômes de douleur vaginale modérée à grave associée aux rapports sexuels.

Tableau 10 – Résultats de l'étude n° 151710231 relatifs aux critères d'évaluation principaux pour le traitement de l'AVV chez les femmes ménopausées dont la sécheresse vaginale est le SPG : variation moyenne du début de l'étude à la semaine 12 (population en ITT)/équations d'estimation généralisées (EEG)

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour l'ospémifène à 60 mg ^a	Valeur associée pour le placebo
1. Pourcentage de cellules parabasales selon l'indice de maturation du frottis vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^b Valeur <i>p</i> contre placebo	-23,7 ± 1,4 (<i>p</i> < 0,0001)	-1,9 ± 1,4
2. Pourcentage de cellules superficielles selon l'indice de maturation du frottis vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^c Valeur <i>p</i> contre placebo	7,8 ± 0,7 (<i>p</i> < 0,0001)	0,6 ± 0,7
3. pH vaginal (moyenne des moindres carrés ± ES) ^d Valeur <i>p</i> contre placebo	-1,01 ± 0,04 (<i>p</i> < 0,0001)	-0,29 ± 0,04

4. Gravité de la sécheresse vaginale comme symptôme le plus gênant (SPG) de l'AVV, n (%) :	($p < 0,0001$)	
• -3 (grave à absente)	39 (14,1 %)	15 (5,3 %)
• -2 (grave à légère ou modérée à absente)	73 (26,4 %)	63 (22,4 %)
• -1 (grave à modérée, modérée à légère ou légère à absente)	94 (33,9 %)	94 (33,5 %)
• 0 (aucun changement)	70 (25,3 %)	99 (35,2 %)
• 1 (absente à légère, légère à modérée ou modérée à grave)	1 (0,4 %)	10 (3,6 %)

^a Modèle mixte à mesure répétées (MMRM) pour les variations des pourcentages de cellules parabasales et superficielles selon l'indice de maturation et du pH vaginal; modèle avec EEG pour les variations des pourcentages de la sécheresse vaginale comme SPG.

^b Le critère objectif était de diminuer le nombre de cellules parabasales.

^c Le critère objectif était d'augmenter le nombre de cellules superficielles.

^d Le critère objectif était de diminuer le pH vaginal.

Étude n° 15-50718 :

Les résultats de l'étude ont montré que la prise d'ospémifène à 60 mg une fois par jour était une solution efficace, sûre et bien tolérée pour atténuer les signes d'AVV chez les femmes ménopausées ayant un utérus intact. Les effets bénéfiques du traitement se sont maintenus pendant une période de traitement de 1 an.

Tableau 11 – Résultats de l'étude n° 15-50718 relatifs aux critères d'évaluation principaux pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale (AVV) chez les femmes ménopausées : variations moyennes du début de l'étude à la semaine 12 (population en ITT)/LOCF

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour l'ospémifène à 60 mg	Valeur associée pour le placebo
Pourcentage de cellules parabasales selon l'indice de maturation, médian (plage) ^a Valeur p contre placebo	-40 (-100 à 75) ($p < 0,0001$)	0 (-90 à 98)
Pourcentage de cellules superficielles selon l'indice de maturation, médian (plage) ^b Valeur p contre placebo	5 (-5 à 60) ($p < 0,0001$)	0 (-5 à 28)

pH vaginal, moyen (É.-T.) ^c	-1,21 (0,912)	-0,16 (0,945)
Valeur <i>p</i> contre placebo	(<i>p</i> < 0,0001)	

^a Le critère objectif était de diminuer le nombre de cellules parabasales.

^b Le critère objectif était d'augmenter le nombre de cellules superficielles.

^c Le critère objectif était de diminuer le pH vaginal.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d'une dose unique :

Trois (3) essais précliniques de toxicité portant sur une dose unique d'ospémifène ont été effectués chez le rat, le hamster et le porc miniature.

L'ospémifène a été bien toléré chez le rat et le hamster. Aucune mortalité/morbidité, ni aucun signe clinique anormal entraînés par le médicament n'ont été observés. La toxicité aiguë de l'ospémifène par voie orale était basse. Chez le rat et le hamster, la dose sans effet observé (DSEO) était de plus de 2000 mg/kg et 1000 mg/kg, respectivement.

Chez le porc miniature, l'ospémifène a été bien toléré jusqu'à des doses de 500 mg/kg/jour chez la femelle; aucune mortalité/morbidité ni aucun signe clinique anormal entraînés par le médicament n'ont été observés. Selon les valeurs d'ASC, l'exposition chez l'animal augmentait de façon proportionnelle à la dose de 15 à 50 mg/kg, mais de façon moins que proportionnelle à la dose au-delà de cette dose. La DSEO était de plus de 500 mg/kg.

Toxicité de doses multiples :

Deux (2) essais précliniques de toxicité portant sur des doses multiples d'ospémifène ont été effectués chez le rat ainsi que le singe et appuient l'autorisation de mise en marché.

Dans une étude de toxicité de 26 semaines menée chez des rates Sprague-Dawley, des doses quotidiennes de 3, 30 ou 300 mg/kg/jour ont été administrées par gavage. Aucun décès imprévu ni signe clinique de toxicité ne sont survenus. Une diminution du gain de poids corporel moyen a été observée chez tous les groupes recevant de l'ospémifène, avec des diminutions allant de 9 à 11 % par rapport aux rats témoins; celle-ci a été accompagnée d'une diminution de la consommation de nourriture tout au long de l'étude. Une augmentation minimale des poids hépatiques relatifs (6 à 10 %) a été détectée aux doses intermédiaires et élevées. Les effets principaux associés au traitement ont été observés dans l'appareil génital : les poids relatifs des utérus ont diminué dans tous les groupes traités et un amincissement de la paroi de l'utérus, dû à une atrophie du stroma de l'endomètre, a été observé de façon macroscopique chez tous les animaux, et ce, à toutes les doses. Une hypertrophie/hyperplasie épithéliale de l'endomètre a été notée chez tous les animaux traités. Les poids relatifs des ovaires avaient diminué à la dose la plus basse et avaient augmenté à la dose la plus élevée, avec une tendance à l'augmentation du nombre de kystes liée à la dose et considérée comme due à l'arrêt du cycle ovarien à la phase folliculaire. Chez 4 des 20 animaux recevant des doses élevées, une hyperplasie cystopapillaire des cellules de la granulosa au sein des follicules kystiques ressemblant à une néoplasie dans sa phase précoce a été observée. L'incidence de mucification dans le vagin a

augmenté proportionnellement à la dose (de 5 % à 95 %). Une hypertrophie canalaire a été observée dans les glandes mammaires de 4 des 20 animaux traités avec des doses intermédiaires et de 12 des 19 animaux traités avec des doses élevées. Dans l'hypophyse, la vacuolisation a augmenté proportionnellement à la dose chez les animaux traités. Une hypertrophie des cellules hépatiques a été observée chez les animaux ayant reçu des doses élevées et celle-ci est considérée comme une modification physiologique d'adaptation à l'augmentation de l'activité métabolique. Les changements au niveau des organes reproductifs sont cohérents avec l'activité semblable à celle d'un SERM de l'ospémifène et peuvent être attribués à des effets pharmacologiques exagérés. La dose sans effet observable (DSEO) a été de < 3 mg/kg/jour et la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de \geq 300 mg/kg/jour d'ospémifène (en ce qui a trait à l'innocuité chez les femmes ménopausées).

Dans une étude de toxicité de 39 semaines menée chez des guenons cynomolgus, l'ospémifène a été administré par gavage à des doses de 15, 50 ou 150 mg/kg/jour. Aucun décès imprévu ou signe clinique n'est survenu. Le gain de poids corporel et la consommation de nourriture sont considérés comme n'ayant pas été influencés par le traitement. L'administration de l'ospémifène par voie orale n'a pas causé de toxicité importante, et ce, peu importe la dose reçue. Les principales observations liées au médicament incluent des changements du poids des ovaires, des kystes ovariens visibles à l'œil nu lors des nécropsies et des changements histopathologiques des ovaires, de l'utérus, du vagin et des glandes mammaires chez les femelles traitées. Ces observations sont considérées comme des effets pharmacologiques exagérés de l'administration de multiples doses d'ospémifène. Les concentrations élevées d'estradiol sérique et les observations ovariennes portent à croire qu'un déséquilibre hormonal a été provoqué chez les guenons fertiles. Les variations des concentrations d'alanine aminotransférase (ALAT) liées au médicament ainsi que l'augmentation du stockage du glucogène hépatique chez tous les groupes traités peuvent aussi être liées à l'activité hépatique semblable à celle d'un SERM de l'ospémifène. Un taux élevé de gamma-GT observé seul n'a pas de cause claire puisqu'aucune toxicité hépatique n'a été observée lors des études histopathologiques. L'exposition des animaux à l'ospémifène a augmenté avec l'augmentation des doses, mais de façon moins que proportionnelle à la dose. L'exposition au métabolite actif était la même que celle au médicament mère aux deux doses les plus faibles, mais elle a augmenté à la dose la plus forte, ce qui était peut-être dû à une accélération du métabolisme. La DSEO était de < 15 mg/kg/jour et la DSENO, de \geq 150 mg/kg/jour.

Cancérogénicité :

Lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez des souris femelles, l'ospémifène a été administré par voie orale à des doses de 100, 400 ou 1500 mg/kg/jour d'ospémifène. Aucune évaluation de la cancérogénicité n'a été effectuée chez les souris mâles. On a observé des augmentations significatives de l'incidence d'adénomes des cellules sous-capsulaires des glandes surrénales à 4 et 5 fois l'exposition humaine selon l'ASC, et de tumeurs corticosurrénales, à 5 fois l'exposition humaine. Une augmentation de l'incidence de tumeurs du stroma gonadique, de tumeurs tubulostromales, de tumeurs de la granulosa et de lutéinomes dans les ovaires a aussi été observée. Ces observations sont survenues à des doses correspondant à 2 à 5 fois l'exposition humaine selon l'ASC et sont probablement liées aux effets œstrogéniques/anti-œstrogéniques de l'ospémifène chez les souris.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez les rats, l'ospémifène a été administré à des doses de 10, 50 ou 300 mg/kg/jour. Une augmentation significative du nombre de thymomes a été documentée chez les mâles et les femelles, et ce, pour tous les niveaux de dose d'ospémifène, soit entre 0,3 et 1,2 fois l'exposition humaine selon l'ASC. On a aussi enregistré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires dans le foie des femelles à tous les niveaux de dose d'ospémifène.

Génotoxicité :

L'ospémifène n'a montré aucun effet génotoxique *in vitro* dans le test d'Ames effectué au moyen de souches de *Salmonella typhimurium* ou sur le locus de la thymidine kinase de cellules L5178Y de lymphome murin, et ce, en l'absence ou la présence d'un système d'activation métabolique. Lors des tests *in vivo*, l'ospémifène n'a pas eu d'effets génotoxiques lors d'un test du micronoyau sur la moelle osseuse d'une souris standard ou lors de la détermination des adduits à l'ADN dans le foie de rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'effet de l'ospémifène sur la fertilité n'a pas été directement évalué. Chez les rates et les guenons, une diminution des poids ovariens et utérins, une diminution du nombre de corps jaunes ainsi qu'une augmentation de l'incidence de kystes ovariens, d'atrophie utérine et de cycles perturbés ont été observées lorsque de multiples doses quotidiennes ont été administrées par voie orale. Chez les rats mâles, une atrophie de la prostate et des vésicules séminales a été notée. Les effets sur les organes reproducteurs observés chez les animaux concordent avec l'action de l'ospémifène sur les récepteurs aux œstrogènes et son potentiel d'altération de la fertilité.

Les études sur les effets de l'ospémifène sur le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet tératogène. Dans l'étude sur la reproduction menée sur deux générations de rats Han Wistar, l'ospémifène n'a induit aucun effet dans la génération F1, même à la dose la plus élevée testée (0,25 mg/kg/jour). Cependant, les études de détermination de la dose ont révélé que des doses d'ospémifène de 1 mg/kg/jour ou plus causent une importante altération du gain de poids corporel maternel, le décès des mères à l'accouchement ainsi qu'une augmentation de l'incidence de pertes post-implantation et de décès des ratons. Cette toxicité liée à la reproduction peut en partie être expliquée par l'importante diminution de la prise de poids corporel, mais il est probable que les propriétés hormonales de l'ospémifène soient impliquées dans l'incapacité des rates à accoucher normalement.

L'ospémifène a été détecté dans le lait de 2 animaux sur 3 dans le groupe recevant 0,05 mg/kg/jour (6,2 ou 7,7 ng/mL; 7,0 en moyenne) et de 3 animaux sur 3 dans le groupe recevant 0,25 mg/kg/jour (15,1 à 37,2 ng/mL; 24,0 en moyenne). Comparée à la concentration plasmatique d'ospémifène humaine moyenne aux doses cliniques à l'état d'équilibre, soit 654 ng/mL, l'exposition chez les rates était faible.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OSPHERA**®

Comprimés d'ospémifène

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Osphena** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Osphena** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Cancer de l'endomètre (cancer de la paroi de l'utérus) :** Osphena est un médicament qui active ou bloque les récepteurs aux œstrogènes. Osphena active les récepteurs aux œstrogènes dans la paroi de l'utérus (endomètre). Le risque de cancer de l'endomètre est augmenté chez une femme qui a un utérus et qui utilise des œstrogènes seuls sans progestérone. Votre professionnel de la santé vous fera subir un examen pour exclure un cancer si vous avez des saignements vaginaux persistants ou récurrents inexplicables.
- **Problèmes du système circulatoire :** La prise d'Osphena peut augmenter le risque de survenue des manifestations suivantes :
 - accident vasculaire cérébral (AVC) thromboembolique (artère bloquée par un caillot de sang);
 - AVC hémorragique (vaisseau sanguin déchiré causant un saignement dans le cerveau);
 - thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans les veines profondes d'une jambe ou d'un bras).

Pourquoi utilise-t-on Osphena?

Osphena est utilisé chez les femmes ménopausées (après la ménopause) pour traiter certains symptômes du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). Le SGUM est causé par une baisse des taux d'œstrogène, l'hormone féminine, dans le corps. Osphena est utilisé pour traiter des symptômes modérés ou graves tels que :

- douleur pendant les rapports sexuels due à des changements dans le vagin ou la zone autour du vagin;
- sécheresse due à des changements dans le vagin ou la zone autour du vagin.

Comment Osphena agit-il?

Lorsque les taux de l'hormone féminine œstrogène sont bas, les parois du vagin peuvent devenir plus minces. Osphena n'est pas un œstrogène, mais on croit qu'il produit les mêmes effets qu'un œstrogène dans le vagin. Il agit en augmentant l'épaisseur des parois du vagin. Il rétablit aussi le pH vaginal.

Quels sont les ingrédients d'Osphena?

Ingrédients médicinal : ospémifène.

Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, triacétine.

Osphena se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés de 60 mg

N'utilisez pas Osphena dans les cas suivants :

- Vous présentez des saignements vaginaux inexpliqués.
- Vous êtes actuellement atteinte, ou avez déjà été atteinte de certains types de cancers qui sont sensibles aux œstrogènes. Si vous êtes atteinte ou avez déjà été atteinte d'un cancer, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devriez ou non prendre Osphena.
- Vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin dans une veine (thrombose). Un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde) ou les poumons (embolie pulmonaire) sont d'autres d'exemples.
- Vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin dans une artère. Les exemples comprennent un AVC ou une crise cardiaque.
- Vous avez des problèmes de foie graves.
- Vous êtes allergique ou avez déjà eu des réactions allergiques graves à l'ospémifène ou à tout autre ingrédient d'Osphena. Les symptômes comprennent une enflure, de l'urticaire, une éruption cutanée et des lésions rouges accompagnées de démangeaisons. En cas de doute, parlez à votre médecin avant de prendre Osphena.
- Vous êtes enceinte ou pourriez devenir enceinte. **Osphena** n'est pas destiné aux femmes enceintes. Osphena pourrait être nocif pour un bébé à naître. Si vous croyez que vous pourriez être enceinte, vous devez passer un test de grossesse et en connaître le résultat. Ne prenez pas Osphena si le test est positif et consultez votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Osphena, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer de la paroi de l'utérus (endomètre);
- si vous êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer du sein;
- si vous courez un risque d'avoir un problème de circulation sanguine (hypertension, diabète, tabagisme, taux élevés de cholestérol, obésité);
- si vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins;
- si vous avez déjà souffert d'une crise cardiaque ou d'une autre affection cardiaque. La prise d'Osphena peut augmenter votre risque de crise cardiaque;
- si vous avez des problèmes de foie graves;
- si vous devez subir une opération ou allez être alitée;
- si vous présentez des saignements vaginaux anormaux;
- si vous croyez être enceinte ou pourriez tomber enceinte. Osphena peut être nocif pour un bébé à naître;

- si vous allaitez. On ne sait pas si Ospheña peut être excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous prenez Ospheña.

Autres mises en garde

Le traitement par Ospheña pourrait augmenter votre risque de présenter certains effets secondaires, dont les suivants :

- Cancer de l'endomètre. Ospheña est un médicament qui agit comme un œstrogène dans la paroi de l'utérus (endomètre) et pourrait vous exposer à un risque accru de cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre). Des cas de cancer de l'endomètre ont été signalés chez des femmes recevant un traitement prolongé par des œstrogènes. Ce risque peut persister pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt de l'œstrogénothérapie. Votre médecin surveillera votre état pendant votre traitement. Consultez votre médecin si vous avez des saignements vaginaux anormaux.
- AVC. Votre médecin mettra fin immédiatement à votre traitement par Ospheña si vous subissez un AVC.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Ospheña :

- les antifongiques (médicaments utilisés pour traiter les infections à champignons, comme le fluconazole et le kétoconazole);
- les antibiotiques comme la rifampine;
- les inhibiteurs des pompes à protons (médicaments utilisés pour soulager les brûlements ou les ulcères d'estomac, comme l'oméprazole);
- les œstrogènes;
- l'hormonothérapie substitutive (HTS) ou les agonistes / antagonistes des œstrogènes (médicaments ayant un effet semblable aux œstrogènes, comme le tamoxifène et le bazédoxifène);
- les médicaments utilisés pour réduire la formation de caillots (warfarine);
- les médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose (raloxifène).

Comment Ospheña s'administre-t-il?

- Prenez Ospheña exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Consultez régulièrement votre professionnel de la santé (tous les 3 à 6 mois). Votre professionnel de la santé décidera si vous avez encore besoin d'un traitement par Ospheña.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé de 60 mg une fois par jour avec de la nourriture. Prenez le comprimé d'Ospheña par la bouche.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris une trop grande quantité d'Osphena, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous y pensez. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose omise et prenez la prochaine dose prévue. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Osphena?

Lorsque vous prenez Osphena, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'Osphena sont les suivants :

- acné, peau rouge qui démange;
- diarrhée;
- pilosité excessive sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes;
- sensation de chaleur (bouffées de chaleur);
- maux de tête;
- transpiration accrue/excessive;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- spasmes musculaires, comme des crampes dans les jambes;
- nausées;
- enflure des jambes et des mains;
- douleur à l'estomac;
- besoin pressant de bouger les jambes;
- pertes vaginales.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Masse mammaire (bosse au sein) douleur, sensibilité dans les seins.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction d'hypersensibilité : rash, démangeaisons ainsi que de la difficulté à respirer, avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge.			✓
Dépression : humeur triste persistante.		✓	
Infection des voies urinaires (infection dans l'appareil urinaire, y compris les reins, l'uretère, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble.		✓	
Essoufflement			✓
Infection vaginale (infection fongique, à levures ou bactérienne de la vulve ou du vagin) : pertes vaginales, rougeurs vaginales, enflure vaginale, sensation de brûlure vaginale et inconfort au niveau du vagin.		✓	
Kyste ovarien : douleur pelvienne, ballonnement / enflure abdominale, besoin fréquent d'uriner, défécation (évacuation des selles) douloureuse, saignements vaginaux.		✓	
Hémorragie vulvo-vaginale (saignements vaginaux) : saignements vaginaux inexplicables.		✓	
RARE			
Thrombose veineuse profonde : enflure du pied, de la cheville ou de la jambe, généralement d'un seul côté; crampes douloureuses dans la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
jambe affectée commençant habituellement dans le mollet; douleur intense et inexpliquée dans le pied et la cheville; une région de peau plus chaude au touché que la peau l'entourant; la peau recouvrant la région affectée qui devient pâle, rougeâtre ou bleuâtre.			
TRÈS RARE			
Infarctus du myocarde, aussi appelé crise cardiaque : pression, sensation de serrement, douleur ou sensation de pincement dans la poitrine ou les bras et qui peut s'étendre dans le cou, la mâchoire ou le dos, nausées, brûlements d'estomac ou douleurs abdominales, essoufflements, sensation d'avoir la tête qui tourne ou étourdissements soudains.			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : essoufflements soudains ou douleur soudaine à la poitrine qui peut être plus intense pendant la respiration ou en cas de toux, toux sanglante.			✓
Accident ischémique transitoire (AIT) / accident vasculaire cérébral, aussi appelé AVC : mal de tête soudain et intense, engourdissement / faiblesse / paralysie d'apparition soudaine, difficulté soudaine à marcher, à parler ou à comprendre, difficulté soudaine à voir/vision trouble dans un œil ou dans les deux yeux, perte d'équilibre / manque de coordination.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Trouble de la vue : perte soudaine de la vision, partielle ou complète.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entreposer Osphena à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

Pour en savoir plus sur Osphena :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<https://www.duchesnay.com/fr>), ou peut être obtenu en composant le 1-888-666-0611.

Le présent feuillet a été rédigé par Duchesnay Inc.

Dernière révision : 15 juillet 2021