

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MYFEMBREE**^{MD}

Comprimés de rélugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone
Comprimés pour administration orale dosés à 40 mg/1 mg/0,5 mg

Antagoniste des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH), estrogène, progestatif

Sumitomo Pharma Switzerland GmbH
Aeschengraben 27
4051 Bâle
Suisse

Date d'autorisation initiale :

13 octobre 2023

Importateur et distributeur :
Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Numéro de contrôle de la présentation : 268111

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
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.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	21

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1	Mode d'action.....	23
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	30
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude déterminante.....	30
14.2	Résultats de l'étude déterminante	33
14.3	Réurrence des ménorragies après l'arrêt du traitement par MYFEMBREE...	40
15	MICROBIOLOGIE.....	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	40
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES		44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYFEMBREE (comprimés de rélugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone) est indiqué chez les femmes non ménopausées pour la prise en charge des ménorragies associées aux fibromes utérins et pour la prise en charge des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : MYFEMBREE n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'a pas été évalué chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

MYFEMBREE est contre-indiqué chez les patientes qui :

- ont un trouble thromboembolique veineux (p. ex., thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ou des antécédents d'un tel trouble ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- ont une maladie thromboembolique artérielle (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, coronaropathie, cardiopathie ischémique) ou des antécédents de ce type de maladie;
- ont une hypercoagulopathie héréditaire ou acquise;
- sont atteintes d'hypertension non maîtrisée;
- ont des céphalées accompagnées de symptômes neurologiques en foyer ou des migraines avec aura (si elles ont plus de 35 ans);
- fument, si elles ont plus de 35 ans;
- sont enceintes, que l'on soupçonne d'être enceintes ou qui allaitent ([voir 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#));
- prennent des contraceptifs hormonaux;
- ont une ostéoporose avérée;
- ont un cancer du sein ou de l'endomètre hormonosensible avéré ou soupçonné, présentent des antécédents de telles tumeurs, ou qui courent un risque accru de développer un cancer hormonosensible ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- ont une tumeur du foie (bénigne ou maligne) ou des antécédents d'une telle tumeur, un dysfonctionnement hépatique ou une maladie hépatique ou des antécédents de telles affections, tant et aussi longtemps que les résultats des évaluations de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- ont des saignements génitaux d'origine inconnue;

- ont subi une perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique;
- sont atteintes d'hyperplasie endométriale;
- 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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Les produits associant des estrogènes et des progestatifs, y compris MYFEMBREE, augmentent le risque de troubles thrombotiques ou thromboemboliques – dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde – surtout chez les femmes qui sont particulièrement exposées à de telles manifestations (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- MYFEMBREE est contre-indiqué chez les patientes qui ont un trouble thrombotique ou thromboembolique ou des antécédents d'un tel trouble, et chez celles qui courent un risque accru de telles manifestations, y compris les femmes de plus de 35 ans qui fument et celles qui sont atteintes d'hypertension non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut écarter toute possibilité de grossesse et interrompre la prise de contraceptifs hormonaux avant l'instauration d'un traitement par MYFEMBREE (voir [7.1 Populations particulières, 7.1.1. Femmes enceintes](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Limites d'utilisation : L'emploi de MYFEMBREE ne doit pas dépasser 24 mois en raison du risque de perte osseuse persistante possiblement irréversible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Utilisation concomitante d'autres médicaments : Éviter l'emploi concomitant de MYFEMBREE et d'inhibiteurs oraux de la P-gp. Si une utilisation concomitante est inévitable, MYFEMBREE doit être pris en premier; il faut laisser s'écouler au moins 6 heures entre les doses des deux médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Il faut prendre un comprimé de MYFEMBREE 1 fois par jour par voie orale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Il est recommandé de commencer l'administration de MYFEMBREE le plus tôt possible après le début des menstruations, plus précisément, 5 jours au plus tard après celui-ci. Il se peut que la patiente ait des saignements irréguliers et/ou abondants si elle commence à prendre MYFEMBREE à un autre moment de son cycle menstruel.

Modification de la dose chez l'enfant (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

Modification de la dose chez les personnes âgées

MYFEMBREE n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'a pas été évalué chez les femmes âgées de plus de 65 ans (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

MYFEMBREE doit être pris à peu près à la même heure tous les jours, avec ou sans aliments, et avec un peu de liquide au besoin (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose omise

Si la patiente oublie de prendre une dose, elle devra se rattraper le plus tôt possible le jour même, puis prendre la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Une surdose d'estrogène et de progestatif peut provoquer des nausées, des vomissements, une sensibilité des seins, des douleurs abdominales, une somnolence, de la fatigue et des saignements de retrait.

Des soins de soutien sont recommandés en cas de surdose. On ignore quelle quantité de rélugolix, d'estradiol ou de noréthindrone peut être éliminée par hémodialyse.

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 40 mg de rélugolix / 1 mg d'estradiol / 0,5 mg d'acétate de noréthindrone	Hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose de type 2910 (E464), oxyde de fer jaune (E172), lactose monohydraté, mannitol (E421), stéarate de magnésium (E572), glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane (E171) et triacétine (E1518)

MYFEMBREE est offert en flacons de polyéthylène haute densité renfermant 28 ou 7 comprimés et un dessicatif.

Comprimés : Chaque comprimé MYFEMBREE renferme une association médicamenteuse à dose fixe de

rélugolix à 40 mg, d'estradiol (E2) à 1 mg et d'acétate de noréthindrone (ANET) à 0,5 mg. Les comprimés MYFEMBREE sont jaune pâle ou jaune, ronds et pelliculés, et « MVT » y est gravé d'un côté et « 415 » de l'autre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MYFEMBREE ne doit être prescrit qu'au terme d'une démarche diagnostique rigoureuse. Il faut effectuer un examen médical / une consultation médicale avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par MYFEMBREE, notamment reconstituer l'anamnèse en détail (y compris les antécédents familiaux). De plus, il faut mesurer la tension artérielle de la patiente et effectuer un examen physique en tenant compte des contre-indications ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et des mises en garde ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des bilans réguliers s'imposent pendant le traitement, conformément aux pratiques cliniques standard ayant cours. Aviser la patiente qu'elle devra utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant l'administration ou la reprise du traitement par MYFEMBREE (*voir la sous-section Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes plus bas*).

Alopécie

Envisager l'interruption du traitement par MYFEMBREE si la perte de cheveux devient inquiétante ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Au cours d'essais comparatifs avec placebo de phase III menés auprès de femmes aux prises avec des ménorragies associées à des fibromes utérins, les cas d'alopécie, de perte de cheveux et d'éclaircissement des cheveux légers ou modérés ont été plus nombreux sous MYFEMBREE que sous placebo. Lors de l'étude de prolongation, l'une des femmes du groupe MYFEMBREE a abandonné le traitement en raison d'une alopécie. La majorité des femmes ayant signalé une perte de cheveux ont achevé l'étude alors que cet effet persistait. On ignore si la perte de cheveux est réversible.

Au cours d'essais comparatifs avec placebo de phase III menés auprès de femmes en proie à des douleurs associées à l'endométriose, les cas d'alopécie, de perte de cheveux et d'éclaircissement des cheveux n'ont pas été plus nombreux dans les groupes MYFEMBREE que dans les groupes placebo. Toutefois, l'alopécie a été un motif d'abandon du traitement chez 3 femmes du groupe MYFEMBREE dans l'étude de prolongation sur l'endométriose.

Métabolisme des glucides et des lipides

MYFEMBREE peut réduire la tolérance au glucose et ainsi faire augmenter la glycémie. Il pourrait être nécessaire de mesurer la glycémie plus fréquemment chez les femmes ayant un prédiabète ou un diabète.

L'utilisation de MYFEMBREE est associée à une hausse des taux de cholestérol total et de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL; [voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller la lipémie et songer à interrompre l'emploi de MYFEMBREE en cas d'aggravation de l'hypercholestérolémie ou de l'hypertriglycéridémie. Chez les femmes qui présentent d'emblée une hypertriglycéridémie, le traitement estrogénique peut faire grimper les taux de triglycérides au point d'entraîner une pancréatite.

Cancérogenèse

MYFEMBREE est contre-indiqué chez les femmes qui présentent ou ont déjà présenté une tumeur maligne hormonosensible (p. ex., cancer du sein ou de l'endomètre), ou qui courent un risque accru de telles tumeurs (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une tumeur maligne hormonosensible est diagnostiquée, il faut cesser l'emploi de MYFEMBREE.

L'exécution des mesures de surveillance conformes aux normes de soins, comme l'examen des seins et la mammographie, est recommandée. On a signalé que l'estrogénothérapie simple et l'association estroprogestative entraînaient une augmentation du nombre de mammographies anormales commandant une analyse plus approfondie.

Appareil cardiovasculaire

Troubles thromboemboliques et manifestations vasculaires

MYFEMBREE est contre-indiqué chez les femmes qui ont des troubles thrombotiques ou thromboemboliques ou des antécédents de tels troubles, ou qui sont exposées à un risque de tels troubles (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il faut mettre fin au traitement par MYFEMBREE immédiatement en cas de manifestation thrombotique, cardiovasculaire ou cérébrovasculaire artérielle ou veineuse avérée ou soupçonnée. Dans la mesure du possible, il faut interrompre l'administration de MYFEMBREE au moins 4 à 6 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Il faut interrompre l'administration de MYFEMBREE immédiatement si on observe une perte soudaine et inexplicable de la vue, qu'elle soit partielle ou complète, ou un déclenchement soudain de proptose, de diplopie, d'œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes et vérifier s'il y a présence de thrombose veineuse rétinienne, car de tels troubles ont été signalés chez des patientes recevant des estrogènes et des progestatifs.

Les associations estroprogestatives, y compris la combinaison d'estradiol et d'acétate de noréthindrone contenue dans MYFEMBREE, augmentent le risque de troubles thrombotiques ou thromboemboliques dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde, surtout chez les femmes qui sont particulièrement exposées à de telles manifestations.

Le risque de complications thromboemboliques veineuses associé aux produits renfermant un estrogène et un progestatif peut augmenter considérablement chez une femme qui présente des facteurs de risque additionnels, en particulier s'ils sont nombreux. Les facteurs de risque de manifestations thrombotiques/thromboemboliques bien établis, à savoir l'âge (> 35 ans), le tabagisme, l'obésité, l'hypertension, les antécédents personnels ou familiaux, et d'autres problèmes médicaux associés à des manifestations indésirables vasculaires (p. ex., diabète, lupus érythémateux disséminé, valvulopathie et fibrillation auriculaire, dyslipidémie), doivent être pris en charge de manière appropriée.

Deux manifestations thromboemboliques (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) se sont produites chez une femme qui avait reçu MYFEMBREE pendant 38 jours pour le traitement de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose.

Appareil génito-urinaire

Prolapsus ou expulsion d'un fibrome utérin

Il faut informer les femmes dont on sait qu'elles sont porteuses d'un fibrome utérin sous-muqueux ou que l'on soupçonne de l'être du risque de prolapsus ou d'expulsion de celui-ci et leur demander de communiquer avec leur médecin en cas de saignements abondants et/ou de crampes intenses pendant le traitement par MYFEMBREE. Lors des essais comparatifs avec placebo de phase III portant sur le traitement des fibromes utérins, des cas de prolapsus et d'expulsion de fibromes utérins ont été signalés chez des femmes traitées par MYFEMBREE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Maladie hépatique

L'emploi de MYFEMBREE est contre-indiqué chez les femmes qui ont une tumeur bénigne ou maligne du foie ou une maladie hépatique, du moins tant que les résultats des évaluations de la fonction hépatique ne seront pas redevenus normaux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Cesser le traitement par MYFEMBREE et obtenir des soins médicaux en présence de signes de lésion hépatique, comme l'apparition d'un ictère ou d'une douleur dans le quadrant droit supérieur de l'abdomen.

Dans les essais cliniques, une élévation passagère et asymptomatique du taux sérique d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) au moins 3 fois supérieure à la limite supérieure des valeurs de référence a été observée chez < 1 % des participantes qui ont reçu MYFEMBREE. Une interruption du traitement par MYFEMBREE peut s'imposer en cas d'anomalies aiguës des résultats des évaluations de la fonction hépatique jusqu'à ce que ces résultats soient redevenus normaux et que tout lien de causalité avec MYFEMBREE ait été exclu.

Maladie de la vésicule biliaire

L'utilisation d'estrogènes et de progestatifs, dont MYFEMBREE, a été associée à l'apparition ou à l'aggravation de cas de maladie de la vésicule biliaire, de cholélithiase et de cholécystite. Cesser le traitement par MYFEMBREE en présence de signes ou de symptômes d'ictère ou de maladie de la vésicule biliaire. Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère cholestatique lié à l'utilisation d'estrogènes ou à une grossesse, soupeser les bienfaits et les risques avant de poursuivre le traitement.

Hypertension

MYFEMBREE est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'hypertension non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez celles dont l'hypertension est maîtrisée, poursuivre la surveillance de la tension artérielle et en cas de hausse marquée, cesser le traitement par MYFEMBREE.

Lors de l'une des deux études cliniques de phase III sur le traitement des fibromes utérins, les cas d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension ont été plus fréquents sous MYFEMBREE que sous placebo (7,0 % vs 0,8 %).

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'utilisation d'estrogènes et de progestatifs peut influencer sur les résultats de certaines épreuves de

laboratoire, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale; le taux plasmatique de protéines (transporteurs) telles que la globuline se liant aux corticostéroïdes (transcortine) et les fractions lipidiques/lipoprotéiques; les paramètres du métabolisme des glucides; et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

Appareil locomoteur

Perte osseuse

MYFEMBREE est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'ostéoporose (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut soupeser les bienfaits et les risques du traitement par MYFEMBREE chez les patientes qui ont des antécédents de fractures attribuables à un léger traumatisme ou qui présentent des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, tels que la prise de médicaments susceptibles de réduire la densité minérale osseuse (DMO) (p. ex., anticonvulsivants, corticothérapie à action générale ou traitement de fond par des corticostéroïdes en inhalation, ou prise prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons). MYFEMBREE peut entraîner une diminution de la DMO chez certaines patientes. Chez certaines femmes dont la DMO était normale au début du traitement par MYFEMBREE, une perte osseuse allant de > 3 à 8 % a été signalée. La perte osseuse peut être plus marquée lors d'un traitement prolongé, et pourrait ne pas être entièrement réversible une fois celui-ci interrompu. On ignore la portée des diminutions de la DMO sur la santé osseuse à long terme et le risque fracturaire chez la femme non ménopausée.

Il est recommandé de mesurer la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) avant d'amorcer le traitement. Chez les femmes aux prises avec des ménorragies associées à des fibromes utérins, il est recommandé de procéder à des DEXA ponctuelles pendant le traitement par MYFEMBREE. Chez les femmes aux prises avec des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose, il est recommandé de procéder à des DEXA annuelles pendant le traitement par MYFEMBREE. Il faut envisager l'arrêt du traitement si les risques associés à la perte osseuse l'emportent sur les éventuels bienfaits de MYFEMBREE.

Bien que l'effet de la prise de suppléments de calcium et de vitamine D n'ait pas été étudié, elle pourrait être bénéfique dans les cas où l'apport alimentaire est insuffisant.

Fonctions mentale et psychique

Dépression

Les antagonistes des récepteurs de la gonadolibérine (GnRH), dont MYFEMBREE, ont été associés à l'apparition de troubles de l'humeur (y compris dépression) et d'idées suicidaires.

Au cours des essais cliniques déterminants menés auprès de femmes en proie à des ménorragies dues à des fibromes utérins, les femmes sous MYFEMBREE ont été plus nombreuses que celles sous placebo à signaler une dépression (incluant dépression, sautes d'humeur et humeur dépressive – 2,4 % vs 0,8 %), de l'irritabilité (2,4 % vs 0 %) et de l'anxiété (1,2 % vs 0,8 %).

Au cours des essais cliniques déterminants menés auprès de femmes en proie à des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose, les femmes sous MYFEMBREE ont été plus nombreuses que celles sous placebo à signaler des troubles de l'humeur (y compris la dépression) (9,1 % vs 7,2 %). De plus, des cas d'idées suicidaires ont été signalés chez des femmes traitées par MYFEMBREE. Toutes les femmes qui ont signalé des idées suicidaires présentaient des antécédents de dépression et/ou d'anxiété.

Il faut évaluer les patientes ayant des antécédents d'idées suicidaires, de dépression et de troubles de l'humeur avant d'amorcer le traitement. Il faut surveiller les patientes afin de détecter tout changement d'humeur ou symptôme dépressif, peu après l'instauration du traitement notamment, afin de déterminer si les risques de la poursuite du traitement l'emportent sur les bienfaits. En cas d'apparition d'une dépression, d'anxiété ou d'autres changements de l'humeur, ou d'exacerbation de tels troubles, il faut adresser la patiente à un professionnel de la santé mentale. Il faut demander aux patientes de consulter leur médecin sur-le-champ si elles ont des idées ou des comportements suicidaires et, le cas échéant, réévaluer les bienfaits et les risques de poursuivre le traitement par MYFEMBREE.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

MYFEMBREE inhibe l'ovulation et peut provoquer une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations reprendront rapidement après l'arrêt du traitement.

Changements dans les caractéristiques des menstruations et diminution de la capacité à déceler une grossesse

Les femmes qui prennent MYFEMBREE ont souvent une aménorrhée ou une diminution de l'abondance, de l'intensité ou de la durée des menstruations, autant de modifications qui sont susceptibles de réduire la capacité à déceler une grossesse rapidement. Effectuer un test de grossesse en cas de suspicion de grossesse et cesser le traitement par MYFEMBREE en cas de confirmation d'une grossesse.

Contraception

Il faut aviser les femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace pendant le traitement par MYFEMBREE et pendant la semaine suivant la fin de celui-ci. La prise de contraceptifs hormonaux doit être évitée pendant le traitement par MYFEMBREE. En effet, l'utilisation de contraceptifs contenant des estrogènes peut accroître le risque d'effets indésirables liés à l'exposition à ces hormones, et on s'attend qu'elle réduise l'efficacité de MYFEMBREE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de MYFEMBREE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant d'amorcer le traitement par MYFEMBREE, et cesser le traitement en cas de grossesse.

Il y a peu de données sur l'utilisation du rélugolix chez la femme enceinte. Compte tenu des résultats d'études menées chez l'animal et du mode d'action du médicament, il existe un risque de fausse-couche si MYFEMBREE est pris durant la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il faut tenir compte du risque accru de TEV pendant le postpartum lors de la reprise du traitement par MYFEMBREE.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les résultats des études non cliniques indiquent que le rélugolix est excrété dans le lait de rates en lactation. On ne dispose d'aucune donnée sur la présence du rélugolix ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ou sur ses effets sur le nourrisson allaité. Une quantité détectable d'estrogène et de progestatif a été retrouvée dans le lait maternel de femmes qui suivaient un traitement associant un estrogène à un progestatif. On ne peut écarter la possibilité d'effets quelconques sur les nouveau-nés/nourrissons allaités.

L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par MYFEMBREE (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et pendant les 2 semaines qui suivent l'arrêt de ce traitement.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'y a pas lieu d'utiliser MYFEMBREE chez les personnes âgées suivant cette indication.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables d'importance clinique suivants pourraient être associés au traitement par MYFEMBREE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Troubles thromboemboliques et manifestations vasculaires
- Perte osseuse
- Idées suicidaires et troubles de l'humeur (y compris dépression)
- Insuffisance hépatique et hausse des taux de transaminases
- Troubles de la vésicule biliaire
- Tension artérielle élevée
- Changement dans les caractéristiques des menstruations (y compris métrorragies)
- Prolapsus ou expulsion d'un fibrome utérin
- Alopécie
- Effets sur le métabolisme des glucides et des lipides
- Réactions d'hypersensibilité

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.

Ménorragies associées aux léiomyomes utérins

L'innocuité de MYFEMBREE a été évaluée lors de deux essais comparatifs avec placebo (études L1 et L2) menés chez des femmes aux prises avec des ménorragies associées à des fibromes utérins. Ont été exclues des études de phase III les femmes atteintes d'ostéoporose ou d'un autre trouble osseux métabolique ou ayant des antécédents de tels troubles; dont le score Z (DMO) était inférieur à -2,0; les femmes chez qui l'administration d'E2/ANET à faible dose était contre-indiquée (par exemple à cause d'un cancer du sein, d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde); ainsi que celles atteintes d'une autre maladie cardiovasculaire d'importance clinique, d'ictère ou d'hépatopathie évolutive s'accompagnant d'anomalies dans les résultats aux épreuves de la fonction hépatique. L'âge moyen des femmes lors de leur admission à l'étude était de 42 ans (min.-max. : 19-51 ans).

Au cours de ces deux études, 254 femmes ont reçu MYFEMBREE 1 fois par jour pendant 24 semaines. De plus, 256 femmes ont reçu un placebo pendant 24 semaines, et 258 femmes ont reçu le rélugolix à raison de 40 mg 1 fois par jour en monothérapie pendant 12 semaines, puis MYFEMBREE pendant 12 semaines (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). De ce nombre, 476 femmes ont reçu MYFEMBREE pendant une étude de prolongation de 28 semaines, l'étude L3 (prolongation) ; autrement dit, leur traitement a duré jusqu'à 12 mois en tout.

Sur l'ensemble des femmes qui ont terminé l'étude L3 et qui ont répondu au traitement, il y en a 228 qui ont été admises à une étude de sevrage avec répartition aléatoire de 52 semaines additionnelles (étude L4), durant laquelle elles ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire entre les groupes MYFEMBREE et placebo.

Dans les deux essais comparatifs avec placebo, soit l'étude L1 et l'étude L2, des effets indésirables graves ont été signalés chez 3,1 % des femmes sous MYFEMBREE et chez 2,3 % des femmes sous placebo. Les effets indésirables graves observés chez les femmes sous MYFEMBREE étaient les suivants : expulsion de myomes utérins et ménorragies (n = 1), léiomyome utérin (prolapsus) (n = 1), cholécystite (n = 1) et douleur pelvienne (n = 1). Environ 3,9 % des femmes sous MYFEMBREE ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables, comparativement à 4,3 % des femmes sous placebo. Les effets indésirables qui ont le plus souvent motivé l'abandon du traitement par MYFEMBREE étaient les saignements utérins (1,2 %); en général, ces effets sont apparus au cours des 3 premiers mois de traitement.

Les effets indésirables qui ont été observés chez au moins 3 % des patientes sous MYFEMBREE et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo dans le cadre des deux études comparatives avec placebo sont répertoriés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 3 % des patientes sous MYFEMBREE et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo (études L1 et L2)

	MYFEMBREE (%) n = 254	Placebo (%) n = 256
Troubles généraux Symptômes vasomoteurs ¹	10,6	6,6
Affections psychiatriques Baisse de la libido ²	3,1	0,4
Affections des organes de reproduction et du sein Saignements utérins anormaux ³	6,3	1,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Alopécie	3,5	0,8
1. Comprend les effets suivants : bouffées de chaleur, hyperhidrose et sueurs nocturnes 2. Comprend les effets suivants : baisse de la libido et perte de libido 3. Comprend les effets suivants : ménorragie, métrorrhagie, hémorragie vaginale, polyménorrhée et menstruations irrégulières		

Lors de l'étude L1, le taux d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension a été plus élevé sous MYFEMBREE que sous placebo (7,0 % vs 0,8 %).

Les effets indésirables qui ont été signalés dans le cadre de l'étude de prolongation (étude L3) et l'étude de sevrage avec répartition aléatoire (étude L4) étaient semblables à ceux observés dans les études comparatives avec placebo (études L1 et L2).

Douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose

L'innocuité de MYFEMBREE a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs avec placebo, les études S1 (NCT03204318) et S2 (NCT03204331), menées auprès de femmes de 18 à 50 ans aux prises avec des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose. Ont été exclues des études de phase III les femmes atteintes d'ostéoporose ou d'un autre trouble osseux métabolique ou ayant des antécédents de tels troubles ou dont le score Z (DMO) était inférieur à -2,0; les femmes chez qui l'administration d'E2/ANET à faible dose était contre-indiquée (par exemple à cause d'un cancer du sein, d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde); ainsi que celles atteintes d'une autre maladie cardiovasculaire d'importance clinique, d'ictère ou d'hépatopathie évolutive s'accompagnant d'anomalies dans les résultats aux épreuves de la fonction hépatique.

Au cours des études S1 et S2, 418 femmes ont reçu MYFEMBREE 1 fois par jour pendant 24 semaines. De plus, 416 femmes ont reçu un placebo pendant 24 semaines, et 417 femmes ont reçu le rélugolix à raison de 40 mg 1 fois par jour en monothérapie pendant 12 semaines, puis MYFEMBREE pendant 12 semaines (*voir* [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Au terme des 24 semaines des études S1 et S2, les

participantes admissibles ont été inscrites à une étude de prolongation sans insu à un seul groupe (traitement par MYFEMBREE) de 80 semaines (S3). En tout, 799 femmes ont reçu MYFEMBREE pendant l'étude de prolongation de 80 semaines; pour 163 d'entre elles, la durée totale du traitement a été de 104 semaines.

Dans les études S1 et S2, des effets indésirables graves ont été signalés chez 2,9 % des femmes sous MYFEMBREE et chez 2,2 % des femmes sous placebo. Les effets indésirables graves observés chez les femmes sous MYFEMBREE étaient les hémorragies utérines, les idées suicidaires, la cholélithiase et la cholécystite. Environ 4,5 % des femmes sous MYFEMBREE ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables, comparativement à 2,9 % des femmes sous placebo. Ce sont les troubles de l'humeur (dont la dépression, les sautes d'humeur, la modification de l'humeur, la labilité affective et les idées suicidaires) qui ont motivé le plus souvent (1,7 %) l'abandon du traitement. Le **tableau 3** résume les effets indésirables signalés le plus souvent (survenus chez au moins 3 % des femmes traitées par MYFEMBREE en raison de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo) au cours des études S1 et S2.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 3 % des patientes sous MYFEMBREE et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo (études S1 et S2)

	MYFEMBREE (n = 418) %	Placebo (n = 416) %
Troubles généraux		
Symptômes vasomoteurs ¹	13,2	7,2
Odontalgie	5,5	2,4
Fatigue	3,1	2,4
Étourdissements	3,1	1,2
Affections psychiatriques		
Troubles de l'humeur ²	9,1	7,2
Diminution du désir sexuel et de l'excitation ³	4,3	1,2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	4,8	2,9
Arthralgie	3,6	2,9
Affections gastro-intestinales		
Nausées	6,0	4,1
Affections du système nerveux		
Céphalées	33,0	26,4
Affections des organes de reproduction et du sein		
Saignements utérins anormaux ⁴	6,7	4,6
<p>1. Comprend les effets suivants : bouffées de chaleur, hyperhidrose, sueurs nocturnes et bouffées vasomotrices</p> <p>2. Comprend les effets suivants : labilité affective, trouble affectif, anxiété, humeur dépressive, dépression, détresse émotionnelle, trouble d'anxiété généralisée, irritabilité, trouble anxieux et dépressif mixte, modification de l'humeur, sautes d'humeur et idées suicidaires</p> <p>3. Comprend les effets suivants : baisse de la libido; trouble de la libido; et trouble de l'excitation sexuelle chez la femme</p> <p>4. Comprend les effets suivants : ménorragie, métrorragie, hémorragie vaginale, polyménorrhée et menstruations irrégulières</p>		

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent dans le cadre de l'étude de prolongation sans insu (étude S3) étaient semblables à ceux observés dans les études déterminantes (études S1 et S2).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Ménorragies associées aux léiomyomes utérins

Les effets indésirables qui ont été signalés chez $\geq 2\%$ et $< 3\%$ des femmes du groupe MYFEMBREE et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo sont les suivants :

Affections gastro-intestinales : dyspepsie

Affections psychiatriques : irritabilité

Affections des organes de reproduction et du sein : kyste du sein

Les autres effets indésirables importants qui ont été rapportés chez les femmes sous MYFEMBREE ont été un cas grave d'expulsion d'un myome utérin (0,4 %) et un cas grave de léiomyome utérin (prolapsus) (0,4 %).

Paramètres d'innocuité d'intérêt clinique

Perte osseuse à 24, 52 et 104 semaines

Les effets de MYFEMBREE sur la DMO ont été évalués par DEXA. Le pourcentage de variation moyen (selon la méthode des moindres carrés) de la DMO de la colonne lombaire observé entre le début et le 6^e mois de l'étude chez les patientes porteuses de fibromes utérins des études L1 et L2 figure dans le **tableau 4**.

Tableau 4 – Pourcentage de variation moyen (pendant le traitement) de la DMO de la colonne lombaire observé par rapport au départ chez les patientes porteuses de fibromes utérins des études L1 et L2

	Patientes porteuses de fibromes utérins des études L1 et L2 après 6 mois de traitement	
	MYFEMBREE	Placebo
Nombre de sujets	254	256
Pourcentage de variation par rapport au départ (IC à 95 %)	-0,23 (de -0,64 à 0,18)	0,18 (de -0,21 à 0,58)
Différence entre les traitements, %	-0,42	

Abréviations : DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance

Chez les porteuses de fibromes utérins, une diminution $> 3\%$ de la DMO de la colonne lombaire a été observée chez 15,9 % des femmes (31 sur 195) après 6 mois de traitement par MYFEMBREE, comparativement à 9,1 % des femmes (18 sur 197) sous placebo. Aucune femme de l'un ou l'autre des groupes n'a subi de perte $> 8\%$.

Dans l'étude de prolongation L3 menée sans insu auprès de femmes porteuses de fibromes utérins, une perte osseuse persistante a été observée pendant les 12 mois de traitement continu par

MYFEMBREE. Les pourcentages de variation moyens (selon la méthode des moindres carrés) de la DMO de la colonne lombaire observés entre le début et les 6^e et 12^e mois chez les patientes porteuses de fibromes utérins qui ont reçu MYFEMBREE lors de l'étude L1 ou de l'étude L2 et qui ont poursuivi ce traitement pendant 28 semaines additionnelles dans le cadre de l'étude L3 sont présentés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 – Pourcentages de variation moyens (pendant le traitement) de la DMO de la colonne lombaire observés entre le début et le 6^e mois des études L1 et L2 et le 12^e mois de l'étude L3 chez les patientes porteuses de fibromes utérins sous MYFEMBREE

	Patientes porteuses de fibromes utérins de l'étude L3 (N = 163)	
	6 ^e mois ¹	12 ^e mois
Pourcentage de variation par rapport au départ ¹ (IC à 95 %)	-0,23 (de -0,69 à 0,24)	-0,80 (de -1,36 à -0,25)

Abréviations : DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance

Error! Reference source not found. L'évaluation initiale et l'évaluation du 6^e mois n'ont été effectuées que dans le cas des participantes aux études L1 et L2 qui ont également pris part à l'étude L3.

Une étude d'observation concomitante distincte (étude sur l'évolution naturelle de la maladie) a été menée auprès de 262 femmes porteuses de fibromes utérins qui ont été appariées avec les participantes des études L1 et L2 du même âge. Ces femmes n'ont reçu aucun traitement pour leurs fibromes utérins et elles ont passé des examens de DEXA visant à évaluer les variations de leur DMO après 6 et 12 mois. Les pourcentages de variation moyens de la DMO de la colonne lombaire (IC à 95 %) après 6 et 12 mois au sein de la cohorte de femmes porteuses de fibromes utérins étaient de 0,00 (de -0,32 à 0,31) et de -0,41 (de -0,77 à -0,05), respectivement.

Parmi les porteuses de fibromes utérins, la DMO de la colonne lombaire a diminué de plus de 3 % par rapport à la valeur de départ chez 23 % des patientes (30 sur 132) soumises à une DEXA après 12 mois de traitement par MYFEMBREE dans l'étude L3 et chez 17,4 % des femmes non traitées (37 sur 213) de la cohorte d'observation des fibromes utérins. Une diminution > 8 % a été observée chez 0,8 % des femmes (1 sur 132) soumises à une DEXA après 12 mois de traitement par MYFEMBREE dans l'étude L3 et chez 0,9 % des femmes non traitées (2 sur 213) de la cohorte d'observation des fibromes utérins.

Sur l'ensemble des patientes qui ont reçu MYFEMBREE lors d'une étude déterminante (étude L1 ou L2), qui ont terminé l'étude de prolongation sans insu (étude L3) et qui ont été affectées au groupe MYFEMBREE lors de la répartition aléatoire de l'étude L4, 32 femmes ont achevé 52 semaines de traitement supplémentaire par MYFEMBREE. Le pourcentage de variation moyen de la DMO de la colonne lombaire entre le début de l'étude déterminante et la 104^e semaine était de 0,04 % (IC à 95 % : de -0,94 à 1,02).

Dans les études L1, L2 et L3, 0,6 % des patientes sous MYFEMBREE (4 patientes sur 634) ont subi des fractures attribuables à un léger traumatisme (par définition, chute d'une hauteur inférieure ou égale à la taille). Deux participantes, l'une de l'étude L1 et l'une de l'étude L2, ont subi une fracture après 117 et 166 jours de traitement par MYFEMBREE. Deux participantes de l'étude L3, toutes deux ayant

reçu le rélugolix en monothérapie pendant 12 semaines avant d'entreprendre le traitement par MYFEMBREE, ont subi une fracture après 149 et 164 de traitement par MYFEMBREE.

Troubles de l'humeur

Au cours des études L1 et L2, MYFEMBREE a été associé à des altérations indésirables de l'humeur. Les femmes sous MYFEMBREE ont été plus nombreuses que celles sous placebo à signaler une dépression (incluant dépression, sautes d'humeur et humeur dépressive – 2,4 % vs 0,8 %), de l'irritabilité (2,4 % vs 0 %) et de l'anxiété (1,2 % vs 0,8 %).

Hausse des taux de lipides

Les taux de lipides ont été mesurés au départ et à la 24^e semaine/fin du traitement lors des études L1 et L2. Dans la population ayant un taux de cholestérol total normal (< 200 mg/dL) au départ, celui-ci a augmenté pour atteindre une valeur ≥ 200 et < 240 mg/dL chez 9,4 % (24/254) des femmes sous MYFEMBREE, comparativement à 5,1 % (13/256) de celles sous placebo; des valeurs ≥ 240 mg/dL ont été notées chez 1,2 % (3/254) des femmes du groupe MYFEMBREE et 0,4 % (1/256) des témoins. Chez les femmes dont le taux de C-LDL était < 130 mg/dL au départ, celui-ci est passé à une valeur de 130 à < 160 mg/dL, de 160 à < 190 mg/dL et ≥ 190 mg/dL chez 7,5 %, 1,2 % et 0,4 % des patientes traitées par MYFEMBREE et chez 5,1 %, 0,4 % et 0 % des témoins.

Douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose

Les effets indésirables qui ont été signalés chez ≥ 2 % et < 3 % des femmes du groupe MYFEMBREE et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo sont les suivants :

Affections des organes de reproduction et du sein : sécheresse vulvovaginale (2,2 %)

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée (2,4 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème périphérique (2,2 %)

Paramètres d'innocuité d'intérêt clinique

Perte osseuse à 24, 52 et 104 semaines

Les effets de MYFEMBREE sur la DMO ont été évalués par DEXA. Le pourcentage de variation moyen (selon la méthode des moindres carrés) de la DMO de la colonne lombaire observé entre le début et le 6^e mois (24 semaines) de l'étude chez les patientes des études S1 et S2 souffrant de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose est présenté au **tableau 6**.

Tableau 6 – Pourcentage de variation moyen (pendant le traitement) de la DMO de la colonne lombaire observé entre le début et le 6^e mois de l'étude chez les patientes des études S1 et S2 souffrant de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose

	6 ^e mois de traitement	
	MYFEMBREE	Placebo
Nombre de sujets	418	416

Pourcentage de variation par rapport au départ (IC à 95 %)	-0,72 (de -1,06 à -0,38)	0,12 (de -0,22 à 0,47)
Différence entre les traitements, %	-0,84	

Abréviations : DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance

Dans les cas d'endométriose, une diminution > 3 % de la DMO de la colonne lombaire a été observée chez 17,1 % des femmes (57 sur 333) après 6 mois de traitement par MYFEMBREE, comparativement à 8,8 % des femmes (28 sur 319) sous placebo. Aucune femme du groupe placebo n'a subi de perte > 8 %, mais cela a été le cas chez une femme du groupe MYFEMBREE.

Dans l'étude de prolongation sans insu (S3), les femmes ont poursuivi leur traitement par MYFEMBREE pendant 80 semaines de plus, ce qui représentait jusqu'à 104 semaines de traitement. Les pourcentages de variation moyens (selon la méthode des moindres carrés) de la DMO de la colonne lombaire observés entre le début et les 24^e, 52^e et 104^e semaines chez les patientes qui ont reçu MYFEMBREE lors de l'étude S1 ou de l'étude S2 et qui ont poursuivi ce traitement pendant 80 semaines additionnelles dans le cadre de l'étude S3 sont présentés dans le **tableau 7**.

Tableau 7 – Pourcentage de variation moyen (pendant le traitement) de la DMO de la colonne lombaire observé entre le début* et les 24^e, 52^e et 104^e semaines chez les patientes souffrant de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose traitées par MYFEMBREE dans l'étude S3

	MYFEMBREE (N = 277)
24^e semaine	
<i>n</i>	264
<i>Pourcentage de variation (IC à 95 %)</i>	-0,92 (de -1,31 à -0,54)
52^e semaine	
<i>n</i>	233
<i>Pourcentage de variation (IC à 95 %)</i>	-0,69 (de -1,16 à -0,21)
104^e semaine	
<i>N</i>	163
<i>Pourcentage de variation (IC à 95 %)</i>	-0,45 (de -1,03 à 0,13)

Une étude d'observation prospective distincte a été menée auprès de 452 femmes souffrant de douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose qui ont été appariées avec les participantes des études S1 et S2 du même âge. Bien que ces femmes n'aient pas fait l'objet d'une répartition aléatoire pour recevoir un traitement des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose, leur professionnel de la santé avait été autorisé à leur fournir le traitement pour cette indication. Ces femmes ont passé des examens de DEXA visant à évaluer les variations de leur DMO au début de l'étude puis à 6 et 12 mois. Les pourcentages de variation moyens de la DMO de la colonne lombaire par rapport à la

valeur de départ (IC à 95 %) à 6 et 12 mois au sein de la cohorte de femmes atteintes d'endométriose étaient de 0,35 (de 0,13 à -0,57) et de 0,53 (de 0,24 à 0,83), respectivement.

Dans l'étude S3 portant sur les douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose, la DMO de la colonne lombaire a diminué de plus de 3 % par rapport à la valeur de départ chez 19,7 % des patientes (45 sur 228) soumises à une DEXA après 12 mois de traitement par MYFEMBREE et chez 9,1 % des femmes non traitées (29 sur 320) de la cohorte d'observation de l'endométriose.

Idées suicidaires et troubles de l'humeur (y compris dépression)

Dans les études S1 et S2, les femmes sous MYFEMBREE ont été plus nombreuses que celles sous placebo à signaler des troubles de l'humeur (dont la dépression). Des cas d'idées suicidaires ont été signalés dans l'étude S2 ainsi que dans l'étude de prolongation sur l'innocuité (S3).

Hausse des taux de lipides

Les taux de lipides ont été mesurés au départ et à la 24^e semaine/fin du traitement lors des études S1 et S2. Dans la population ayant un taux de cholestérol total normal (< 200 mg/dL) au départ, celui-ci a augmenté pour atteindre une valeur ≥ 200 et < 240 mg/dL chez 13,6 % (41/302) des femmes sous MYFEMBREE, comparativement à 9,3 % (27/289) de celles sous placebo; des valeurs ≥ 240 mg/dL ont été notées chez 0,7 % (2/302) des femmes du groupe MYFEMBREE et 1,0 % (3/289) des témoins. Chez les femmes dont le taux de C-LDL était < 130 mg/dL au départ, celui-ci est passé à une valeur de 130 à < 160 mg/dL, de 160 à < 190 mg/dL et ≥ 190 mg/dL chez 8,0 %, 0,3 % et 0 % des patientes traitées par MYFEMBREE et chez 7,6 %, 0 % et 0 % des témoins.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés depuis l'homologation de MYFEMBREE et depuis l'homologation du rélugolix en monothérapie.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactoïde

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption iatrogène, œdème angioneurotique, urticaire

Néoplasmes bénins, malins ou non précisés : dégénérescence d'un léiomyome utérin

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs oraux de la glycoprotéine P (P-gp)

L'administration concomitante de MYFEMBREE et d'érythromycine, un inhibiteur oral de la P-gp, a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) du rélugolix (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) et elle peut accroître le risque d'effets indésirables associés à MYFEMBREE. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser MYFEMBREE en concomitance avec des inhibiteurs oraux de la P-gp.

Si une utilisation concomitante est inévitable, MYFEMBREE doit être pris en premier, il faut laisser s'écouler au moins 6 heures entre les doses des deux médicaments, et il faut surveiller la patiente, afin de déceler d'éventuels effets indésirables (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Inducteurs puissants de la P-gp et de la CYP3A

L'utilisation de MYFEMBREE en concomitance avec un inducteur puissant de la P-gp et de la CYP3A entraîne une diminution de l'ASC et de la C_{max} du rélugolix, de l'estradiol et/ou de la noréthindrone (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) et peut atténuer les effets thérapeutiques de MYFEMBREE. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser MYFEMBREE en concomitance avec un inducteur puissant de la P-gp et de la CYP3A.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le **tableau 8** 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 8 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur modéré de la P-gp et de la CYP3A	EC	L'administration concomitante avec l'érythromycine (inhibiteur modéré de la P-gp et de la CYP3A) a été associée à une ASC du rélugolix 4,1 fois plus élevée et à une C_{max} 3,8 fois plus élevée de cet agent. Aucune différence d'importance clinique n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol non conjugué, de l'estrone totale, de l'estrone non conjuguée et de la noréthindrone.	Éviter l'utilisation concomitante de MYFEMBREE et d'inhibiteurs oraux de la P-gp. Si une utilisation concomitante est inévitable, MYFEMBREE doit être pris en premier et il faut laisser s'écouler au moins 6 heures entre les doses des deux médicaments (<i>voir</i> 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE)
Inducteur puissant de la P-gp et de la CYP3A	EC	L'administration concomitante avec la rifampicine (inducteur puissant de la P-gp et de la CYP3A) a réduit l'ASC et la C_{max} du rélugolix de 55 % et de 23 %, respectivement.	Éviter d'utiliser MYFEMBREE avec un inducteur puissant de la P-gp et de la CYP3A (<i>voir</i> 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Légende : EC = étude clinique			

Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix n'a été observée lors de l'administration concomitante de cet agent avec le voriconazole (inhibiteur puissant

de la CYP3A), le fluconazole (inhibiteur modéré de la CYP3A) ou l'atorvastatine (inhibiteur faible de la CYP3A). Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du midazolam (substrat sensible de la CYP3A), de la rosuvastatine (substrat de la BCRP [protéine de résistance au traitement du cancer du sein]) ou du dabigatran etexilate (substrat de la P-gp) n'a été observée lors de l'administration concomitante de ces agents avec le rélugolix.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration après un repas riche en matières grasses et en calories a réduit l'ASC et la C_{max} du rélugolix de 38 % et de 55 %, respectivement, et a augmenté l'ASC de la noréthindrone de 32 % comparativement à l'administration à jeun; cela dit, on considère que la diminution de l'exposition au rélugolix et l'augmentation de l'exposition à la noréthindrone n'ont pas de portée clinique. Aucun effet d'importance clinique des aliments sur l'exposition à l'estradiol ou aux métabolites des estrogènes n'a été observé.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MYFEMBREE est une association de rélugolix, d'estradiol (E2) et d'acétate de noréthindrone (ANET).

Le rélugolix est un antagoniste non peptidique de la GnRH, qui se lie de manière compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'adénohypophyse et inhibe ainsi la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH). La diminution de la concentration de FSH et de LH limite la production d'estrogènes et de progestérone, respectivement, ce qui vient réduire les saignements associés aux fibromes utérins et la douleur liée à l'endométriose.

L'estradiol est un agoniste des sous-types des récepteurs nucléaires des estrogènes ayant des effets spécifiques sur chaque organe cible. L'administration d'estradiol exogène tel que contenu dans MYFEMBREE pourrait atténuer les effets indésirables associés à une baisse des taux d'estrogènes circulants résultant de l'administration du rélugolix seul, tels que la diminution de la DMO et les symptômes vasomoteurs.

L'acétate de noréthindrone est un progestatif de synthèse qui agit comme un agoniste des récepteurs de la progestérone et qui réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre associé aux estrogènes.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur les hormones sécrétées par l'hypophyse et les ovaires

Une diminution rapide (en l'espace de quelques heures) des concentrations de LH, de FSH et d'estradiol

circulants, qui est fonction de la dose, est observée après l'administration du rélugolix, et une diminution quasi totale de la concentration d'estradiol est associée à l'administration d'une dose de 40 mg. Dans l'ensemble des études cliniques, la concentration d'estradiol observée après l'administration de MYFEMBREE était supérieure à celle observée après l'administration du rélugolix seul d'au moins 10 pg/mL. Dans les études cliniques de phase III ayant porté sur MYFEMBREE, la concentration médiane d'estradiol avant l'administration de ce médicament était d'environ 33 pg/mL au bout de 24 semaines, ce qui correspond à celle observée au début de la phase folliculaire du cycle menstruel. Le taux de progestérone avait également diminué et il était demeuré < 3,0 ng/mL pendant le traitement par MYFEMBREE, ce qui témoigne de l'absence de phase lutéale.

Effets sur l'ovulation

Dans une étude sans insu et sans répartition aléatoire (comportant un seul groupe de traitement) menée auprès de 67 femmes non ménopausées en bonne santé, l'administration de MYFEMBREE 1 fois par jour pendant 84 jours a fortement inhibé la croissance des follicules ovariens tout au long de la période de traitement (taille moyenne du follicule dominant d'environ 6 mm) et elle a inhibé l'ovulation chez 100 % des participantes, d'après le score de Hooglande-Skouby. Après l'arrêt du traitement par MYFEMBREE, il y avait eu une reprise de l'ovulation chez toutes les participantes évaluées (66 sur 67) en l'espace de 43 jours (23,5 jours en moyenne).

Effets sur l'endomètre

Dans l'étude sur l'inhibition de l'ovulation, l'épaisseur de l'endomètre, qui a été évaluée par échographie endovaginale, avait considérablement diminué pendant le traitement par MYFEMBREE (épaisseur moyenne de l'endomètre systématiquement comprise entre 4 et 5 mm), comparativement aux valeurs moyennes observées avant et après ce traitement (7,8 mm et 6,2 mm, respectivement). Dans les études déterminantes, aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre ou de carcinome de l'endomètre évalué par biopsie n'a été observé chez les femmes qui ont reçu MYFEMBREE pendant une période maximale de 52 semaines.

Électrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude comparative avec placebo et témoin actif menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles qui évaluait le tracé électrocardiographique de sujets en bonne santé (N = 70 dans chaque groupe, dont 51 % d'hommes et 49 % de femmes) recevant une dose suprathérapeutique unique de rélugolix (60 mg ou 360 mg), on n'a pas observé d'effet pharmacodynamique sur l'intervalle QTc. L'étude n'a pas évalué les effets potentiels de multiples doses de rélugolix, mais on s'attend que ceux-ci soient différents d'un sexe à l'autre.

Les effets potentiels de l'estradiol et de l'acétate de noréthindrone (deux des composantes de MYFEMBREE) sur l'intervalle QTc n'ont pas été évalués.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol non conjugué et de la noréthindrone qui ont été mesurés après l'administration à jeun d'une dose unique de MYFEMBREE à des femmes ménopausées en bonne santé sont résumés dans le **tableau 9**.

Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques du rélugolix, de l'estradiol non conjugué et de la noréthindrone (noréthistérone) après l'administration d'une dose unique de MYFEMBREE

	Rélugolix	Estradiol non conjugué	Noréthindrone
ASC _{0-inf} (ng*h/mL ou pg*h/mL), moyenne (É.-T.)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	17,5 (8,5)
C _{max} (ng/mL ou pg/mL), moyenne (É.-T.)	26,0 (18,2)	28,0 (19,2)	3,6 (1,4)
T _{max} (h), médiane (min.-max.)	2,00 (0,25-5,00)	7,00 (0,25-24,00)	1,00 (0,50-4,00)

Abréviations : ASC_{0-inf} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à partir du temps 0 et extrapolée à l'infini; C_{max} = concentration maximale; E2 = estradiol; É.-T. = écart-type; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max}

Remarques : L'ASC_{0-∞} est présentée en ng-h/mL pour le rélugolix et la noréthindrone et en pg-h/mL pour l'E2 non conjugué. La C_{max} est présentée en ng/mL pour le rélugolix et la noréthindrone et en pg/mL pour l'E2 non conjugué.

Linéarité/non-linéarité

Lorsque le rélugolix est administré à des doses comprises entre 1 et 80 mg (de 0,025 à 2 fois la dose recommandée et approuvée), une augmentation de l'exposition à ce médicament supérieure à ce qu'aurait été une augmentation proportionnelle à la dose est observée; à des doses allant de 80 à 360 mg (de 2 à 9 fois la dose recommandée et approuvée), l'augmentation de l'exposition est à peu près proportionnelle à la dose. Les concentrations de rélugolix atteignent l'état d'équilibre en l'espace de 12 jours, et une accumulation correspondant presque au double s'observe lors de l'administration unique quotidienne.

Les concentrations d'estradiol et de noréthindrone atteignent l'état d'équilibre en l'espace de 2 semaines, et une accumulation multipliée par environ 1,3 à 1,5 s'observe lors de l'administration unique quotidienne.

Absorption

Après l'administration orale du rélugolix, l'absorption du médicament est médiée principalement par la P-gp, un transporteur d'efflux dont le rélugolix est un substrat. Le rélugolix est rapidement absorbé après son administration orale : il atteint son premier pic d'absorption 0,25 h après administration, puis au moins un autre pic subséquent jusqu'à 12 h après administration. La biodisponibilité absolue du rélugolix est de 11,6 %.

Après l'administration de MYFEMBREE à jeun, la concentration d'estradiol non conjugué a augmenté lentement et atteint son maximum 8 h après administration en moyenne, tandis que la concentration de noréthindrone a augmenté rapidement et atteint son maximum 1 h après administration en moyenne.

Effets des aliments

L'ASC_{0-inf} et la C_{max} du rélugolix ont baissé de 38 % et de 55 %, respectivement lorsque MYFEMBREE a été administré après un repas riche en matières grasses et en calories (repas de 800 à 1000 calories, dont 50 % provenant de matières grasses), comparativement à son administration à jeun, tandis que l'ASC de la noréthindrone a augmenté de 32 %; cela dit, on considère que la diminution de l'exposition

au rélugolix et l'augmentation de l'exposition à la noréthindrone n'ont pas de portée clinique. Aucun effet d'importance clinique des aliments sur l'exposition à l'estradiol ou aux métabolites des estrogènes n'a été observé.

Distribution

Le taux de liaison du rélugolix aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine et dans une moindre mesure l' α 1-glycoprotéine acide) est de 68 à 71 %. Le rapport sang:plasma moyen est de 0,78. L'estradiol circulant est lié à la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG, pour *sex hormone-binding globulin*) (36 à 37 %) et à l'albumine (61 %), et la fraction libre de cette hormone n'est que de 1 à 2 %. La noréthindrone se lie elle aussi à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %) dans des proportions similaires.

Métabolisme

In vitro, le rélugolix est métabolisé principalement par la CYP3A et dans une moindre mesure par la CYP2C8.

Les métabolismes de l'estradiol exogène et de l'estradiol endogène sont similaires. L'estradiol est transformé de façon réversible en estrone, et l'estradiol et l'estrone sont tous deux transformés en estriol, l'un des principaux métabolites présents dans l'urine. Les estrogènes font également l'objet d'une recirculation entérohépatique en suivant un cycle comprenant la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie, la sécrétion biliaire des formes conjuguées dans les intestins, l'hydrolyse intestinale et la réabsorption.

La noréthindrone subit une biotransformation importante, qui consiste principalement en une réduction, en plus d'une sulfatation, d'une glucuroconjugaison et d'une oxydation catalysées respectivement par des sulfotransférases (SULT), des uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) et des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), notamment la CYP3A4. La majorité de ses métabolites circulants sont des sulfates, et la plupart de ses métabolites urinaires, des glucuroconjugués.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de MYFEMBREE, les demi-vies d'élimination terminales ($t_{1/2}$) moyennes (É.-T.) du rélugolix, de l'estradiol et de la noréthindrone étaient de 61,5 h (13,2 h), de 16,6 h (7,7 h) et de 10,9 h (3,1 h), respectivement.

Excrétion

Après l'administration orale d'une dose unique de 80 mg de rélugolix radiomarqué, quelque 81 % de la substance radioactive ont été récupérés dans les fèces (4,2 % sous forme inchangée) et 4,1 % dans l'urine (2,2 % sous forme inchangée).

L'estradiol est excrété dans l'urine sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués. La noréthindrone est principalement excrétée dans l'urine sous la forme de divers métabolites polaires.

Populations particulières et états pathologiques

- **Origine ethnique** : Une analyse des données de plusieurs études et une analyse pharmacocinétique populationnelle ont révélé que la race ou l'origine ethnique n'exercent

aucun effet d'importance clinique sur l'exposition au rélugolix (Asiatiques [49 %], Blancs [24 %], Noirs/Afro-Américains [24 %])

- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques de MYFEMBREE n'ont pas été évalués chez les femmes âgées de plus de 65 ans.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix n'a été observée en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Les effets d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur ces paramètres n'ont pas été évalués. Les effets de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol et de la noréthindrone n'ont pas non plus été évalués. Cela dit, la concentration sanguine d'estradiol devrait en principe être plus élevée chez les patientes qui ont une insuffisance hépatique que chez celles dont la fonction hépatique est normale.
- **Obésité** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix en fonction du poids n'a été observée (38 à 144 kg).
- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de MYFEMBREE n'ont pas été évalués chez des patientes âgées de moins de 18 ans.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : L'emploi du rélugolix est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi qu'en cas de suspicion de grossesse (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance rénale** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rélugolix n'a été observée en présence d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] estimée au moyen de l'équation Cockcroft-Gault comprise entre 15 et 89 mL/min). Les effets d'une insuffisance rénale terminale, associée ou non à une hémodialyse, sur les paramètres pharmacocinétiques du rélugolix n'ont pas été évalués. Les effets de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol et de la noréthindrone n'ont pas été évalués non plus.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

La période d'utilisation du contenu des flacons en polyéthylène haute densité de 60 mL renfermant 28 comprimés et un dessicatif est de 28 jours.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il ne faut pas jeter les comprimés MYFEMBREE inutiles dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Les composés hormonaux actifs qu'ils renferment peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Par conséquent, il faut les rapporter à la pharmacie ou s'en débarrasser de façon sécuritaire en respectant les exigences locales en la matière. Ces mesures ont pour but de protéger l'environnement.

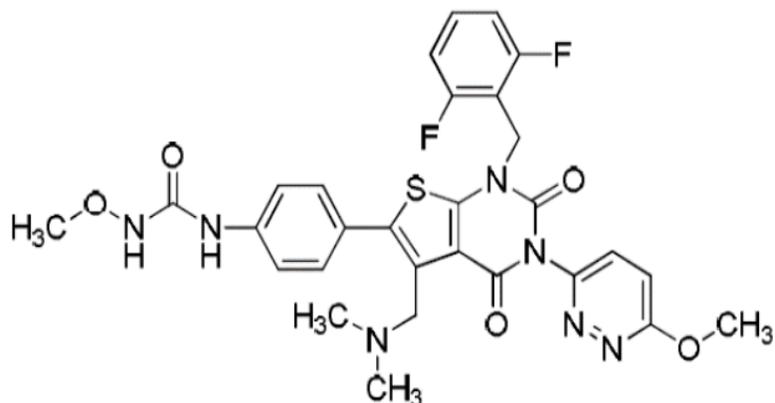
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Rélugolix
Nom chimique :	N-(4-{1-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-5-[(diméthylamino)méthyl]-3-(6-méthoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phényl)-N'-méthoxyurée
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₉ H ₂₇ F ₂ N ₇ O ₅ S et 623,63

Formule développée :

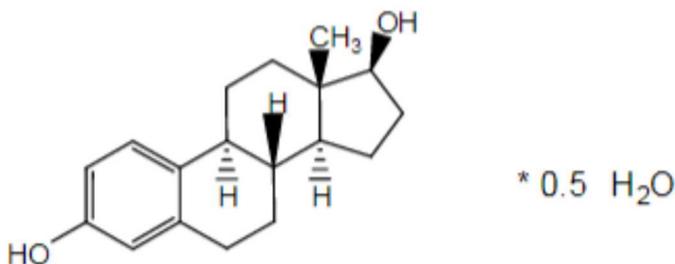


Propriétés physicochimiques : Le rélugolix est un solide blanc à blanc cassé ou tirant sur le jaune pâle. Il est légèrement hygroscopique, mais aucune protection particulière contre l'humidité n'est nécessaire pendant la manipulation, l'expédition ou la conservation. Son point de fusion n'a pas pu être déterminé, parce qu'il se décompose avant de fondre. Sa solubilité dans des solutions tampons aqueuses à des pH divers à 37 °C et dans l'eau / des solvants non aqueux à des pH divers à 25 °C a été évaluée.

Solubilité du rélugolix à différents pH physiologiques :	pH de 1,2 :	1,10 mg/mL
	pH de 4,5 :	9,62 mg/mL
	pH de 6,8 :	0,062 mg/mL

pKa : 8,63

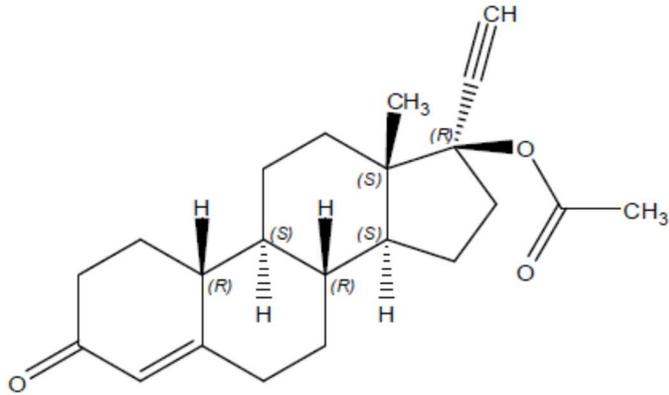
Substance pharmaceutique	Estradiol (E2)
Dénomination commune :	L'estradiol est sous sa forme hémihydratée (C ₁₈ H ₂₄ O ₂ •½H ₂ O), soit celle d'une poudre cristalline blanche ou blanchâtre.
Nom chimique :	Estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ et 272,4
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : L'estradiol est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, soluble dans l'acétone et insoluble dans le dichlorométhane et l'éther éthylique. La constante d'ionisation théorique (pKa) est de 10,27 ± 0,60 à la température où le pH est le plus acide (25 °C).

Substance pharmaceutique	Acétate de noréthindrone (ANET)
Dénomination commune :	
Nom chimique :	Acétate de (17α)-3-oxo-19-norprégn-4-én-20-yn-17-yle
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ et 340,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Il s'agit d'une poudre cristalline blanche ou jaunâtre tirant sur le blanc, qui est pratiquement insoluble dans l'eau et l'heptane, très soluble dans le dichlorométhane et l'acétone, et soluble dans l'alcool.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude déterminante

Ménorragies associées aux léiomyomes utérins

L'efficacité et l'innocuité de MYFEMBREE ont été évaluées dans le cadre de deux études multinationales de 24 semaines similaires, comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, les études L1 et L2, qui ont été menées auprès d'une population totale de 768 femmes non ménopausées aux prises avec des ménorragies (menstruations anormalement abondantes) associées à des fibromes utérins.

Les critères d'inclusion étaient la présence de fibromes utérins confirmée à l'échographie, dont au moins un devait répondre à l'une et/ou l'autre des caractéristiques suivantes :

- fibrome sous-séreux, interstitiel ou sous-muqueux occupant < 50 % de la cavité et ayant un diamètre ≥ 2 cm; ou
- plusieurs petits fibromes et volume utérin total ≥ 130 cm³.

Les participantes devaient également avoir eu un volume de PSM (perte de sang pendant les menstruations) ≥ 80 mL par cycle lors de deux cycles ou ≥ 160 mL lors d'un cycle, d'après l'évaluation par la méthode de l'hématine alcaline des produits hygiéniques recueillis pendant les cycles menstruels initiaux en prévision de l'étude. Les femmes ayant un taux d'hémoglobine < 8,0 g/dL étaient exclues; celles chez qui il se situait entre ≥ 8 et ≤ 10 g/dL devaient prendre un supplément de fer.

Les patientes ont été réparties aléatoirement (1:1:1) pour recevoir MYFEMBREE 1 fois par jour (administré sous la forme d'un comprimé de rélugolix à 40 mg et d'un comprimé encapsulé d'estradiol à 1 mg et d'acétate de noréthindrone à 0,5 mg dans les études cliniques de phase III) pendant 24 semaines, un placebo pendant 24 semaines, ou le rélugolix à 40 mg en monothérapie pendant 12 semaines, puis MYFEMBREE pendant 12 semaines. Le traitement était amorcé dans les 7 jours suivant le début des menstruations.

Parmi les 768 patientes réparties aléatoirement et traitées dans l'étude L1 (N = 387) ou l'étude L2 (N = 381), 254 ont reçu MYFEMBREE une fois par jour pendant 24 semaines. Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des participantes étaient similaires dans les deux études.

L'âge médian des patientes était de 42 ans (min.-max. : 19-51 ans), et leur indice de masse corporelle moyen, de 31,7 kg/m². Quelque 49,4 % des patientes étaient des Noires, 44,7 % étaient des Blanches et 5,9 % étaient d'une autre race. Les patientes avaient la possibilité de prendre du calcium et de la vitamine D, mais elles n'étaient pas tenues de le faire. Au début des deux études, le volume moyen de PSM (± É.-T.) était de 229 mL (± 154 mL).

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patientes ayant répondu au traitement, soit, par définition, les patientes qui avaient un volume de PSM < 80 mL et dont le volume de PSM (qui était évalué à partir des produits hygiéniques recueillis pendant les cycles menstruels et quantifié au moyen de la méthode de l'hématine alcaline) avait diminué d'au moins 50 % par rapport au départ au cours des 35 derniers jours de traitement. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient les suivants : volume de PSM, aménorrhée, variation du taux d'hémoglobine, volume de l'utérus et volume des fibromes utérins.

Douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose

L'efficacité de MYFEMBREE en prise quotidienne a été évaluée dans le cadre de deux études de phase III multinationales de 24 semaines similaires, comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, les études S1 (NCT03204318) et S2 (NCT03204331), qui ont été menées auprès de femmes aux prises avec des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose (*voir tableau 10*).

Tableau 10 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'endométriose

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude S1 (NCT03204318)	Étude de phase III multi-nationale, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	1:1:1 MYFEMBREE, voie orale, 24 semaines OU Placebo, voie orale, 24 semaines OU Rélugolix à 40 mg, voie orale, 12 semaines, puis MYFEMBREE, voie orale, 12 semaines	635	34,2 (18-49)	F
Étude S2 (NCT03204331)	Étude de phase III multi-nationale, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	1:1:1 MYFEMBREE, voie orale, 24 semaines OU Placebo, voie orale, 24 semaines OU Rélugolix à 40 mg, voie orale, 12 semaines, puis MYFEMBREE, voie orale, 12 semaines	610	33,7 (18-50)	F

* Sujets qui ont été retenus pour l'analyse

Pour être admises à l'étude, les femmes devaient être atteintes d'endométriose confirmée par visualisation directe peropératoire et/ou par examen histologique. Elles devaient également être aux prises avec des douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose pendant une phase préliminaire avec placebo. La dysménorrhée et la douleur pelvienne non menstruelle (DPNM) ont été évaluées tous les jours au moyen d'une échelle d'évaluation numérique (EEN) à 11 points à partir de laquelle les femmes devaient indiquer la sévérité de leur douleur au cours des 24 heures précédentes sous forme d'un score allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur jamais ressentie).

Les études S1 et S2 comportaient deux coparamètres d'évaluation principaux. Le premier était la proportion de femmes, dans le groupe MYFEMBREE par rapport au groupe placebo, qui avaient obtenu une réduction d'au moins 2,8 points par rapport à la valeur de départ à l'EEN de la dysménorrhée au cours des 35 derniers jours de traitement, et ce, sans accroissement du recours à des analgésiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou opioïdes) pour soulager les douleurs associées à l'endométriose (réponse sur le plan de la dysménorrhée). Le second coparamètre principal était la

proportion de femmes, dans le groupe MYFEMBREE par rapport au groupe placebo, qui avaient obtenu une réduction d'au moins 2,1 points par rapport à la valeur de départ à l'EEN de la douleur pelvienne non menstruelle (DPNM) au cours des 35 derniers jours de traitement, et ce, sans accroissement du recours à des analgésiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou opioïdes) pour soulager les douleurs associées à l'endométriose (réponse sur le plan de la DPNM).

Parmi les paramètres secondaires clés, on comptait la variation par rapport au début de l'étude du score à la dimension de la douleur de l'EHP-30 (*30-item Endometriosis Health Profile*; questionnaire à 30 items portant sur la qualité de vie en présence d'endométriose) (réponses à une échelle de type Likert à 5 points converties en score allant de 0 à 100); du score à l'EEN de la dysménorrhée; du score à l'EEN de la DPNM; du score à l'EEN de la dyspareunie; et du recours aux opioïdes.

En tout, 834 femmes ont fait l'objet d'une répartition aléatoire et d'un traitement par MYFEMBREE ou un placebo dans les études S1 et S2 (829 femmes ont composé la population de l'analyse de l'efficacité pour ces études). De ce nombre, 417 femmes ont été traitées par MYFEMBREE après répartition aléatoire (212 dans l'étude S1 et 205 dans l'étude S2). L'âge médian des patientes était de 34 ans, et leur indice de masse corporelle moyen, de 26 kg/m². Quelque 91 % des patientes étaient des Blanches, 6 % étaient des Noires et 3 % étaient d'une autre race. Au début des études S1 et S2, respectivement 29,1 % et 48,4 % des femmes recouraient à un analgésique opioïde de secours pour soulager les douleurs associées à l'endométriose. Les scores initiaux aux EEN de la dysménorrhée (allant de 7,0 à 7,2), de la DPNM (allant de 5,5 à 5,0) et de la dyspareunie (allant de 5,3 à 5,7), de même que le score initial à la dimension de la douleur de l'EHP-30 (allant de 54,9 à 58,3) obtenus dans les études S1 et S2 étaient comparables.

14.2 Résultats des études déterminantes

Ménorragies associées aux léiomyomes utérins

Effets sur les ménorragies

Analyse des données des patientes ayant répondu au traitement

Dans les deux études, la proportion de femmes qui ont obtenu une réponse, soit par définition un volume de PSM < 80 mL et une réduction d'au moins 50 % du volume de PSM par rapport au départ au cours des 35 derniers jours de traitement, était statistiquement plus élevée dans le groupe MYFEMBREE que dans le groupe placebo (**tableau 11**).

Tableau 11 – Proportion de patientes ayant obtenu une réponse dans les études L1 et L2

	Étude L1		Étude L2	
	MYFEMBREE (N = 128)	Placebo (N = 127)	MYFEMBREE (N = 125)	Placebo (N = 129)
Nombre (%) de patientes ayant obtenu une réponse	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Différence vs placebo (IC à 95 %)	54,5 % (de 44,3 à 64,8)		56,5 % (de 46,5 à 66,5)	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001	

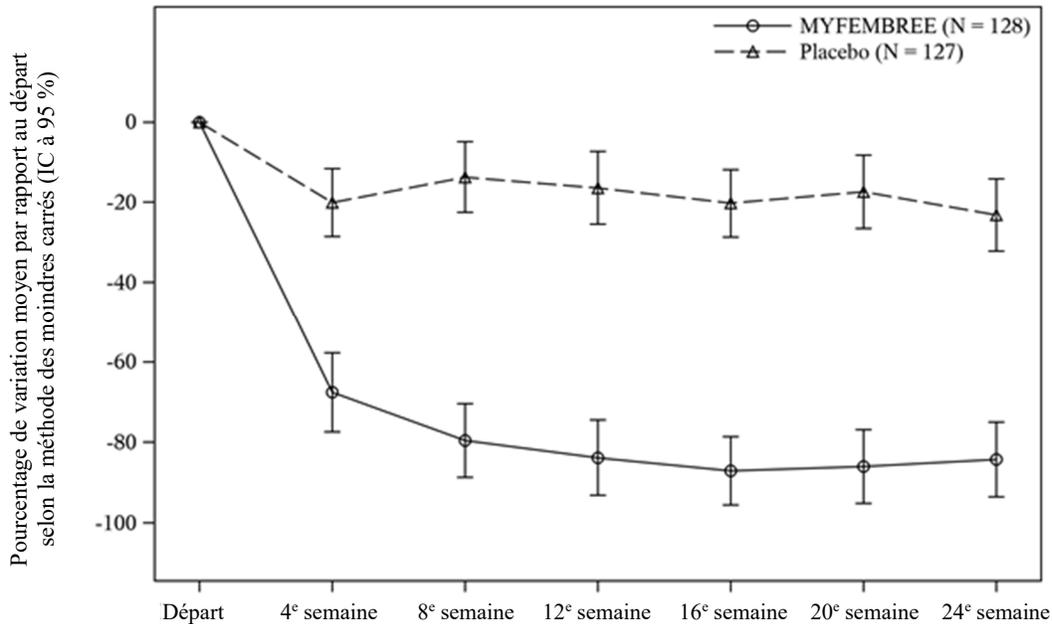
Aménorrhée

Dans les études L1 et L2, les proportions de femmes qui ont fini par être en aménorrhée étaient respectivement de 52,3 % et de 50,4 % dans les groupes MYFEMBREE et de 5,5 % et de 3,1 % dans les groupes placebo ($p < 0,0001$).

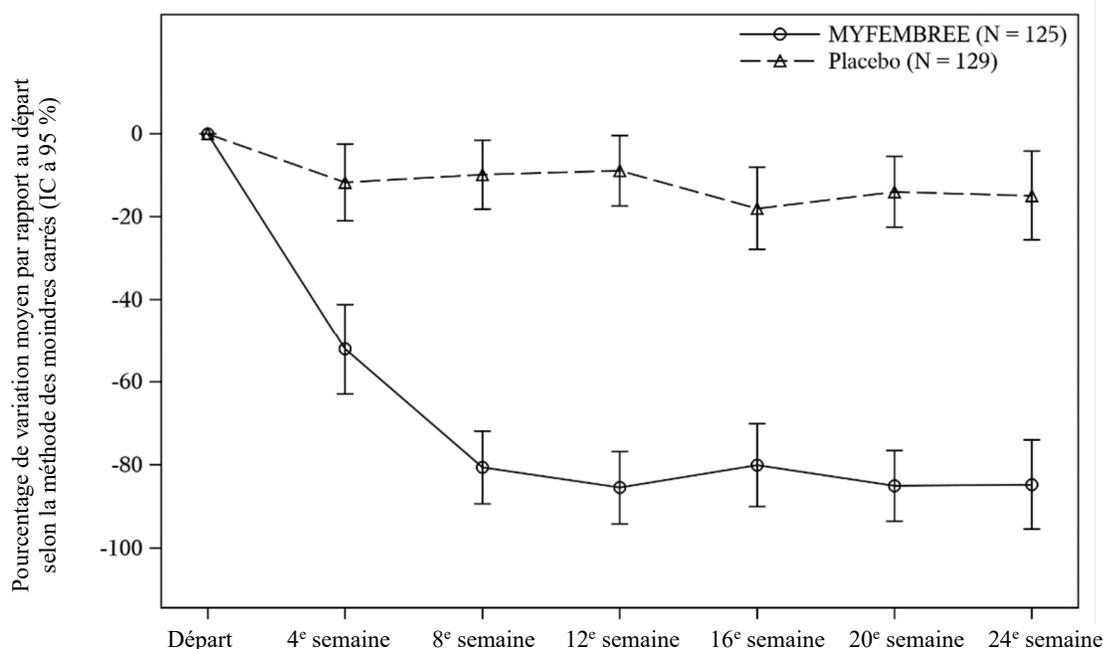
Pourcentage de variation du volume de PSM

Les volumes moyens de PSM observés au départ dans les études L1 et L2 étaient respectivement de 243,8 mL et de 246,7 mL dans les groupes MYFEMBREE, et de 223,2 mL et de 211,8 mL dans les groupes placebo. La réduction moyenne du volume de PSM observée entre le début et la 24^e semaine de l'étude était de 84,3 % dans les groupes MYFEMBREE des deux études; elle était donc significativement plus marquée que celle observée dans les groupes placebo (23,2 % et 15,1 %, respectivement) ($p < 0,0001$). Des réductions du volume de PSM ont été observées dès la première évaluation (à la 4^e semaine) et se sont maintenues jusqu'à la 24^e semaine (**Error! Reference source not found.**).

Figure 1 – Pourcentage de variation de la perte de sang pendant les menstruations au fil du temps par rapport au départ
Étude L1



Étude L2



Effets sur le taux d'hémoglobine

Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité, la réponse selon le taux d'hémoglobine était définie par une augmentation du taux d'hémoglobine > 2 g/dL entre le début et la 24^e semaine de l'étude au sein du sous-groupe de femmes qui étaient atteintes d'anémie au départ (taux d'hémoglobine initial ≤ 10,5 g/dL). La proportion de femmes dont le taux d'hémoglobine avait augmenté de > 2 g/dL était statistiquement plus élevée dans les groupes MYFEMBREE que dans les groupes placebo (**tableau 12**).

Tableau 12 – Proportion de femmes qui avaient un taux d'hémoglobine initial ≤ 10,5 g/dL et chez qui une augmentation de > 2 g/dL de ce taux a été observée entre le début et la 24^e semaine de l'étude (études L1 et L2)

Paramètres d'évaluation principaux	Étude L1		Étude L2	
	MYFEMBREE n = 30 (N = 128)	Placebo n = 23 (N = 127)	MYFEMBREE n = 31 (N = 125)	Placebo n = 37 (N = 129)
Pourcentage de patientes à la 24 ^e semaine	50,0 %	21,7 %	61,3 %	5,4 %
Différence vs placebo, % (IC à 95 %)* Valeur p	28,3 (de 3,7 à 52,8) 0,0377		55,9 (de 37,3 à 74,5) < 0,0001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; Hb = hémoglobine
n = nombre de patientes qui avaient un taux d'Hb initial ≤ 10,5 g/dL et pour lesquelles le taux d'Hb à la 24^e semaine était disponible
N = nombre de patientes du groupe

Volume de l'utérus et des fibromes utérins

Une diminution statistiquement significative du volume de l'utérus a été observée entre le début et la 24^e semaine de l'étude chez les patientes sous **MYFEMBREE**, comparativement aux patientes sous placebo (**tableau 13**). Le volume des fibromes utérins n'a pas diminué de manière significative entre le début et la 24^e semaine chez les femmes traitées par MYFEMBREE comparativement à celles sous placebo.

Tableau 13 – Résumé du pourcentage de variation du volume de l'utérus entre le début et la 24^e semaine de l'étude

	Étude L1		Étude L2	
	MYFEMBREE (N = 128)	Placebo (N = 127)	MYFEMBREE (N = 125)	Placebo (N = 129)
Moyenne selon la MMC (erreur type)	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)
Différence des moyennes selon la MMC (erreur type) ¹	-15,1 (3,98)		-12,2 (4,57)	
IC à 95 %	(de -23,0 à -7,3)		(de -21,3 à -3,2)	
Valeur p	0,0002		0,0078	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MMC = méthode des moindres carrés; N = nombre de patientes

1. Moyennes selon la MMC et valeur p pour l'évaluation de la différence : MYFEMBREE moins placebo d'après un modèle à effets mixtes dont les effets fixes étaient le traitement, la visite, la région, la PSM et l'interaction traitement-visite. Les multiples visites effectuées par chaque patiente étaient les mesures répétées servant d'effets aléatoires pour chaque patiente, et une covariance non structurée a été utilisée.

Douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose

Dysménorrhée et douleur pelvienne non menstruelle

Lors des études S1 et S2, dans le groupe MYFEMBREE, la proportion de femmes ayant atteint l'objectif de chacun des coparamètres principaux (critères de réponse pour la dysménorrhée et la DPNM au cours des 35 derniers jours de traitement) était significativement plus élevée sur le plan statistique, par rapport au groupe placebo (*voir tableau 14*).

Tableau 14 – Proportions de femmes aux prises avec des douleurs associées à l'endométriose qui ont connu des réponses sur les plans de la dysménorrhée et de la douleur pelvienne non menstruelle au cours des 35 derniers jours de traitement (études S1 et S2)

	Étude S1		Étude S2	
	MYFEMBREE (N = 212)	Placebo (N = 212)	MYFEMBREE (N = 205)	Placebo (N = 200)
Taux de réponse sur le plan de la dysménorrhée	74,5 %	26,9 %	75,1 %	30,5 %

Différence vs placebo, % IC à 95 % Valeur p	47,6 (de 39,3 à 56,0) < 0,0001	44,6 (de 35,9 à 53,3) < 0,0001
Taux de réponse sur le plan de la DPNM	58,5 %	39,6 %
Différence vs placebo, % IC à 95 % Valeur p	18,9 (de 9,5 à 28,2) < 0,0001	23,4 (de 13,9 à 32,8) < 0,0001

Abréviations : DPNM = douleur pelvienne non menstruelle; IC = intervalle de confiance

On qualifie de réponse une réduction d'au moins 2,8 points du score à l'EEN de la dysménorrhée par rapport à la valeur initiale ou une réduction d'au moins 2,1 points du score à l'EEN de la DPNM (sans recours accru aux analgésiques) au cours des 35 derniers jours de traitement.

Réduction des scores à l'EEN de la dysménorrhée et de la DPNM

Les femmes traitées par MYFEMBREE ont signalé une réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$) du score à l'EEN de la dysménorrhée entre le début et la 24^e semaine de l'étude, par rapport au groupe placebo, dans les études S1 et S2 (moyenne selon la méthode des moindres carrés [MMC] de la variation pour chaque étude : -5,1 points dans le groupe MYFEMBREE; -1,8 et -2,0 points dans le groupe placebo). Les femmes traitées par MYFEMBREE ont signalé une réduction statistiquement significative ($p = 0,0002$ et $p = 0,0017$) du score à l'EEN de la DPNM entre le début et la 24^e semaine de l'étude, par rapport au groupe placebo, dans les études S1 et S2 (moyenne [MMC] de la variation pour chaque étude : -2,9 et -2,7 points dans le groupe MYFEMBREE; -2,0 points dans les deux groupes placebo). La moyenne (MMC) de la variation des scores de la dysménorrhée et de la DPNM au fil du temps est illustrée aux **figures 2** et **3**, respectivement.

Figure 2 – Moyenne des scores à l'EEN de la dysménorrhée sur 24 semaines pour les études S1 et S2

Étude S1

Étude S2

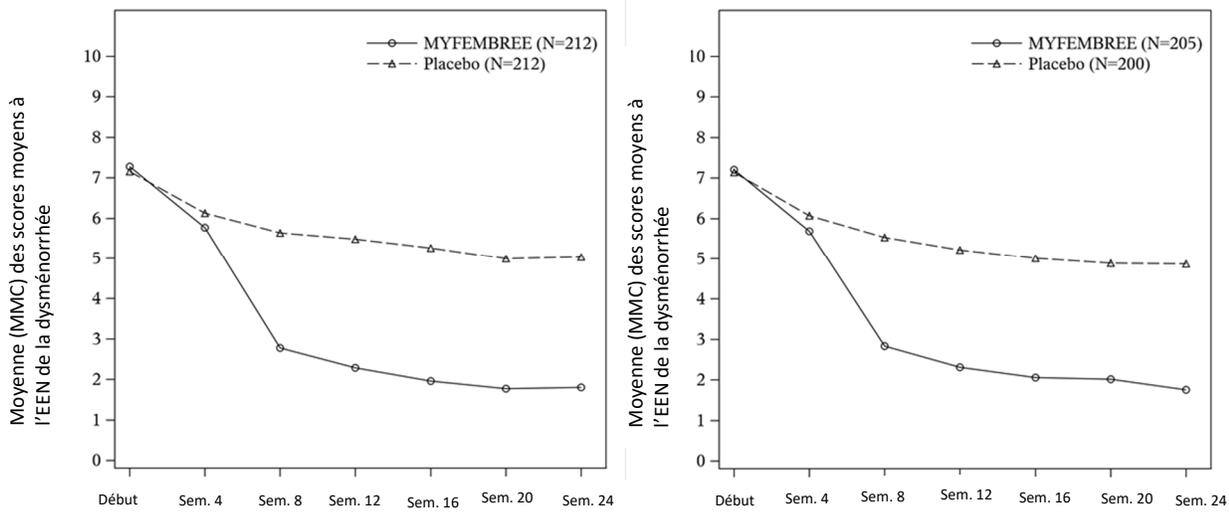
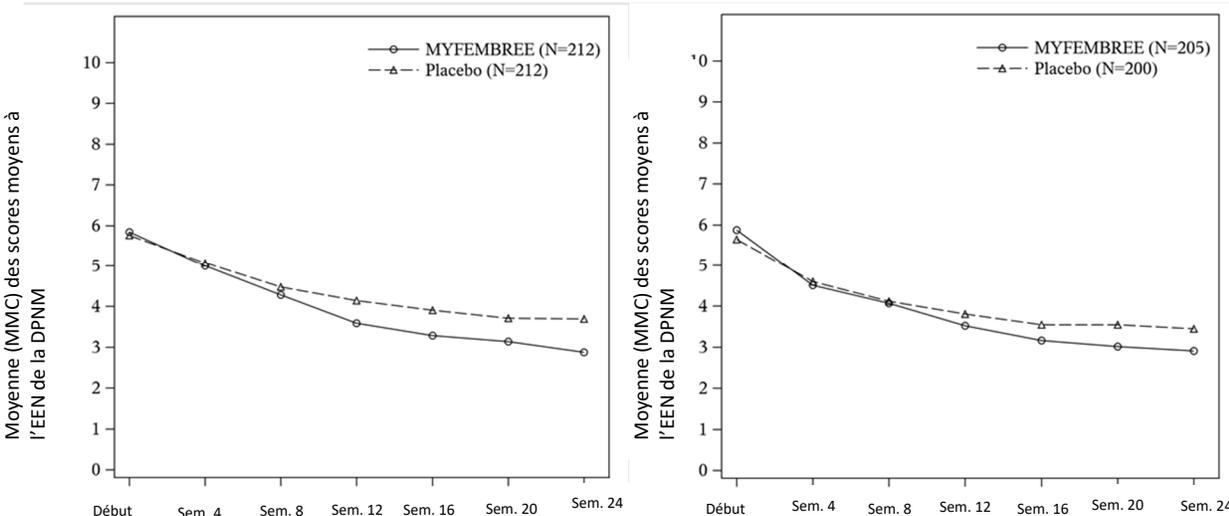


Figure 3 – Moyenne des scores à l'EEN de la DPNM sur 24 semaines pour les études S1 et S2

Étude S1

Étude S2



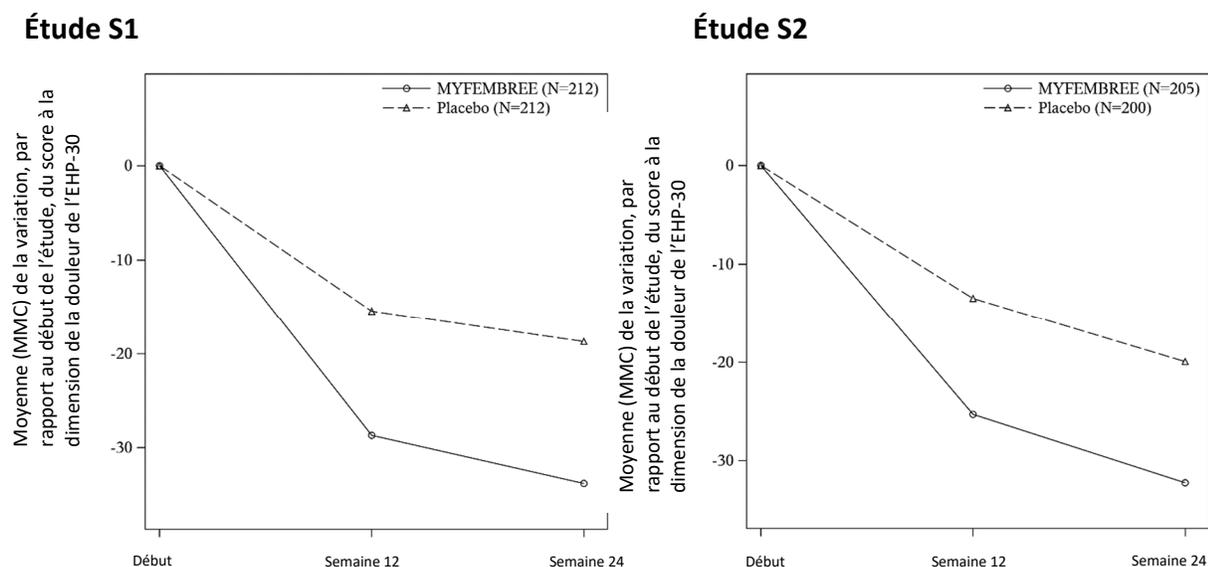
Réduction du score à la dimension de la douleur de l'EHP-30

Les répercussions des douleurs associées à l'endométriose sur le plan fonctionnel ont été mesurées au moyen de la dimension de la douleur du questionnaire EHP-30. Dans les 11 questions qui permettent d'évaluer cette dimension, la patiente doit indiquer à quelle fréquence elle a pu ou n'a pu se livrer à certaines activités fonctionnelles à cause des douleurs associées à l'endométriose au cours des 4 semaines précédentes (p. ex., impossibilité de prendre part à une activité sociale, d'accomplir des travaux domestiques; difficulté à s'asseoir, à rester debout, à marcher, à faire de l'exercice ou à pratiquer des loisirs).

Comparativement aux femmes du groupe placebo, celles du groupe MYFEMBREE ont signalé une amélioration statistiquement significative ($p < 0,0001$) du score à la dimension de la douleur de

l'EHP-30 (par rapport au score initial), à la 24^e semaine des études S1 et S2 (-33,8 points vs -18,7 points dans l'étude S1 et -32,2 points vs -20,0 points dans l'étude S2). La moyenne (MMC) de la variation du score à la dimension de la douleur de l'EHP-30 au fil du temps est illustrée à la **figure 4**.

Figure 4 – Variation moyenne du score à la dimension de la douleur de l'EHP-30 sur 24 semaines lors des études S1 et S2



Réduction de la dyspareunie

La dyspareunie associée à l'endométriose a été évaluée au début de l'étude et pendant le traitement dans un sous-groupe de femmes (68 % des femmes recrutées) ayant des relations sexuelles comportant une pénétration vaginale. La dyspareunie (douleur pendant les relations sexuelles) était évaluée quotidiennement sur une EEN à 11 points allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Dans les études S1 et S2, la réduction de la dyspareunie (entre le début et la 24^e semaine de l'étude) a été plus importante chez les femmes traitées par MYFEMBREE que chez celles sous placebo (moyenne [MMC] de la variation pour l'étude S1 : -2,4 vs -1,7, différence entre les traitements de -0,7 [IC à 95 % : de -1,3 à -0,1]; pour l'étude S2 : -2,4 vs -1,9, différence entre les traitements de -0,5 [IC à 95 % : de -1,0 à 0,0]).

Recours aux opioïdes et aux analgésiques

Les analgésiques de secours utilisés au début de l'étude étaient surtout des opioïdes associés à de l'acétaminophène. Dans les études S1 et S2, la proportion de femmes qui ne recouraient pas à des opioïdes à la semaine 24 était plus élevée (résultat statistiquement significatif) dans le groupe MYFEMBREE que dans le groupe placebo (*voir tableau 15*).

Tableau 15 – Recours à des analgésiques opioïdes de secours lors des études S1 et S2

	Étude S1		Étude S2	
	MYFEMBREE (N = 212)	Placebo (N = 212)	MYFEMBREE (N = 205)	Placebo (N = 200)

Proportion de femmes qui ne prenaient pas d'opioïdes au début de l'étude	69,8 %	73,6 %	51,2 %	53,0 %
Proportion de femmes qui ne recouraient pas aux opioïdes à la fin de l'étude	85,8 %	76,4 %	82,0 %	66,0 %
Différence vs placebo IC à 95 % Valeur <i>p</i>	9,4 % (de 2,0 à 16,8) 0,0005		16,0 % (de 7,5 à 24,4) < 0,0001	
Proportion de femmes qui ne prenaient pas d'opioïdes au début de l'étude et qui y recouraient à la fin de l'étude	3,4 % (n = 148)	7,7 % (n = 156)	1,9 % (n = 105)	11,3 % (n = 106)
Proportion de femmes qui prenaient des opioïdes au début de l'étude et qui n'y recouraient pas à la fin de l'étude	60,9 % (n = 64)	32,1 % (n = 56)	65,0 % (n = 100)	40,4 % (n = 94)

La valeur *p* a été calculée au moyen d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification en fonction de l'utilisation d'opioïdes au début de l'étude (oui, non), du temps écoulé depuis le premier diagnostic peropératoire d'endométriose (< 5 ans, ≥ 5 ans) et de la région géographique (Amérique du Nord, autre région).

Au terme des 24 semaines des études S1 et S2, les participantes admissibles pouvaient s'inscrire à une étude de prolongation sans insu à un seul groupe de 80 semaines (S3). Chez les femmes qui avaient été aléatoirement affectées au groupe MYFEMBREE dans les études S1 et S2, la réduction des scores aux EEN de la dysménorrhée et de la DPNM s'est maintenue pendant une période pouvant atteindre 104 semaines; par ailleurs, chez celles aléatoirement affectées au placebo, la réduction des douleurs associées à l'endométriose a été observée après le traitement par MYFEMBREE au cours de l'étude S3.

14.3 Récurrence des ménorragies après l'arrêt du traitement par MYFEMBREE

Au cours d'une étude de sevrage avec répartition aléatoire (étude L4), 229 femmes qui avaient pris part à l'étude de prolongation sans insu (étude L3) ont été de nouveau réparties aléatoirement pour poursuivre le traitement par MYFEMBREE ou le cesser (prise du placebo pendant 52 semaines additionnelles) à l'insu.

Chez les patientes qui ont été affectées au hasard au groupe placebo (sevrage du traitement), le laps de temps médian écoulé avant la récurrence des ménorragies était de 6 semaines.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études de toxicologie ont été menées sur le rélugolix. Il s'agissait plus précisément d'études sur la toxicité d'une dose unique menées chez le rat et le singe et d'études sur la toxicité de doses multiples menées chez la souris (durée maximale de 13 semaines), le rat (durée maximale de 26 semaines) et le singe (durée maximale de 39 semaines). Aucune étude non clinique n'a été réalisée sur l'utilisation du rélugolix en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthindrone. Les données non cliniques tirées des études classiques (pharmacologie de l'innocuité, toxicité de doses multiples, génotoxicité, cancérogénicité) n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'humain.

Toxicité d'une dose unique

Le rélugolix a été administré à des doses de 200, de 600 ou de 2000 mg/kg à des souris, des rats et des singes. La dose maximale tolérée (DMT) était de 2000 mg/kg chez toutes les espèces.

Toxicité de doses multiples

Chez la souris

Dans le cadre d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses orales menée chez la souris (10/sexe/groupe) qui comportait l'administration de doses de 0, de 200, de 600 ou de 2000 mg/kg/jour de rélugolix, la dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 600 mg/kg/jour (soit une exposition environ 1000 fois supérieure à celle [ASC] observée chez les femmes à la dose de 40 mg par jour) chez les souris des deux sexes. Chez les mâles, la DSENO a été établie en fonction de la diminution du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que de la diminution du poids des reins observées à la dose de 2000 mg/kg/jour. Une infiltration de cellules inflammatoires et une hyperplasie de l'épithélium muqueux du cæcum chez les femelles et du côlon chez les mâles et chez les femelles ont été observées à la dose de 2000 mg/kg/jour.

Chez le rat

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines sur la toxicité de doses orales, des rats (15/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0, de 10, de 30, de 100 ou de 300 mg/kg/jour par gavage. Des anomalies histologiques associées à une phospholipidose (PLD) ont été observées à des doses > 30 mg/kg/jour (soit une exposition environ 15 fois supérieure à celle [ASC] observée chez les femmes à la dose de 40 mg par jour) chez les mâles (infiltration de cellules spumeuses dans l'interstitium testiculaire à des doses ≥ 100 mg/kg/jour), mais elles n'ont pas été associées à des effets toxiques sur les organes, à des signes cliniques indésirables ou à des décès. La DSENO était de 300 mg/kg/jour chez les rats des deux sexes et elle était associée à une ASC moyenne du rélugolix de 30 514 ng·h/mL, soit une exposition environ 283 fois supérieure à celle observée chez les femmes à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), qui est de 40 mg par jour, d'après l'ASC.

Chez le singe

Dans le cadre d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de doses orales, des singes cynomolgus des deux sexes (4/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0, de 1,5, de 5, de 15 ou de 50 mg/kg/jour de rélugolix, suivies d'une période de récupération de 13 semaines visant à évaluer la réversibilité de tout effet observé. En général, le rélugolix a été bien toléré. Des observations attribuables aux effets pharmacologiques de ce médicament ont été faites, notamment une diminution de la fréquence des menstruations (à la dose de 50 mg/kg/jour) et une diminution du poids des ovaires (à des doses

≥ 5 mg/kg/jour). Des anomalies associées à une hépatotoxicité (élévation des taux d'ALAT et d'aspartate aminotransférase [ASAT] et modifications histologiques) ont été observées à la dose de 50 mg/kg/jour chez les singes des deux sexes, et leur réversibilité a été démontrée après la période de récupération de 13 semaines. Des anomalies évocatrices d'une PLD généralisée ont été observées chez des singes des deux sexes qui avaient reçu des doses de rélugolix > 1,5 mg/kg/jour (soit une exposition environ 2 fois supérieure à celle [ASC] observée chez les femmes à la dose de 40 mg par jour), mais elles n'ont pas été associées à des effets toxiques sur les organes, à des signes cliniques indésirables ou à des décès, et des signes évocateurs de leur réversibilité ont été observés après l'arrêt du traitement. La DSENO a été établie à 15 mg/kg/jour chez les singes des deux sexes d'après les signes d'hépatotoxicité observés et elle était associée à une ASC moyenne du rélugolix de 5198 ng·h/mL, soit une exposition environ 48 fois supérieure à celle observée chez les femmes à la DMRH (40 mg par jour), d'après l'ASC. On ignore la portée clinique de cette observation d'une PLD généralisée.

Cancérogénicité

Rélugolix

Des études de cancérogénicité de 2 ans ont été menées chez des souris qui ont reçu des doses de rélugolix pouvant atteindre 100 mg/kg/jour par voie orale et chez des rats qui ont reçu des doses de ce médicament allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Le rélugolix ne s'est révélé cancérogène ni chez la souris ni chez le rat à des doses associées à des expositions pouvant être environ 260 fois (chez la souris) ou 776 fois (chez le rat) supérieures à celle observée chez les femmes à la DMRH (40 mg par jour), d'après l'ASC.

E2/ANET

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'estrogènes naturels ou de synthèse fait augmenter la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie.

Génotoxicité

Rélugolix

Le rélugolix ne s'est pas révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) in vitro et ne s'est pas non plus révélé clastogène lors du test d'aberrations chromosomiques réalisé in vitro sur des cellules pulmonaires de hamster chinois ni lors du test du micronoyau réalisé in vivo sur des cellules de moelle osseuse de rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Rélugolix

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité chez le rat, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour (soit environ 700 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], qui est de 40 mg par jour). Chez le rat, l'affinité du rélugolix pour les récepteurs

de la GnRH était plus de 1000 fois inférieure à celle observée chez l'humain, et cette étude correspond à une évaluation de cibles non pharmacologiques du rélugolix.

Chez des souris knock-in (c.-à-d. chez lesquelles un gène a été remplacé par un autre) porteuses de récepteurs humains de la GnRH, l'administration orale du rélugolix à raison de 100 mg/kg ou plus 2 fois par jour a provoqué chez les femelles un diestrus constant et une diminution du poids des ovaires et de l'utérus; toutefois, ces effets étaient réversibles après l'arrêt de l'administration de ce médicament. Chez les souris knock-in mâles, l'administration orale du rélugolix à raison de 3 mg/kg ou plus 2 fois par jour pendant 28 jours a entraîné une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales. Ces effets étaient réversibles, mais le poids des testicules ne s'était pas complètement normalisé au cours des 28 jours qui ont suivi l'arrêt de l'administration du médicament.

Lors d'une étude de toxicologie de 39 semaines menée chez le singe, une diminution de la fréquence des menstruations a été observée chez les femelles qui ont reçu une dose de 50 mg/kg/jour de rélugolix (soit une dose 179 fois supérieure à la DMRH, qui est de 40 mg par jour, d'après l'ASC). Cet effet s'était partiellement corrigé après une période de récupération de 13 semaines. Aucun effet significatif n'a été observé sur les organes reproducteurs des mâles qui ont reçu des doses orales de rélugolix pouvant atteindre 50 mg/kg/jour.

Lors d'une étude sur le développement embryofœtal, l'administration orale de rélugolix à des rates gravides (du 6^e au 17^e jour de la gestation) n'a pas eu d'effet sur la gestation ni sur les paramètres fœtaux à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, dose à laquelle on a observé des signes de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture). La dose sans effet indésirable observable (DSEIO) chez la mère a été établie à 200 mg/kg/jour. On n'a pas observé de malformations suivant l'administration de doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour. Chez la rate, l'affinité de liaison du rélugolix pour les récepteurs de la GnRH est plus de 1000 fois inférieure à celle qu'on observe chez la femme.

Au cours d'une étude similaire sur le développement embryofœtal, l'administration orale de rélugolix à des lapines gravides (du 6^e au 18^e jour de la gestation) a entraîné l'avortement, la perte totale de la portée ou la baisse du nombre de fœtus vivants à la dose de 9 mg/kg/jour (ASC : 106 ng*h/mL le 18^e jour de la gestation), soit une exposition à peu près équivalente à celle observée avec la DMRH, qui est de 40 mg par jour. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée chez les fœtus survivants. On n'a pas relevé d'effets liés au traitement avec une dose de 3 mg/kg/jour (qui entraîne une exposition correspondant à environ 0,23 fois celle observée avec la DMRH) ou moins. L'affinité de liaison du rélugolix pour les récepteurs de la GnRH chez la lapine est inconnu.

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez la rate, l'administration orale de rélugolix à la fin de la gestation et pendant la lactation (du 6^e jour de la gestation au 20^e jour de la lactation) n'a pas eu d'effets sur le développement prénatal et postnatal à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, dose à laquelle on a observé des signes de toxicité maternelle (effet sur le gain de poids corporel). La DSEIO chez la mère a été établie à 100 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

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

MYFEMBREE

Comprimés de rélugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthindrone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MYFEMBREE** 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 **MYFEMBREE** sont disponibles.

Mise en garde et précautions importantes

Troubles de la coagulation :

- La prise de MYFEMBREE peut accroître le risque de formation de caillots sanguins dans les jambes (thrombose veineuse profonde) et les poumons (embolie pulmonaire), ainsi que d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque. Le risque est particulièrement élevé chez les femmes qui sont exposées à des troubles de la coagulation.
- Ne prenez pas MYFEMBREE si vous :
 - avez actuellement, ou avez déjà eu, des troubles de la coagulation; ou
 - présentez des facteurs de risque de troubles de la coagulation (p. ex., obésité, diabète); ou
 - avez plus de 35 ans et que vous fumez; ou
 - êtes atteinte d'hypertension (haute pression) non maîtrisée.

Pourquoi utilise-t-on MYFEMBREE?

MYFEMBREE est utilisé chez les femmes adultes qui n'ont pas encore atteint la ménopause pour prendre en charge :

- les saignements menstruels abondants associés aux fibromes utérins;
- les douleurs modérées ou sévères associées à l'endométriose.

Comment MYFEMBREE agit-il?

Les trois ingrédients médicinaux de MYFEMBREE agissent de la manière suivante :

- Le rélugolix abaisse les taux d'hormones appelées *estrogène* et *progestérone*, ce qui réduit les saignements associés aux fibromes utérins et les douleurs associées à l'endométriose.
- L'estradiol (un estrogène) réduit le risque de perte osseuse.
- L'acétate de noréthindrone (un progestatif) réduit le risque d'épaississement anormal du revêtement de l'utérus; il doit donc être administré aux femmes qui prennent de l'estrogène et dont l'utérus est intact.

Quels sont les ingrédients de MYFEMBREE?

Ingrédients médicinaux : rélugolix, estradiol et acétate de noréthindrone

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine

MYFEMBREE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé renfermant 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone

N'utilisez pas MYFEMBREE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au rélugolix, à l'estradiol, à l'acétate de noréthindrone ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament ou de son contenant;
- vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins dans les jambes (thrombose veineuse profonde) ou les poumons (embolie pulmonaire);
- vous avez ou avez déjà eu une maladie provoquée par la formation de caillots sanguins dans les artères (par exemple, crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou angine de poitrine);
- vous avez un trouble de la coagulation (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III, ou facteur V Leiden);
- vous avez 35 ans ou plus et vous souffrez :
 - de maux de tête associés à des symptômes comme une paralysie ou une perte de contrôle des muscles, ou
 - de migraines qui s'accompagnent de problèmes de vue;
- vous faites de l'hypertension (haute pression) et celle-ci n'est pas maîtrisée;
- vous fumez et avez plus de 35 ans;
- vous souffrez d'ostéoporose;
- vous avez, êtes soupçonnée d'avoir, ou avez déjà eu un cancer du sein;
- vous avez, êtes soupçonnée d'avoir, ou avez déjà eu un type de cancer dit *hormonosensible* (par exemple, cancer de l'endomètre) ou si vous courez un risque accru de présenter un tel cancer;
- vous avez ou avez déjà eu une tumeur au foie;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie, et les résultats des évaluations du fonctionnement de votre foie ne sont pas redevenus normaux;
- vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être; MYFEMBREE peut provoquer une fausse-couche;
- vous allaitez; consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par MYFEMBREE;
- vous utilisez une méthode de contraception hormonale;
- vous avez des saignements génitaux dont la cause est inconnue;
- vous avez subi une perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique;
- vous souffrez d'hyperplasie endométriale (épaississement anormal de la muqueuse de l'utérus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYFEMBREE, 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 avez un prédiabète ou un diabète.
- votre taux sanguin de triglycérides (gras) est élevé.
- vous devez subir une chirurgie ou être alitée. MYFEMBREE peut accroître le risque de formation de caillots sanguins après une chirurgie. Par conséquent, si vous devez subir une chirurgie, votre professionnel de la santé vous conseillera peut-être d'arrêter de prendre MYFEMBREE 4 à 6 semaines avant celle-ci. Vous discuterez avec lui de la date d'interruption du traitement par MYFEMBREE avant la chirurgie et de la date de reprise de ce traitement après la chirurgie.
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire en raison de la prise d'estrogènes ou d'une grossesse.
- vous avez ou avez déjà eu une fracture ou d'autres affections qui peuvent provoquer des problèmes osseux, ou vous prenez des médicaments qui peuvent affaiblir les os.
- vous souffrez ou avez souffert d'une dépression, ou vous avez ou avez déjà eu des changements d'humeur ou des idées ou un comportement suicidaires.
- vous devez faire des analyses sanguines ou une analyse d'urine, étant donné que MYFEMBREE peut influencer sur les résultats de certaines d'entre elles, notamment celles qui permettent d'évaluer le fonctionnement de la thyroïde, les taux de stéroïdes, d'hormones et de cholestérol et la coagulation du sang.

Autres mises en garde

Troubles osseux : La prise de MYFEMBREE peut entraîner une perte osseuse. Votre professionnel de la santé pourrait demander des radiographies pour surveiller la santé de vos os. Vous courez un risque accru de perte osseuse si vous :

- avez des antécédents de fracture par traumatisme de faible intensité et que vous êtes exposée à l'ostéoporose;
- prenez des médicaments qui pourraient diminuer votre densité osseuse (p. ex., anticonvulsivants, corticostéroïdes à action générale ou en inhalation, inhibiteurs de la pompe à protons);
- prenez MYFEMBREE longtemps.

Tension artérielle élevée : La prise de MYFEMBREE peut faire augmenter la tension artérielle. Voyez régulièrement votre professionnel de la santé afin de faire vérifier votre tension artérielle.

Hausse des taux de sucre et de gras dans le sang :

- Le traitement par MYFEMBREE peut augmenter le taux de sucre dans le sang (glycémie). Votre professionnel de la santé surveillera votre glycémie.
- La prise de MYFEMBREE peut augmenter votre taux sanguin de cholestérol. Votre professionnel de la santé surveillera les taux de gras dans votre sang et pourrait mettre fin à votre traitement s'ils sont trop élevés. Si vous avez déjà un taux sanguin élevé de triglycérides (un type de gras), vous pourriez courir un risque élevé de pancréatite.

Examen des seins : Votre professionnel de la santé pourrait procéder à l'examen de vos seins et vous prescrire une mammographie.

Test de grossesse : Si vous devenez enceinte, vous aurez peut-être de la difficulté à vous en rendre compte, parce que MYFEMBREE peut entraîner une diminution, ou même l'arrêt, de vos menstruations. Surveillez par conséquent les autres signes de grossesse, tels que la sensibilité des seins, la prise de poids et les nausées.

Contraception : Vous devez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant votre traitement et pendant une semaine après la fin de celui-ci, car l'usage d'une méthode contraceptive à base d'estrogène peut nuire à l'effet de MYFEMBREE.

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 MYFEMBREE :

- érythromycine
- rifampicine

Comment MYFEMBREE s'administre-t-il?

- Prenez MYFEMBREE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Prenez MYFEMBREE à peu près à la même heure tous les jours, avec ou sans aliments et avec un peu de liquide au besoin.
- Évitez de prendre MYFEMBREE avec des inhibiteurs oraux de la P-gp. Si vous devez également prendre un inhibiteur oral de la P-gp, prenez votre comprimé MYFEMBREE en premier et patientez au moins 6 heures avant de prendre cet inhibiteur. Si vous ne savez pas si vous prenez ce type de médicament, demandez à votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait :
 - vous faire passer un test de grossesse avant le début du traitement par MYFEMBREE;
 - vous dire d'arrêter de prendre des contraceptifs hormonaux avant le début du traitement par MYFEMBREE.
- Vous devez commencer à prendre MYFEMBREE le plus tôt possible après le début de vos menstruations, plus précisément 5 jours au plus tard après celui-ci. Vos menstruations deviendront peut-être irrégulières ou abondantes si vous commencez à prendre MYFEMBREE à un autre moment de votre cycle menstruel.
- Si vous voulez arrêter de prendre MYFEMBREE, commencez par consulter votre professionnel de la santé. Il vous expliquera les effets de l'arrêt du traitement et discutera avec vous des solutions de rechange à votre disposition.

Dose habituelle

Prenez 1 comprimé 1 fois par jour par voie orale.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de MYFEMBREE, 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 sautez une dose, prenez-la le jour même dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

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

Lorsque vous prenez MYFEMBREE, 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.

Effets secondaires possibles :

- Maux de dos
- Irritabilité
- Baisse de la libido (diminution de l'intérêt pour le sexe)
- Perte de cheveux ou éclaircissement des cheveux
- Maux de tête
- Bouffées de chaleur
- Augmentation de la transpiration
- Indigestion
- Douleur aux articulations
- Sueurs nocturnes

MYFEMBREE peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Apparition ou aggravation de la dépression ou de l'anxiété, ou autres modifications de l'humeur		√	
Volonté de mettre fin à ses jours (idées suicidaires)			√
Haute pression		√	
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans un poumon) : douleur vive à la poitrine, toux avec crachats de sang, essoufflement soudain			√
Thrombose veineuse profonde (formation d'un caillot sanguin dans une jambe) : douleur au			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
mollet, qui peut être rouge, gonflé ou chaud au toucher			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse d'écrasement de la poitrine ou de lourdeur thoracique, brûlures d'estomac, essoufflement, nausées, sueurs froides, étourdissement			√
AVC : mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, problème de vue ou d'élocution, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
Caillot de sang dans l'œil : perte soudaine et inexplicée de la vue (partielle ou complète) ou vision double			√
Changements dans les seins (p. ex., bosse dans le sein ou cancer du sein) : douleur et sensibilité, bosses, écoulement du mamelon		√	
Expulsion ou prolapsus d'un myome (expulsion complète ou partielle d'un fibrome utérin par le vagin), qui s'accompagne généralement de crampes et de saignements vaginaux plus abondants		√	
Cholestase (problème de vésicule biliaire) : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles		√	
Saignements utérins excessifs : saignements vaginaux anormaux, saignements qui durent trop longtemps, qui sont trop abondants ou qui sont inattendus	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, fatigue, nausées, vomissements, enflure généralisée, douleur dans la partie supérieure droite du ventre ou ecchymoses (bleus)			√
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode 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

- Conservez MYFEMBREE à la température ambiante, c'est-à-dire entre 15 et 30 °C.
- Ne jetez pas les comprimés non utilisés dans les toilettes.
- Utilisez le contenu des flacons en polyéthylène haute densité de 60 mL renfermant 28 comprimés et un dessicatif en 28 jours.
- Rapportez les comprimés non utilisés à la pharmacie ou mettez-les au rebut de façon sécuritaire en respectant les exigences locales en la matière. Les composés hormonaux actifs qu'ils renferment

peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Ces mesures ont pour but de protéger l'environnement.

- Gardez MYFEMBREE hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MYFEMBREE :

- 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du distributeur et de l'importateur (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI pour Sumitomo Pharma Switzerland GmbH.

Dernière révision : 13 octobre 2023