

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

**PrPREMARIN^{MD} INTRAVEINEUX
(Œstrogènes conjugués pour injection, D.N.C.)**

25 mg d'œstrogènes conjugués par fiole, pour la voie intraveineuse ou intramusculaire

HORMONES ŒSTROGÈNES

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

**Date de révision :
30 juin 2025**

N° de contrôle : 294823

TABLE DES MATIÈRES

NOM DU MÉDICAMENT	3
CLASSE PHARMACOLOGIQUE	3
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE.....	6
PRÉCAUTIONS	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
ENTREPOSAGE ET RECONSTITUTION.....	19
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES.....	23

NOM DU MÉDICAMENT

PREMARIN^{MD} intraveineux

Œstrogènes conjugués pour injection, D.N.C., dosés à 25 mg par fiole

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Hormones œstrogènes

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les œstrogènes agissent en se liant à des récepteurs nucléaires dans les tissus œstrogénosensibles. Jusqu'à présent, deux récepteurs des œstrogènes ont été identifiés. Leur proportion varie selon les tissus. On trouve des récepteurs œstrogéniques dans divers tissus, notamment dans la paroi des vaisseaux sanguins, les organes génitaux, les seins, le cerveau, le foie et les os de la femme. Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Par leur action, les œstrogènes réduisent les taux de ces gonadotrophines, qui sont élevés après la ménopause.

Les œstrogènes endogènes sont principalement responsables du développement et du maintien de l'appareil génital et des caractères sexuels secondaires féminins.

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

Bien que les œstrogènes circulants soient maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques, l'œstradiol est le principal œstrogène intracellulaire chez

l'humain et son action sur les récepteurs est nettement plus élevée que celle de l'œstrone et de l'œstriol.

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

Les œstrogènes circulants modulent les effets de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines hypophysaires, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. L'œstrogénothérapie agit en réduisant les taux de ces hormones qui augmentent chez les femmes ménopausées.

Les œstrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils peuvent exercer une action directe à la surface de la cellule par un mécanisme de « récepteurs non œstrogéniques » ou agir directement avec le récepteur œstrogénique à l'intérieur de la cellule. Les œstrogènes traversent la membrane cellulaire, se distribuent dans la cellule et se lient au récepteur œstrogénique nucléaire, protéine fixatrice de l'ADN présente dans les tissus œstrogénosensibles, qu'ils activent. Le récepteur des œstrogènes activé se lie à des séquences spécifiques d'ADN, ou éléments hormonosensibles, ce qui stimule la transcription des gènes adjacents, d'où les effets observés. On trouve des récepteurs œstrogéniques dans la paroi des vaisseaux sanguins, les organes génitaux, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus, le foie et les os de la femme.

Les œstrogènes conjugués sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après libération du médicament. Certains œstrogènes sont excrétés dans la bile, mais ils sont réabsorbés par l'intestin et ramenés au foie par la veine porte. Les œstrogènes conjugués hydrosolubles sont fortement acides et sont ionisés dans les liquides biologiques, ce qui favorise leur élimination par les reins, étant donné que la réabsorption tubulaire est minime.

Lorsqu'ils sont appliqués localement, leur absorption est habituellement suffisante pour que des effets généraux soient observés. Lorsque les œstrogènes sont conjugués avec des groupes aryles ou alkyles pour l'administration parentérale, l'absorption des préparations huileuses est ralentie et la durée d'action, prolongée, de telle sorte que l'absorption d'une injection intramusculaire unique de valérate ou de cypionate d'œstradiol s'échelonne sur plusieurs semaines.

L'organisme traite les œstrogènes exogènes, de même que leurs esters, essentiellement de la même façon que les hormones endogènes.

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée pharmacodynamique sur les œstrogènes conjugués administrés seuls.

PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution

La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes sont largement distribués dans l'organisme et se trouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et à l'albumine.

Métabolisme

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

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

Excrétion

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Traitement des saignements utérins anormaux dus à un déséquilibre hormonal en l'absence d'atteinte organique.

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

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi des œstrogènes est contre-indiqué chez la femme en présence des affections suivantes :

- Maladie ou dysfonction hépatique évolutive ou chronique, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne sont pas normaux.

- Cancer du sein confirmé ou présumé, ou antécédents personnels.
- Tumeur maligne œstrogéno-dépendante confirmée ou présumée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Grossesse confirmée ou présumée (*voir MISES EN GARDE : Effets durant la grossesse*).
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite.
- Présence ou antécédents de maladie thrombo-embolique artérielle confirmée (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Perte complète ou partielle de la vue, causée par une affection vasculaire ophtalmique.
- Hypersensibilité au médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'une des composantes de son contenant. Consultez les sections **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES** et **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES** pour obtenir la liste complète des ingrédients.
- Troubles thrombophiliques confirmés (p. ex., déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, mutation du gène de la prothrombine ou présence d'anticorps anticardiolipine).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

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

- **Ne pas** prescrire d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Prescrire **la dose minimale efficace** pour l'indication approuvée.
- Limiter le traitement hormonal à **la plus courte durée** possible pour l'indication approuvée.

Un curetage est indiqué lorsqu'il est impossible de maîtriser une hémorragie utérine anormale ou sa récurrence inattendue.

Premarin intraveineux est indiqué pour un traitement de brève durée. Il faut cependant tenir compte des mises en garde et des précautions associées au traitement par des EC (œstrogènes conjugués).

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 femmes sous *association œstroprogestative* contre 30 sous placebo) (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *JAMA*. 2002).

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

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

Données épidémiologiques/méta-analyse : Les données épidémiologiques dont on dispose indiquent que l'association œstroprogestative chez les femmes ménopausées comporte un risque accru de cancer du sein invasif. Une vaste méta-analyse d'études de cohorte prospectives menées auprès de 108 647 femmes ménopausées qui ont eu un cancer du cancer à l'âge moyen de 65 ans a également fait état d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes traitées par une association œstroprogestative ou une œstrogénothérapie simple. Non seulement le risque de cancer du sein augmente en fonction de la durée du traitement, mais il pourrait également persister jusqu'à plus de 10 ans après l'arrêt de celui-ci. Des études observationnelles portent aussi à croire que le risque de cancer du sein est plus grand et devient apparent plus tôt lors d'un traitement œstroprogestatif comparativement à l'œstrogénothérapie simple. Aucune variation importante du risque de cancer du sein n'a été observée, en général, dans les études ayant évalué

diverses préparations œstroprogestatives, quelles que soient les doses et les voies d'administration utilisées.

On a signalé que l'administration d'œstrogènes seuls entraînait une augmentation du nombre de mammographies anormales commandant une analyse plus approfondie.

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

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

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

Une mammographie est recommandée avant un THM et à intervalles réguliers pendant celui-ci, selon le jugement du médecin et les risques perçus dans chaque cas.

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

Il faut conseiller aux femmes de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins et leur expliquer comment procéder.

Cancer de l'endomètre

L'administration d'œstrogènes seuls chez la femme non hystérectomisée a été associée à une hausse du risque de cancer de l'endomètre.

Ce risque est de 2 à 12 fois plus élevé chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls par voie orale que chez les non-utilisatrices et semble dépendre de la durée du traitement et de la dose orale d'œstrogènes. C'est un usage prolongé qui semble augmenter le plus ce risque, celui-ci étant multiplié par un facteur de 15 à 24 dans le cas d'un traitement de 5 à 10 ans ou plus, et le risque a persisté pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause (THM). Il a été observé que l'ajout d'un progestatif au traitement œstrogénique postménopausique permet de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre, qui pourrait être un précurseur du cancer de l'endomètre.

Il est important d'assurer le suivi clinique des femmes qui prennent des œstrogènes ou une association œstroprogestative. Les mesures diagnostiques pertinentes doivent être prises pour

éliminer la possibilité d'un cancer dans tous les cas de saignement utérin anormal persistant ou récidivant d'origine indéterminée.

Cancer de l'ovaire

Selon des études épidémiologiques récentes, le traitement hormonal de la ménopause (*œstrogénothérapie simple et traitement œstroprogestatif*), en particulier pendant 5 ans ou plus, a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Risque cardiovasculaire

Le THM serait associé à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de thrombose veineuse profonde (TVP).

Le médecin doit donc être conscient de la possibilité de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne et embolie cérébrale ou pulmonaire) durant l'œstrogénothérapie substitutive et être à l'affût des premières manifestations. Si un tel événement survenait ou était soupçonné, il y aurait lieu d'interrompre le traitement immédiatement.

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

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

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant être plus élevé chez les personnes qui sont susceptibles d'être atteintes de migraines avec aura, celles-là devraient être surveillées attentivement.

Résultats de l'étude WHI

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

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

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

- 12 cas de plus d'AVC (44 femmes sous œstrogénothérapie simple contre 32 sous placebo);

- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronopathie.

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

Résultats des études HERS et HERS II

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

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

Hématologie

Thromboembolie veineuse (TEV)

Dans le volet de l'étude WHI portant sur l'administration orale d'œstrogènes seuls, la hausse du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) a été jugée statistiquement significative (23 cas contre 15 par 10 000 années-femmes). Une hausse du risque d'EP a été signalée, mais elle n'a pas atteint la signification statistique. La hausse du risque de TEV (TVP et EP) a été démontrée au cours des deux premières années (30 cas contre 22 par 10 000 années-femmes).

Si une TEV survenait ou était soupçonnée, il y aurait lieu d'interrompre immédiatement le traitement par Premarin intraveineux (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Dans la mesure du possible, il faut interrompre l'administration de Premarin intraveineux au moins de 4 à 6 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

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

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

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire

En cas d'anomalie de la vision : Advenant une perte partielle ou totale de la vue, un début soudain d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine, on interrompra l'administration de Premarin intraveineux en attendant de procéder à un examen. Si l'examen révèle la présence d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes, on mettra fin au traitement. Des cas de thrombose rétinienne vasculaire ont été signalés chez des femmes prenant des œstrogènes, avec ou sans progestatif.

Démence

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

L'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), une sous-étude clinique de la WHI, visait à déterminer si le traitement hormonal de la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne présentant pas de démence au départ.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués et 2,5 mg d'AMP, soit un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de 1 an a révélé :

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

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués, soit un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de 1 an a révélé :

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

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

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes sous *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 sous placebo) pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an.

Épilepsie

Il faut être particulièrement prudent chez les femmes atteintes d'épilepsie, car les œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent exacerber cette maladie.

Oreilles/nez/gorge

Otospongiose

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

Fonctionnement hépatique, biliaire et pancréatique

Affection de la vésicule biliaire

Le risque d'affection vésiculaire confirmée par chirurgie et nécessitant une intervention chirurgicale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes sous THM.

Hémangiomes hépatiques

La présence d'hémangiomes hépatiques impose la prudence, car le THM peut causer une exacerbation.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé

La présence de lupus érythémateux disséminé impose la prudence, car le THM peut causer une exacerbation de cette maladie.

Œdème angioneurotique

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

PRÉCAUTIONS

Précautions générales

Après l'arrêt du saignement lorsque la cause présumée de l'hémorragie utérine est un déséquilibre hormonal, il faut procéder à un examen physique complet en accordant une attention spéciale aux organes pelviens et aux seins. Si le diagnostic est confirmé, il convient de prendre les mesures appropriées pour la prévention d'une récurrence.

Hypertriglycéridémie

Dans l'étude HOPE (*Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen*), la prise d'EC à 0,625 mg, à 0,45 mg et à 0,3 mg a entraîné après un an une hausse moyenne de 34,3, de 30,2 et de 25,1 pour cent, respectivement, de la triglycéridémie par rapport aux valeurs initiales, comparativement à une hausse de 10,8 pour cent avec le placebo.

La prudence s'impose chez les femmes hypertriglycéridémiques puisqu'on a signalé de rares cas d'élévation massive des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite lors d'une ETS chez ces sujets.

Porphyrrie

Les femmes présentant une porphyrie doivent être soumises à une surveillance spéciale durant une ETS ou un THM, car les œstrogènes peuvent exacerber cette maladie.

Dysfonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés de façon périodique quand on soupçonne la présence d'une affection hépatique (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Une dysfonction hépatique peut réduire le métabolisme des œstroprogestatifs administrés par voie orale.

Lorsqu'une patiente doit subir des épreuves fonctionnelles hépatique ou endocrinienne ou une intervention chirurgicale, il faut, avant d'envoyer les spécimens au laboratoire, informer ce dernier du traitement que prend la patiente. La section **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire** contient plus de détails sur les épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes.

Antécédents d'ictère cholestatique

La prudence est de mise chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère cholestatique en relation avec la prise d'œstrogènes ou la grossesse. Advenant un ictère cholestatique, on doit cesser le traitement et effectuer les examens appropriés.

Tension artérielle élevée

Des hausses substantielles de la tension artérielle au cours d'un THM ont été signalées dans un petit nombre d'exposés de cas et attribuées à des réactions idiosyncrasiques aux œstrogènes. Au cours d'une vaste étude clinique comparative avec placebo et à répartition aléatoire, on n'a pas relevé d'effet systémique du THM sur la tension artérielle. Toute hausse tensionnelle observée chez des femmes antérieurement normotendues ou hypertendues doit faire l'objet d'une investigation; le traitement devra être interrompu dans certains cas.

Hypocalcémie

Les œstrogènes seront utilisés avec précaution chez les femmes atteintes d'une maladie les prédisposant à l'hypocalcémie sévère.

Rétention aqueuse

Comme les œstroprogestatifs peuvent causer une certaine rétention aqueuse, la prescription d'une œstrogénothérapie en présence d'un trouble sur lequel ce facteur peut influencer, tel que l'insuffisance cardiaque ou rénale et l'asthme, commande une surveillance étroite de la patiente.

Exacerbation d'autres maladies

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

Hypothyroïdie

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

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

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

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme la prise prolongée d'œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques ou de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et aux femmes atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

Le fonctionnement thyroïdien doit être surveillé régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent des œstrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes demeurent à l'intérieur des seuils acceptables (*voir* **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Fibromyomes utérins

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

Endométriose

La prise d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et des signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir Premarin intraveineux (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Allaitement

On a démontré que l'administration d'œstrogènes aux femmes qui allaitent réduisait la quantité de lait maternel, ainsi que sa qualité. On a retrouvé une quantité décelable d'œstrogènes dans le lait de mères qui prenaient le médicament. La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des œstrogènes à une femme qui allaite.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Premarin intraveineux n'ont pas été établies chez les enfants. Ce traitement n'est pas indiqué chez ces derniers.

Personnes âgées (> 65 ans)

Le nombre de femmes âgées ayant participé aux études cliniques sur Premarin n'était pas suffisant pour déterminer si les effets de celui-ci diffèrent chez les femmes de plus de 65 ans comparativement aux femmes plus jeunes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments ayant des effets sur les enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, dérivés de l'hydantoïne, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone et rifampicine) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes.

Les données provenant d'une étude sur les interactions médicamenteuses associées aux combinaisons d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone administrées par voie orale démontrent que le devenir pharmacocinétique des deux médicaments n'est pas modifié lorsqu'ils sont administrés conjointement. Les autres interactions médicamenteuses des œstrogènes conjugués sur le plan clinique n'ont pas été évaluées.

Les études in vitro et in vivo ont montré que le 17 β -œstradiol, l'une des composantes des œstrogènes conjugués, est métabolisé partiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peuvent influencer sur le métabolisme des œstrogènes. Les inducteurs de la CYP3A4 comme les préparations de millepertuis (*Hyperticum perforatum*), le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la dexaméthasone peuvent réduire la concentration plasmatique d'œstrogènes et, de ce fait, en diminuer les effets thérapeutiques ou modifier le profil des saignements utérins. Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme la cimétidine, l'érythromycine, le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse peuvent accroître la concentration plasmatique d'œstrogènes et causer des effets secondaires.

Lamotrigine :

Il a été constaté que la prise concomitante de contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes et de lamotrigine entraîne l'induction de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, d'où une réduction considérable de sa concentration plasmatique. La maîtrise des crises convulsives pourrait donc s'en trouver amoindrie. La même interaction a été observée chez des femmes qui prenaient de la lamotrigine avec un TMH à base d'œstrogènes.

Les médecins et autres professionnels de la santé devraient connaître les produits en vente libre pris par la patiente, y compris les plantes médicinales et les substances naturelles, disponibles dans les magasins de produits naturels.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Avant de recevoir Premarin intraveineux, la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente devrait aussi subir certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de rappel doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder au moins 1 fois par année à un examen. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

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

Les produits contenant des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques :

- Augmentation du temps de Quick, du temps de céphaline et du temps d'agrégation plaquettaire facilitée par la noradrénaline; hausse du nombre de plaquettes; augmentation des valeurs pour les facteurs plaquettaires, le facteur II, le facteur VII antigène, l'activité coagulante du facteur VIII, les facteurs IX, X et XII, le complexe VII-X, le complexe II, VII et X et la bêta-thromboglobuline; réduction des taux d'anti-facteur Xa et d'antithrombine III; baisse de l'activité de l'antithrombine III; augmentation du taux de

- fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation du taux d'antigène plasminogène et de l'activité plasminogène.
- Augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG) entraînant une hausse de la concentration totale d'hormones thyroïdiennes circulantes (T₁), déterminée par les taux d'iode lié aux protéines (PBI), de T₄ (par chromatographie sur colonne ou dosage radio-immunologique) ou de T₃ (par dosage radio-immunologique); réduction de la fixation de la T₃ libre sur une résine échangeuse d'ions, traduisant une élévation du taux de TBG; aucune modification des concentrations de T₄ et de T₃ libres.
 - Il peut y avoir augmentation des taux sériques d'autres protéines de liaison, par exemple la transcortine (CBG) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), entraînant respectivement une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives peuvent diminuer. D'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (substrat angiotensinogène-rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
 - Intolérance au glucose (c'est pourquoi les femmes diabétiques sous traitement œstrogénostatif substitutif doivent être surveillées étroitement).
 - Hausse des concentrations plasmatiques de HDL et de la sous-fraction HDL-2, baisse de la concentration de C-LDL, augmentation du taux de triglycérides.

Les résultats des analyses de laboratoire susmentionnées sont fiables seulement lorsque la thérapie est interrompue depuis 2 à 4 semaines. L'anatomopathologiste doit savoir que la patiente est sous THM quand des spécimens lui sont envoyés.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus graves associées aux œstrogènes sont mentionnées aux rubriques **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'usage d'œstrogènes conjugués administrés par voie intraveineuse :

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Très rare : Mastalgie

Troubles de l'appareil digestif :

Rare : Colite ischémique

Très rares : Nausées, vomissements, ballonnements, douleur abdominale

Troubles du système nerveux :

Rares : Risque de potentialisation de la croissance d'un méningiome bénin

Très rares : Étourdissements, céphalées, migraines, nervosité

Troubles vasculaires :

Rares : Embolie pulmonaire, thrombose veineuse

Très rares : Thrombophlébite superficielle, hypotension, phlébite (point d'injection)

Troubles généraux et au siège d'administration :

Rares : Douleur au point d'injection, œdème au point d'injection, œdème

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Très rare : Éruption cutanée

Troubles du système immunitaire :

Très rares : Urticaire, œdème de Quincke, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux, voir les rubriques **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut toujours sopeser minutieusement les avantages et les risques du THM, en tenant compte des risques liés à la durée du traitement (voir **MISES EN GARDE**). Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, devraient être prescrits à la dose minimale efficace et pour la plus courte période compatible avec les objectifs du traitement et les risques individuels. En l'absence de données comparables, on doit présumer que toutes les préparations d'œstrogènes et les associations œstroprogestatives comportent des risques similaires.

La posologie peut être ajustée en fonction de la réponse de la patiente.

Hémorragie utérine anormale due à un déséquilibre hormonal

Une injection de 25 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse est indiquée. La voie intraveineuse est préférable, car on peut s'attendre ainsi à une réponse plus rapide. Répéter la dose de 6 à 12 heures plus tard, au besoin. L'usage de Premarin intraveineux n'empêche pas le recours à d'autres mesures appropriées lorsqu'elles sont souhaitables.

Entreprendre immédiatement l'administration cyclique d'une association œstroprogestative en donnant des œstrogènes conjugués à raison de 3,75 à 7,5 mg par jour en doses fractionnées (comprimés) pendant 20 jours, ainsi qu'un progestatif oral au cours des 5 à 10 derniers jours du traitement. Le saignement de retrait devrait survenir dans les 2 à 5 jours suivants. Il est important de poursuivre le traitement et de ne pas réduire la posologie, sinon des saignements intermenstruels surviendront. Il faut répéter l'administration orale de l'association œstroprogestative, à partir du 5^e jour du cycle, jusqu'à un maximum de 3 autres cycles, puis interrompre le traitement afin de réévaluer les besoins de la patiente. Si un saignement intermenstruel survient avant la fin du traitement de 20 jours, cesser le traitement, puis le reprendre le 5^e jour du saignement.

Observer les précautions habituelles s'appliquant à l'administration intraveineuse. Injecter **LENTEMENT** le médicament afin d'éviter les bouffées vasomotrices.

Il n'est généralement pas recommandé d'administrer une perfusion de Premarin intraveineux en association avec d'autres agents. En cas d'urgence, cependant, quand la patiente est déjà sous perfusion, il peut être opportun de pratiquer l'injection dans la tubulure à distance de l'aiguille de perfusion. Dans ce cas, s'assurer de la compatibilité des solutions.

Chez les patientes non hystérectomisées, Premarin intraveineux devrait être utilisé en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre. L'administration d'un progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre d'un traitement hormonal de la ménopause chez les femmes hystérectomisées.

Compatibilité des solutions

Premarin intraveineux est compatible avec les solutés isotoniques de chlorure de sodium et les solutions de dextrose à 10 % dans un rapport 1:1. **PREMARIN INTRAVEINEUX N'EST PAS COMPATIBLE AVEC L'HYDROLYSAT DE PROTÉINES, L'ACIDE ASCORBIQUE OU TOUT AUTRE SOLUTÉ DE PERFUSION AYANT UN pH ACIDE.**

ENTREPOSAGE ET RECONSTITUTION

Entreposage avant reconstitution

Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Reconstitution

Usage immédiat :

Reconstituer Premarin intraveineux avec 5 mL d'eau stérile pour injection U.S.P. afin d'obtenir environ 5 mL d'une solution de couleur paille à 5 mg/mL. Ajouter le diluant lentement, en le laissant couler contre la paroi de la fiole. Agiter doucement; ne pas secouer vigoureusement. **Utiliser immédiatement après la reconstitution.**

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Parmi les symptômes d'un surdosage pouvant se manifester chez les adultes et les enfants prenant des produits à base d'œstrogènes, mentionnons : des nausées et des vomissements, de la mastalgie, des étourdissements, des douleurs abdominales, de la somnolence, de la fatigue; un saignement de retrait peut se manifester chez la femme. Il n'existe aucun antidote spécifique, et tout traitement additionnel nécessaire devra être symptomatique.

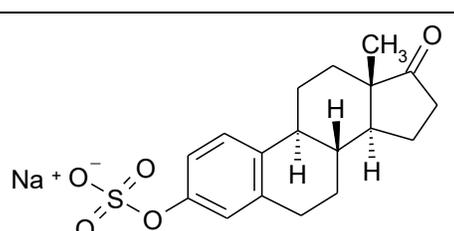
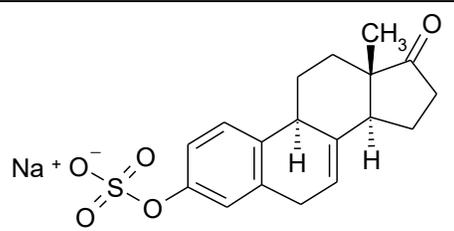
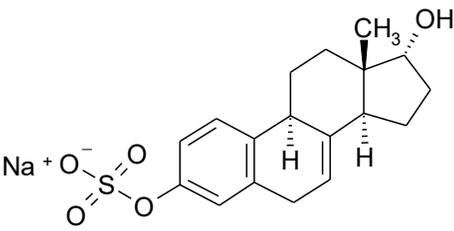
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom propre : Œstrogènes conjugués, D.N.C.

Composition : PREMARIN^{MD} (œstrogènes conjugués, D.N.C.) est un composé d'œstrogènes extraits exclusivement de sources naturelles se présentant sous forme de sels sodiques de sulfates d'œstrogènes hydrosolubles mélangés de façon à correspondre à la composition moyenne des matières premières dérivées de l'urine de juments gravides. Le produit renferme au moins les œstrogènes suivants : œstrone, équiline, 17 α -dihydroéquiline, 17 α -œstradiol, 17 β -dihydroéquiline, δ 8,9-déshydro-œstrone, 17 β -œstradiol, équilénine, 17 α -dihydroéquilénine et 17 β -dihydroéquilénine sous forme de sulfates.

Formule développée :

Composé	Formule développée
<u>Principaux composés :</u>	
Sulfate d'œstrone sodique	
Sulfate d'équiline sodique	
<u>Autres composés :</u>	
Sulfate sodique de 17 α -dihydroéquiline	

Composé	Formule développée
Sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline	
Sulfate sodique de 17α-estradiol	

Formule moléculaire :

Composé	Formule moléculaire
<u>Principaux composés :</u>	
Sulfate d'œstrone sodique	C ₁₈ H ₂₁ NaO ₅ S
Sulfate d'équiline sodique	C ₁₈ H ₁₉ NaO ₅ S
<u>Autres composés :</u>	
Sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline	C ₁₈ H ₂₁ NaO ₅ S
Sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline	C ₁₈ H ₂₁ NaO ₅ S
Sulfate sodique de 17α-estradiol	C ₁₈ H ₂₃ NaO ₅ S

Masse moléculaire :

Composé	Masse moléculaire
<u>Principaux composés :</u>	
Sulfate d'œstrone sodique	372,4
Sulfate d'équiline sodique	370,4
<u>Autres composés :</u>	
Sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline	372,4
Sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline	372,4
Sulfate sodique de 17α-estradiol	374,4

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients médicinaux : œstrogènes conjugués, D.N.C.
Ingrédients non médicinaux : lactose, citrate de sodium et siméthicone

Chaque fiole contient 25 mg d'œstrogènes conjugués pour injection D.N.C., sous forme de lyophilisat stérile. Le pH est ajusté à 7,3 avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique. La solution reconstituée peut être administrée par injection intramusculaire ou intraveineuse.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Premarin^{MD} intraveineux Pour injection intraveineuse ou intramusculaire (Œstrogènes conjugués pour injection, D.N.C.)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Premarin intraveineux pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisatrices. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Premarin intraveineux pour l'administration dans une veine ou un muscle. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Premarin intraveineux est utilisé pour le traitement des saignements anormaux de l'utérus dus à un déséquilibre hormonal, lorsque le professionnel de la santé n'a pas déterminé de cause grave à ces saignements.

Les femmes qui ont toujours leur utérus devraient utiliser Premarin intraveineux seulement en association avec un progestatif.

Premarin intraveineux ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de la santé, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois par année afin de déceler tout effet secondaire. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement et régulièrement par la suite, selon les recommandations de votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter à fond des risques et des bienfaits du traitement hormonal de la ménopause (THM) avec votre professionnel de la santé. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre professionnel de la santé la nécessité de poursuivre le traitement.

Les effets de ce médicament :

En recevant Premarin intraveineux, vous recevez des hormones appelées « œstrogènes » (œstrogènes conjugués D.N.C. pour injection). Premarin intraveineux compense la diminution des concentrations d'œstrogènes qui se produit naturellement à la ménopause.

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

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

Quand les taux d'œstrogènes commencent à diminuer, certaines femmes éprouvent des symptômes très inconfortables, tels qu'une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (bouffées de chaleur), ainsi que des symptômes vaginaux et des saignements anormaux. Chez certaines femmes, les symptômes sont légers, mais, chez d'autres, ils peuvent être très marqués. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps. Premarin intraveineux peut contribuer au traitement des saignements anormaux causés par la baisse des taux d'œstrogènes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Avant de commencer à recevoir Premarin intraveineux, veuillez aviser votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des troubles de santé suivants, puisque Premarin intraveineux ne devrait pas être utilisé dans ces cas :

- Vous avez un problème de foie et vos résultats ne sont pas redevenus normaux.
- Vous avez actuellement, avez déjà eu ou pourriez avoir un cancer du sein.
- Vous avez ou pourriez avoir un cancer hormonodépendant (p. ex., cancer de l'endomètre).
- Vous souffrez d'hyperplasie de l'endomètre (croissance anormale de la muqueuse qui tapisse l'utérus).
- Vous êtes enceinte ou croyez l'être.
- Vous avez des saignements vaginaux inhabituels.
- Vous avez ou avez déjà eu des troubles de la coagulation, y compris des caillots de sang dans les jambes ou les poumons et une thrombophlébite (inflammation des veines).
- Vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie cardiaque, d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez subi une perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- Vous avez un trouble de la coagulation sanguine augmentant le risque de caillots (p. ex., déficit en protéine C, déficit en protéine S ou déficit en antithrombine).

- Vous êtes allergique (hypersensible) aux œstrogènes conjugués ou à tout autre ingrédient de Premarin intraveineux (y compris le lactose).
- Vous avez reçu un diagnostic de trouble hémorragique.

L'ingrédient médicamenteux :

Œstrogènes conjugués, D.N.C.

Les ingrédients non médicamenteux :

Lactose, siméthicone et citrate de sodium

La présentation :

Premarin intraveineux est offert en fioles contenant 25 mg de poudre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les femmes ménopausées qui prennent une association œstroprogestative ont plus de risque :

- de crise cardiaque,
- d'accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot dans le cerveau),
- de cancer du sein,
- d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons),
- de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras).

Les femmes ménopausées qui ont subi une hystérectomie (intervention chirurgicale pour enlever l'utérus) et qui prennent des œstrogènes seuls courent un risque plus élevé :

- d'accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot dans le cerveau),
- de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras).

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être pris pour prévenir une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être prescrits **à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

Cancer du sein

Le risque de cancer du sein augmente chez les femmes qui prennent le THM pendant de nombreuses années. Plus longtemps vous prenez le traitement et plus le risque est important; il persiste aussi pendant plus de 10 ans après l'arrêt du traitement par association œstroprogestative et par œstrogènes seuls.

Les œstrogènes ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

Consultez votre médecin avant de commencer le THM dans les cas suivants :

- vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou avez déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des résultats anormaux à la mammographie (rayons X des seins),
- vous n'avez jamais accouché d'un bébé ou votre première grossesse a été menée à terme à un âge avancé,
- vous faites de l'embonpoint,
- vous étiez plus jeune que la moyenne à vos premières menstruations.

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

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

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

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

Si vous avez toujours votre utérus, vous devriez utiliser un progestatif, un autre type d'hormone, de façon régulière pendant un certain nombre de jours chaque mois. Cette association a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez parler à votre professionnel de la santé concernant la prise d'un progestatif et les facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devriez également signaler à votre professionnel de la santé tout saignement vaginal inhabituel ou imprévu.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), vous n'êtes pas exposée au risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Par conséquent, le traitement progestatif n'est généralement pas nécessaire chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

Cancer de l'ovaire

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

Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral

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

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

Troubles de la coagulation

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

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Démence

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

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir Premarin intraveineux si :

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de cancer du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension (haute pression);
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous avez reçu un diagnostic d'otospongiose (surdité causée par un problème dans l'oreille, au niveau des osselets);
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être – si vous tombez enceinte durant le traitement par Premarin intraveineux, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez;
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée œdème angioneurotique héréditaire, ou œdème de Quincke, ou vous avez déjà subi une enflure soudaine des mains, des pieds, de la face, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif;

- vous avez reçu un diagnostic de lupus.
- Les taux très faibles de calcium, les troubles de la thyroïde, la rétention d'eau et l'allaitement sont d'autres sujets dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé des autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les produits à base d'herbes médicinales. Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Premarin intraveineux :

- Anticoagulants (médicaments qui préviennent et atténuent la formation de caillots sanguins)
- Médicaments contre le diabète
- Médicaments contre l'hypertension artérielle (haute pression)
- Barbituriques (une classe de sédatifs)
- Dérivés de l'hydantoïne (anticonvulsivants)
- Carbamazépine (anticonvulsivant)
- Lamotrigine (anticonvulsivant)
- Méprobamate (médicament utilisé pour traiter la tension, l'anxiété et la nervosité)
- Phénylbutazone (anti-inflammatoire non stéroïdien)
- Rifampicine (antibiotique)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Phénobarbital (médicament utilisé pour prévenir les crises d'épilepsie)
- Phénytoïne (médicament pouvant traiter et prévenir les crises d'épilepsie)
- Dexaméthasone (médicament pouvant traiter l'inflammation)
- Cimétidine (médicament pouvant réduire l'acidité dans l'estomac pour traiter les ulcères et le reflux acide)
- Érythromycine (antibiotique)
- Kétoconazole (médicament pouvant traiter les infections fongiques)
- Clarithromycine (antibiotique)
- Itraconazole (médicament pouvant traiter les infections fongiques)
- Ritonavir (médicament utilisé pour traiter le VIH/sida)
- Jus de pamplemousse

Premarin intraveineux peut avoir pour effet de modifier les résultats des épreuves de laboratoire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes :

Votre professionnel de la santé vous injectera Premarin intraveineux dans une veine ou dans un muscle.

Vous recevrez une dose de 25 mg. L'administration pourra être répétée de 6 à 12 heures plus tard, si votre professionnel de la santé le juge nécessaire. Par la suite, votre professionnel

de la santé devrait commencer à vous prescrire des doses plus faibles, que vous pourrez prendre sous forme de comprimés.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Premarin^{MD} intraveineux, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou Santé Canada, au numéro sans frais 1-844 POISON-X (1844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer chez les femmes des nausées, des vomissements, une gêne mammaire, des étourdissements, des douleurs abdominales, de la somnolence ou de la fatigue et un saignement vaginal.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Douleur aux seins
- Saignements ou saignements vaginaux
- Ballonnements, nausées, vomissements, douleur abdominale
- Gain de poids
- Étourdissements
- Maux de tête (y compris migraine)
- Nervosité
- Éruption cutanée

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
Rare	Inflammation du gros intestin (colite ischémique) : douleur, sensibilité ou crampes abdominales, présence de sang dans les selles, diarrhée, envies urgentes de déféquer, nausées			√
	Tumeur bénigne (non cancéreuse) au cerveau : maux de tête, convulsions, vision brouillée, faiblesse dans les bras ou les jambes, engourdissement, difficulté à parler			√
	Caillot de sang dans une jambe : douleur, enflure, rougeur et sensibilité de la jambe			√
	Caillot de sang dans un poumon : douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins, essoufflement soudain			√
	Réaction au point d'injection : douleur, enflure, rougeur, sensibilité		√	
	Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds	√		
Très rare	Thrombophlébite superficielle (présence d'un caillot de sang sous la peau) : rougeur et inflammation le long d'une veine, chaleur de la peau au toucher, douleur, durcissement de la veine			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
	Œdème angioneurotique et réactions allergiques sévères : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruptions cutanées, fièvre, crampes abdominales, malaise ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			√
	Basse pression : étourdissements, évanouissements, vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée		√	
	Cancer du sein : masse au sein, écoulement inhabituel par les mamelons		√	
	Crise cardiaque : sensation douloureuse d'écrasement de la poitrine ou de lourdeur thoracique, douleur au bras, au dos, au cou ou à la mâchoire, essoufflement, sueurs froides, nausées, vertiges			√
Fréquence inconnue	Humeur triste persistante			√
	Caillot de sang dans l'œil : perte soudaine de la vue, partielle ou complète			√
	AVC : maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de connaissance, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
	Saignements vaginaux imprévus		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissement, perte d'appétit		√	
	Insuffisance cérébrovasculaire : troubles visuels, migraines, difficulté à parler, paralysie ou perte de conscience			√
	Troubles de la vésicule biliaire : douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, douleur dans le dos entre les omoplates, nausées et vomissements		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu lors de votre traitement par Premarin intraveineux, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Premarin intraveineux sera conservé par votre professionnel de la santé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés 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 indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur Premarin intraveineux :

- 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>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 30 juin 2025