

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**PREMARIN**<sup>MD</sup>

comprimés d'œstrogènes conjugués à libération prolongée  
Comprimés à libération prolongée, 0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg, pour la voie orale  
Hormones œstrogènes

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

Date d'autorisation initiale :  
3 octobre 2014  
Date de révision :  
10 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287505

## 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.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose omise.....	7
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	18
7.1.3 Enfants .....	18
7.1.4 Personnes âgées .....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>19</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	24

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	24
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants .....	24
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	25
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>26</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament .....	26
9.5	Interactions médicament-aliment .....	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	28
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie .....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>33</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>33</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>34</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>34</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>34</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES .....</b>	<b>40</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PREMARIN<sup>MD</sup> (comprimés d'œstrogènes conjugués à libération prolongée) est indiqué pour :

- Le soulagement des symptômes de la ménopause et de la postménopause liés aux états de carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale, y compris l'atrophie vulvaire et vaginale.
- La prévention de l'ostéoporose liée à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale. S'il est prescrit uniquement pour la prévention de l'ostéoporose après la ménopause, le traitement par PREMARIN doit être évalué en regard des autres traitements disponibles (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)*) et ne doit être envisagé que pour les femmes exposées à un risque important d'ostéoporose. On devrait envisager sérieusement l'emploi de médicaments non œstrogéniques. Chez les femmes plus âgées qui n'éprouvent plus les symptômes aigus de la ménopause, on ne doit recourir au traitement œstroprogestatif qu'après l'échec des médicaments non œstrogéniques ou dans le cas d'une intolérance à ceux-ci. L'administration de PREMARIN doit être associée à une alimentation adéquate, à un apport de calcium et de vitamine D, à l'abandon du tabac ainsi qu'à la pratique régulière d'exercices avec mise en charge. Les femmes ménopausées ont besoin de 1 000 à 1 500 mg de calcium élémentaire par jour en moyenne. Donc, en l'absence de contre-indications, un supplément calcique peut être utile lorsque l'apport alimentaire est sous-optimal. Un supplément de 400 à 800 UI de vitamine D est parfois nécessaire pour assurer l'apport quotidien recommandé.
- L'hypo-œstrogénie due à l'hypogonadisme, à une castration ou à une insuffisance ovarienne primaire.
- La vaginite atrophique.
- L'atrophie vulvaire (avec ou sans prurit). Quand on cherche uniquement à soulager les symptômes d'atrophie vulvaire et vaginale, la prescription de produits vaginaux topiques est à considérer.

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (moins de 16 ans) :** Aucune étude clinique n'a été menée auprès des enfants. PREMARIN n'est pas indiqué chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (65 ans ou plus) :** Voir [1 INDICATIONS](#).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PREMARIN (comprimés d'œstrogènes conjugués à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Maladie ou dysfonctionnement hépatique, tant que les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Tumeur maligne œstrogéno-dépendante confirmée ou présumée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée.
- Grossesse confirmée ou présumée (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#))
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite.
- Présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex. accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique.
- Troubles thrombophiliques confirmés (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine).
- Migraine avec ou sans aura.

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

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

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il faut toujours soupeser minutieusement les avantages et les risques de l'hormonothérapie substitutive, en tenant compte des risques liés à la durée du traitement. La prescription d'œstrogènes ou d'œstroprogestatifs devrait être limitée à la dose efficace la plus faible pour la période la plus brève compatible avec les objectifs du traitement et les risques propres à chaque femme. Il faut réévaluer les patientes périodiquement, selon le tableau clinique, afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)*). Les femmes non hystérectomisées doivent être soumises aux épreuves diagnostiques appropriées, par exemple une biopsie de l'endomètre, s'il y a lieu, pour écarter la possibilité de néoplasme malin en cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant de cause indéterminée. En l'absence de données comparables, on doit présumer que toutes les préparations d'œstrogènes et les associations œstroprogestatives comportent des risques similaires.

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

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

Toutefois, il arrive que les femmes hystérectomisées ayant des antécédents d'endométriose doivent aussi prendre un progestatif (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endométriose](#)*).

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

On peut prendre PREMARIN avec ou sans nourriture. Il faut avaler les comprimés entiers, sans les casser, les écraser, les croquer ni les laisser fondre dans la bouche.

## **Posologie habituelle**

### **Symptômes de la ménopause**

Le traitement doit être entrepris à la dose efficace la plus faible. En général, la dose de départ de PREMARIN est de 0,3 mg par jour, de façon continue ou cyclique, selon les indications médicales. Régler la dose en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse de la patiente au traitement. Pour le traitement d'entretien, utiliser la dose efficace la plus faible.

### **Ostéoporose (perte de la masse osseuse)**

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

### **Hypo-œstrogénie due à :**

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

### **Vaginite atrophique**

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

### **Atrophie vulvaire**

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

## **4.4 Administration**

### **Par voie orale**

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

### **4.5 Dose omise**

Si une patiente oublie de prendre une dose, lui conseiller de prendre sa dose le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure pour elle de prendre la prochaine dose, lui dire de

sauter la dose oubliée et de prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Avertir les patientes qu'elles ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

## 5 SURDOSAGE

### Symptômes d'un surdosage

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

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les femmes.

### Traitement d'un surdosage

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

Pour 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	Comprimés à 0,3 mg, 0,625 mg ou 1,25 mg	Phosphate tribasique de calcium, cire de carnauba, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, saccharose et eau purifiée

PREMARIN (comprimés d'œstrogènes conjugués à libération prolongée) pour administration orale renferme un mélange d'œstrogènes de source exclusivement naturelle, sous forme de sels sodiques de sulfates d'œstrogènes hydrosolubles qui représentent la composition moyenne du matériel provenant de l'urine de juments gravides. La préparation contient un mélange de sulfate d'œstrone sodique et de sulfate d'équiline sodique, ainsi que différents composés : sulfates sodiques, 17 $\beta$ -dihydroéquiline, 17 $\beta$ -œstradiol et 17 $\alpha$ -dihydroéquiline. Les comprimés pour administration orale renferment 0,3 mg, 0,625 mg ou 1,25 mg d'œstrogènes conjugués.



## Conditionnement des comprimés PREMARIN :

- Comprimés à 0,3 mg (verts), en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.
- Comprimés à 0,625 mg (marron), en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.
- Comprimés à 1,25 mg (jaunes), en plaquettes alvéolées de 14 comprimés.

Différentes couleurs correspondent aux comprimés de différentes teneurs. Les colorants utilisés sont les suivants :

- **0,3 mg** (comprimés verts portant l'inscription « 0.3 » imprimée à l'encre blanche) : hypromellose, laque jaune de quinoléine, macrogol, FD&C bleu n° 2, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane et polysorbate 80. L'encre blanche contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, eau purifiée, alcool isopropylique, propylèneglycol, hypromellose.

- **0,625 mg** (comprimés marron portant l'inscription « 0.625 » imprimée à l'encre blanche) : hypromellose, dioxyde de titane, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, macrogol, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium. L'encre blanche contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, eau purifiée, alcool isopropylique, propylèneglycol, hypromellose.

- **1,25 mg** (comprimés jaunes portant l'inscription « 1.25 » imprimée à l'encre noire) : hypromellose, dioxyde de titane, laque jaune de quinoléine, macrogol, polysorbate, FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium. L'encre noire contient les ingrédients suivants : eau purifiée, oxyde ferrique noir, alcool isopropylique, propylèneglycol, hypromellose.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

Lorsque l'on traite les symptômes de la ménopause, on ne doit prescrire une HTS que pour les symptômes ou les affections faisant partie des indications du produit prescrit ([voir 1 INDICATIONS](#)). Dans tous les cas, on doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits de l'HTS au moins annuellement et ne poursuivre cette dernière que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

### Association œstroprogestative :

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

### Carcinogénèse et mutagenèse

#### Cancer du sein

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

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).

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

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

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes qui souffrent ou ont déjà souffert d'un cancer du sein (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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

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

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

### **Hyperplasie et carcinome de l'endomètre**

L'œstrogénothérapie simple accroît le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Chez ces femmes, les œstrogènes devraient être

utilisés en association avec la dose appropriée d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

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

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

Rien n'indique que l'emploi d'œstrogènes naturels s'associe à un risque de cancer de l'endomètre différent de celui des œstrogènes de synthèse, à une dose équivalente. On a observé que l'ajout d'un progestatif au traitement par des œstrogènes permet de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre, qui pourrait être un précurseur du cancer de l'endomètre.

### **Cancer de l'ovaire**

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

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Risque cardiovasculaire**

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

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

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

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

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

## Résultats de l'essai WHI

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

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

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

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

## Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) menée auprès de femmes ménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2763; âge moyen de 66,7 ans) – un essai clinique contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, sur la prévention secondaire des coronaropathies –, l'administration par voie orale de 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone n'a produit aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Notamment, durant une période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association œstroprogestative n'a pas réduit le taux global d'événements coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. Les événements coronariens étaient plus fréquents chez les femmes sous hormonothérapie que dans le groupe placebo à un an, mais non par la suite.

Au terme de l'essai HERS, 2321 femmes ont accepté de participer à une phase de prolongation ouverte (HERS II) et ont été suivies en moyenne durant 2,7 ans, ce qui portait le suivi cumulatif à 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathie.

## Tension artérielle

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

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de PREMARIN sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

## **Fonction oto-rhino-laryngologique**

### **Otospongiose**

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

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Métabolisme du glucose et des lipides**

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

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

Il faut faire preuve de prudence chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie préexistante puisqu'on a signalé de rares cas de forte hausse des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite lors de l'administration d'une œstrogénothérapie chez ces sujets.

### **Synthèse de l'hème**

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

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

### **Métabolisme du calcium et du phosphore**

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

Les œstrogènes doivent être utilisés avec prudence en présence d'hypoparathyroïdie, car ils peuvent provoquer une hypocalcémie.

En cas d'hypercalcémie, interrompre le traitement et prendre les mesures appropriées pour réduire la concentration sérique de calcium.

### **Hypothyroïdie**

L'administration d'œstrogènes cause une augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG). Les patientes qui doivent suivre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent des œstrogènes peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'hormones thyroïdiennes. Il faut surveiller la fonction thyroïdienne de ces patientes pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent à l'intérieur des limites acceptables (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

## **Autres affections**

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

## **Appareil génito-urinaire**

### **Endométriose**

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

### **Fibromyomes utérins**

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

### **Saignements vaginaux**

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

## **Système sanguin et lymphatique**

### **Thromboembolie veineuse**

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

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

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

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse généralement admis sont des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'un cas chez un proche parent à un âge relativement jeune évoque une prédisposition génétique), une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente avec l'âge et le nombre d'années de tabagisme.

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

Dans la mesure du possible, la prise de PREMARIN devrait être interrompue au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

### **Fonctionnement hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Troubles hépatiques**

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

#### **Affection de la vésicule biliaire**

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

#### **Hémangiomes hépatiques**

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

#### **Ictère**

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

#### **Épreuves du fonctionnement hépatique**

Des épreuves du fonctionnement hépatique doivent être réalisées de façon périodique quand on soupçonne la présence d'une affection hépatique. La section [\*\*7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire\*\*](#) contient plus de détails sur les épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes.

#### **Système immunitaire**

##### **Lupus érythémateux disséminé**

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

## **Œdème angioneurotique**

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

## **Réaction anaphylactique et œdème angioneurotique**

Des cas d'anaphylaxie survenus de quelques minutes à quelques heures après la prise de PREMARIN et ayant nécessité des soins médicaux d'urgence ont été signalés dans le contexte de la pharmacovigilance. Les manifestations signalées comprennent des symptômes cutanés (urticaire, prurit, enflure des lèvres, de la langue et du visage), respiratoires (difficultés respiratoires) et digestifs (douleur abdominale, vomissements).

Des cas d'œdème angioneurotique touchant la langue, le larynx, le visage, les mains et les pieds qui ont nécessité une intervention médicale ont été signalés dans le contexte de la pharmacovigilance chez des patientes qui ont pris PREMARIN. Lorsque la réaction touche la langue, la glotte ou le larynx, les voies aériennes peuvent s'en trouver obstruées. Toute personne ayant présenté une réaction anaphylactique, accompagnée ou non d'œdème angioneurotique, après la prise de PREMARIN ne doit plus recevoir ce produit.

Les œstrogènes exogènes peuvent accentuer les symptômes d'œdème angioneurotique chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Avant de prendre PREMARIN, la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le professionnel de la santé doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente devrait aussi subir certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques. Il faut confirmer l'absence de grossesse avant d'amorcer le traitement, et effectuer périodiquement des bilans de santé et des évaluations soigneuses des avantages par rapport aux risques pendant une œstrogénothérapie ou une hormonothérapie substitutives. Le premier examen de suivi devrait avoir lieu après trois à six mois de traitement pour évaluer l'effet de ce dernier. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le professionnel de la santé devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

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

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

## **Système nerveux**

### **Insuffisance cérébrovasculaire**

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



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

### Yeux

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

### **Démence**

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

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

On ignore si ces résultats s'appliquent aussi aux femmes ménopausées d'âge moins avancé (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant l'association œstroprogestative (n = 4532), des femmes non hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

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

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS sur l'œstrogénothérapie simple (n = 2947), des femmes hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués, soit un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

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

## **Épilepsie**

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

## **Dépression**

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

## **Fonction rénale**

### **Rétention aqueuse**

Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

PREMARIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*). Si une grossesse survient durant le traitement par PREMARIN, il faut interrompre ce dernier immédiatement.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (moins de 16 ans) :** PREMARIN n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

On a observé que l'administration répétée de fortes doses d'œstrogènes durant une période prolongée accélère la soudure des épiphyses, ce qui peut se traduire par une petite taille à l'âge adulte si le traitement est amorcé avant la fin de la puberté physiologique chez les enfants qui se développent normalement. Si des œstrogènes sont administrés à des enfants

dont la croissance osseuse n'est pas terminée, il est recommandé d'évaluer régulièrement la maturation osseuse et les effets sur les cartilages de conjugaison durant le traitement.

L'emploi d'œstrogènes chez des filles prépubères entraîne aussi une croissance prématurée des seins ainsi qu'une kératinisation du vagin, et peut provoquer des saignements vaginaux (voir [1 INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (65 ans ou plus)** : 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.

##### Étude Women's Health Initiative

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

Dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'association œstroprogestative (administration quotidienne de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone vs placebo), le risque relatif d'AVC non mortel et de cancer du sein invasif était plus élevé chez les femmes de 65 ans et plus.

##### Étude Women's Health Initiative Memory Study

Les résultats d'études auxiliaires de la Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) menées auprès de femmes ménopausées de 65 à 79 ans indiquent une augmentation du risque de démence probable chez les femmes qui reçoivent un traitement comportant des œstrogènes seuls ou une association œstroprogestative comparativement à celles qui reçoivent un placebo.

Les études auxiliaires ont été menées chez des femmes de 65 à 79 ans, et on ignore si ces résultats s'appliquent aux femmes ménopausées plus jeunes.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour ce qui concerne l'induction possible de néoplasmes malins et les autres effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés lors de l'usage d'une œstrogénothérapie substitutive ou constituent des effets indésirables des hormonothérapies substitutives.

#### **Troubles sanguins et lymphatiques**

Altération des épreuves de la coagulation (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

#### **Troubles cardiaques**

Palpitations, hausse tensionnelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)), thrombose coronarienne, infarctus du myocarde.

### **Troubles endocriniens**

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

### **Troubles oculaires**

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

### **Troubles gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur), ballonnements, pancréatite, trouble de la vésicule biliaire, colite ischémique.

### **Troubles généraux et réactions au point d'administration**

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

### **Troubles hépatobiliaires**

Trouble de la vésicule biliaire, ictère cholestatique.

### **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Douleurs musculosquelettiques, y compris des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoires, d'une durée de 3 à 6 semaines), arthralgie, crampes aux jambes.

### **Néoplasmes bénins**

Altérations fibrokystiques; augmentation du volume d'hémangiomes hépatiques.

### **Troubles du système nerveux**

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

### **Troubles de santé mentale**

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

### **Troubles rénaux et urinaires**

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

### **Troubles de l'appareil génital et des seins**

Métrorragie, microrragie, fluctuation du flux menstruel, hémorragies de privation anormales, douleur dysménorrhéique/pelvienne, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise

évolutive de l'endométriome, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, candidose vaginale, aménorrhée, vaginite, augmentation de la taille des fibromyomes utérins, sensibilité, douleur et distension mammaires, galactorrhée, écoulement mamelonnaire, stimulation de la croissance de méningiomes bénins, leucorrhée.

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, chute de cheveux, hirsutisme et acné, urticaire, prurit, éruption généralisée, réaction allergique avec ou sans prurit, alopecie.

### **Troubles vasculaires**

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

## **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.

Une étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée pour comparer l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de PREMARIN (œstrogènes conjugués) et d'acétate de médroxyprogestérone. La détermination de l'efficacité reposait sur l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre à l'évaluation du douzième mois. En tout, 1724 femmes ménopausées généralement en bonne santé (âge moyen de 54,0 ans  $\pm$  écart-type de 4,6) ont participé à l'étude. On considérait que les patientes avaient terminé l'étude lorsqu'elles avaient participé à 13 cycles de 28 jours. L'étude comprenait cinq groupes : deux pour Premplu<sup>MD</sup>, deux pour Premplu Cycle<sup>MD</sup> et un pour PREMARIN seul.

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

Aucune manifestation indésirable reliée à la dose n'a été signalée au cours de l'étude multicentrique sur l'efficacité et l'innocuité. Le pourcentage de patientes ayant présenté une mastalgie a été significativement ( $p < 0,05$ ) plus faible (12 %) dans le groupe PREMARIN seul que dans le groupe PREMARIN et acétate de médroxyprogestérone. La céphalée a été au premier rang au point de vue de la fréquence dans le groupe PREMARIN seul, ayant été rapportée par 69 patientes (20 %). Le tableau 2 résume les effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 2 % des patientes.

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

Effet indésirable	PREMARIN 0,625 mg (n = 347)  Nombre (%) de patientes <sup>+</sup>
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	
Asthénie	18 (5)
Douleur thoracique	2 (< 1)
Œdème généralisé	9 (3)
Œdème	5 (1)
Œdème des membres	11 (3)
Douleur	11 (3)
<b>Troubles vasculaires</b>	
Hypertension	7 (2)
Vasodilatation	9 (3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Diarrhée	6 (2)
Dyspepsie	4 (1)
Flatulence	14 (4) <sup>b</sup>
Nausées	19 (5)
Douleur abdominale	46 (13)
<b>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux</b>	
Crampes aux jambes	8 (2)
Dorsalgie	13 (4)
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées	69 (20)
Dépression	22 (6)
Migraine	7 (2)
Étourdissements	10 (3)

**Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement, survenus à une incidence ≥ 2 %**

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

**Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement, survenus à une incidence ≥ 2 %**

Effet indésirable	PREMARIN 0,625 mg (n = 347)  Nombre (%) de patientes <sup>+</sup>
Labilité émotionnelle	4 (1)
Nervosité	1 (< 1) <sup>b,d</sup>

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

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

\*\* Inclut dysplasie, érosion et hypersécrétion.

† Classes III-V.

\*\*\* Inclut ménorragie, métrorragie, hémorragie utérine et hémorragie vaginale.

a, b, d : Différence significative ( $p < 0,05$ ) pour les groupes recevant Premplus<sup>MD</sup> (0,625-2,5 mg), Premplus<sup>MD</sup> (0,625-5 mg), Premplus Cycle<sup>MD</sup> (0,625-10 mg) et PREMARIN (0,625 mg) respectivement.

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

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

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

**Enfants (moins de 16 ans) :** Aucune étude clinique n'a été menée auprès des enfants. PREMARIN n'est pas indiqué chez les enfants.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

#### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants**

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.



#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Données d'étude clinique**

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

##### **Données après la commercialisation**

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

##### **Appareil génito-urinaire**

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

##### **Seins**

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

##### **Appareil cardiovasculaire**

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

##### **Appareil digestif**

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

##### **Peau**

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

##### **Yeux**

Thrombose vasculaire rétinienne; intolérance aux lentilles cornéennes.

##### **Système nerveux central**

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

d'un méningiome bénin.

### **Divers**

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

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

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

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

### **Biotransformation hépatique**

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

### **Paroi gastro-intestinale**

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

### **Interférence avec la biotransformation d'autres médicaments**

L'éthinylœstradiol peut entraver la biotransformation d'autres produits en inhibant les enzymes microsomaux du foie ou en provoquant une conjugaison hépatique, en particulier

une glucuroconjugaison. On a relevé une hausse des concentrations plasmatiques de cyclosporine, de prednisolone et de théophylline lors de l'administration concomitante de certains médicaments contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. contraceptifs oraux). En outre, les produits à base d'éthinylœstradiol peuvent provoquer la conjugaison d'autres substances.

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

Des études in vitro et in vivo ont démontré que les œstrogènes sont partiellement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs et les inducteurs de la CYP3A4 peuvent donc altérer la biotransformation des œstrogènes. Les inducteurs de la CYP3A4, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la dexaméthasone peuvent faire baisser la concentration plasmatique d'œstrogènes, ce qui risque d'entraîner une diminution des effets thérapeutiques et/ou de modifier le tableau des saignements vaginaux. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme la cimétidine, l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique d'œstrogènes, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables.

### **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 une hormonothérapie substitutive à base d'œstrogènes.

### **Autres interactions avec l'éthinylœstradiol**

La coadministration d'atorvastatine et de certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. contraceptifs oraux) augmente de 20 % l'ASC de l'éthinylœstradiol.

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

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent accroître le taux plasmatique de 17 $\beta$ -œstradiol et causer des effets secondaires.

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

l'ASC, des œstrogènes d'un comprimé PREMARIN à 0,625 mg et nettement augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC de l'acétate de médroxyprogestérone d'un comprimé à 2,5 mg.

Les aliments ne modifient pas l'absorption des œstrogènes que contiennent les comprimés PREMARIN à 1,25 mg. On peut donc prendre les comprimés PREMARIN avec ou sans nourriture (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

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

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la concentration de globuline fixant la thyroxine (TBG), ce phénomène entraînant une hausse de la concentration totale de thyroxine circulante (T<sub>4</sub>) déterminée par chromatographie sur colonne ou dosage radio-immunologique; réduction de la fixation de T<sub>3</sub> sur une résine, ce qui traduit l'élévation du taux de TBG; aucune modification de la concentration de T<sub>4</sub> libre;
- intolérance au glucose;
- augmentation des taux plasmatiques de cholestérol HDL et de cholestérol HDL<sub>2</sub>, diminution de la concentration de cholestérol LDL, augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides;
- augmentation possible des taux sériques d'autres protéines de liaison, par exemple la transcortine (CBG) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), entraînant respectivement une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; aucune modification des concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives;
- réduction possible de la réaction à la métyrapone.

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

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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

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

Les œstrogènes agissent en se liant à des récepteurs nucléaires dans les tissus œstrogénosensibles. Jusqu'à présent, deux récepteurs des œstrogènes ont été identifiés. Leur proportion varie selon les tissus. Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Par leur action, les œstrogènes réduisent les taux de ces gonadotrophines, qui sont élevés après la ménopause.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Les œstrogènes conjugués utilisés à des fins thérapeutiques sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique.

#### **Effets sur les symptômes vasomoteurs liés à un déficit œstrogénique**

Des bouffées de chaleur, sensation de chaleur intense à la partie supérieure du tronc et au visage accompagnée d'une rougeur de la peau et de transpiration, surviennent chez environ 80 % des femmes à la suite du déclin des hormones ovariennes. Ces symptômes vasomoteurs se manifestent que la ménopause soit spontanée ou provoquée par chirurgie, mais peuvent être plus intenses chez les femmes qui subissent une ménopause provoquée. Les bouffées de chaleur peuvent débuter avant l'arrêt des menstruations.

#### **Effets sur l'ostéoporose liée à un déficit œstrogénique**

Après la ménopause naturelle ou provoquée, le taux de déperdition de la masse osseuse s'accélère pendant plusieurs années. Les œstrogènes conjugués réduisent la résorption

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

### Effets sur l'hypogonadisme chez la femme

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

### Effets sur l'endomètre

L'œstrogénothérapie non compensée a été associée à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, précurseur possible du cancer de l'endomètre. Les résultats des études cliniques indiquent que l'adjonction d'un progestatif à l'œstrogénothérapie substitutive pendant plus de 10 jours par cycle réduit l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes ayant leur utérus. L'ajout d'un progestatif n'a pas nui à l'efficacité de l'œstrogénothérapie dans ses indications approuvées.

### Effet sur le profil des saignements

L'hormonothérapie substitutive continue peut causer des variations dans la fréquence et le type de saignements utérins, allant de l'absence de saignement ou aménorrhée à des pertes irrégulières. Lorsqu'ils surviennent, les saignements sont habituellement d'intensité légère à modérée.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 3.1 : Paramètres pharmacocinétiques des œstrogènes non conjugués et des œstrogènes totaux après l'administration d'un comprimé à 0,625 mg**

Paramètre pharmacocinétique Moyenne arithmétique (CV %)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (pg•h/mL)
Œstrone	87 (33)	9,6 (33)	50,7 (35)	5557 (59)
Œstrone ajustée en fonction de la valeur initiale	64 (42)	9,6 (33)	20,2 (40)	1723 (52)

**Tableau 3.1 : Paramètres pharmacocinétiques des œstrogènes non conjugués et des œstrogènes totaux après l'administration d'un comprimé à 0,625 mg**

Paramètre pharmacocinétique Moyenne arithmétique (CV %)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (pg•h/mL)
Équiline	31 (38)	7,9 (32)	12,9 (112)	602 (54)
Œstrone totale	2,7 (43)	6,9 (25)	26,7 (33)	75 (52)
Œstrone totale ajustée en fonction de la valeur initiale	2,5 (45)	6,9 (25)	14,8 (35)	46 (48)
Équiline totale	1,8 (56)	5,6 (45)	11,4 (31)	27 (56)

**Tableau 3.2 : Paramètres pharmacocinétiques des œstrogènes non conjugués et des œstrogènes totaux après l'administration d'un comprimé à 1,25 mg**

Paramètre pharmacocinétique Moyenne arithmétique (CV %)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (pg•h/mL)
Œstrone	124 (30)	10,0 (32)	38,1 (37)	6332 (44)
Œstrone ajustée en fonction de la valeur initiale	102 (35)	10,0 (32)	19,7 (48)	3159 (53)
Équiline	59 (43)	8,8 (36)	10,9 (47)	1182 (42)
Œstrone totale	4,5 (39)	8,2 (58)	26,5 (40)	109 (46)
Œstrone totale ajustée en fonction de la valeur initiale	4,3 (41)	8,2 (58)	17,5 (41)	87 (44)
Équiline totale	2,9 (42)	6,8 (49)	12,5 (34)	48 (51)

### Absorption

Les œstrogènes conjugués sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique. Les comprimés PREMARIN libèrent des œstrogènes conjugués lentement, sur plusieurs heures. Les **tableaux 3.1** et **3.2** résument les paramètres pharmacocinétiques moyens des œstrogènes conjugués et non conjugués après

l'administration d'un comprimé à 0,625 mg ou d'un comprimé à 1,25 mg à des femmes ménopausées en bonne santé. Pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques des comprimés PREMARIN à 1,25 mg, on a administré une dose unique en même temps qu'un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses ou à des patientes à jeun. Ces données démontrent que les aliments ne modifient pas l'absorption des œstrogènes que contiennent les comprimés à 1,25 mg, et qu'on peut prendre PREMARIN avec ou sans nourriture.

### **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**

La biotransformation 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.

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

Les œstrogènes exogènes subissent la même biotransformation que les œstrogènes endogènes. Les œstrogènes circulants sont maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques. Ces transformations s'effectuent principalement dans le foie. L'œstradiol est transformé de façon réversible en œstrone, et l'œstradiol et l'œstrone sont tous deux transformés en œstriol, l'un des principaux métabolites présents dans l'urine. Les œstrogènes sont 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. Les œstrogènes circulants prennent en grande partie la forme sulfoconjuguée, surtout le sulfate d'œstrone, chez les femmes ménopausées. Ces composés constituent une réserve d'œstrogènes circulants qui servent à la création de formes plus actives.

### **Élimination**

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 glucuroconjugaison (les acides résultants étant ensuite rapidement excrétés dans l'urine).

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée des enfants.

### **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Rien de particulier n'est nécessaire.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : œstrogènes conjugués D.N.C.

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet

Formule développée : Sans objet

#### Caractéristiques du produit :

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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### Études sur l'efficacité et l'innocuité, par indication

##### Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée pour comparer l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de PREMARIN et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP). La détermination de l'efficacité reposait sur l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre à l'évaluation du douzième mois. Les patientes des cinq groupes de traitement ont pris 0,625 mg de PREMARIN tous les jours, à raison de cycles de 28 jours; dans quatre groupes, elles prenaient également de l'acétate de médroxyprogestérone (*voir* tableau 4).

En tout, 1724 femmes ménopausées âgées de 43 à 66 ans ont été recrutées pour cette étude. Elles pouvaient y participer si elles avaient eu leur dernier cycle menstruel naturel au moins 12 mois avant le début de l'étude. La concentration sérique initiale d'hormone folliculostimulante (FSH) devait être plus élevée que la limite inférieure fixée pour les femmes ménopausées. Les femmes étaient généralement en bonne santé, et leurs organes reproducteurs étaient intacts.

**Tableau 4 : Groupes de traitement de l'essai pivot**

Groupe de traitement	Teneur (mg)		
	PREMARIN	AMP	Jours du cycle
A	0,625	2,5	1-28
B	0,625	5,0	1-28

**Tableau 4 : Groupes de traitement de l'essai pivot**

C*	0,625	Place	1-14
	0,625	bo	15-28
		5,0	
D*	0,625	Place	1-14
	0,625	bo	15-28
		10,0	
E	0,625	Place	1-28
		bo	

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

Chaque patiente devait participer à l'étude pendant 13 cycles de 28 jours. En tout, 1361 patientes ont terminé l'étude.

### Résultats de l'étude

#### Effets sur l'endomètre

Le tableau 5 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement continu (28 jours par cycle sous œstrogènes équinés conjugués et acétate de médroxyprogestérone [AMP] en comprimés).

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

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

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

Chaque comprimé PREMARIN à 0,625 mg contient 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués.

Le tableau 6 présente l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement cyclique par des comprimés PREMARIN (œstrogènes équinés conjugués) associés, du 15<sup>e</sup> au

28<sup>e</sup> jour du cycle, à des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone.

**Tableau 6 : Incidence d'hyperplasie de l'endomètre après un an de traitement**

	..... Groupes posologiques.....	
	PREMARIN-AMP 0,625 mg/10 mg	PREMARIN 0,625 mg
Nombre total de patientes	272	283
Nombre (%) de patientes ayant une biopsie anormale	0 (0)*	57 (20)
<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperplasies focales et non focales confondues</li> </ul>		

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

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

#### Effet sur le profil des saignements

Le tableau 7 présente l'incidence d'aménorrhée du 7<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> cycle, chez les patientes qui suivaient un traitement continu par PREMARIN seul, à la dose de 0,625 mg.

**Tableau 7 : Incidence d'aménorrhée du 7<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> cycle**

Pourcentage (nombre/nombre total) de patientes	
	..... Groupes posologiques .....
Population	PREMARIN 0,625 mg
13 cycles terminés	53,8 % (98/182)

#### **Symptômes vasomoteurs**

**L'essai PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions)** est un essai clinique à répartition aléatoire auquel 875 femmes ménopausées de 45 à 64 ans ont participé. Il visait à évaluer les effets des œstrogènes équin conjugués seuls, par rapport aux effets de ces agents associés à l'acétate de médroxyprogestérone ou à la progestérone micronisée, sur les symptômes vasomoteurs et la densité minérale osseuse. Les cinq groupes ont reçu l'un des

traitements suivants : 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone 12 jours par cycle, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 200 mg de progestérone micronisée 12 jours par cycle ou un placebo. En moyenne, l'intensité des symptômes des divers groupes n'était pas significativement différente. Après 1 an, la probabilité ajustée d'avoir plus de symptômes vasomoteurs avec le traitement continu par œstrogènes équins conjugués et acétate de médroxyprogestérone qu'avec le placebo était de 0,17 (IC à 95 % : 0,09; 0,32). Après 3 ans, cette probabilité était de 0,39 (IC à 95 % : 0,22; 0,69).

### **Symptômes vasomoteurs et atrophie vulvaire et vaginale**

**L'étude Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen)** est un essai clinique à répartition aléatoire qui avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de faibles doses d'œstrogènes équins conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes ménopausées présentant des symptômes vasomoteurs et une atrophie vulvaire et vaginale. Cette étude a réuni 2673 femmes ménopausées, en bonne santé, non hystérectomisées, âgées de 40 à 65 ans (âge moyen de 53,3 ans), y compris 241 sujets évaluable pour l'effet sur les symptômes vasomoteurs. Les mesures d'efficacité étaient la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur quotidiennes ainsi que l'indice de maturation vaginale déterminé à partir du frottis de Papanicolaou pour évaluer l'atrophie vaginale. Les patientes ont été réparties en huit groupes de traitement : 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,45 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués; 0,3 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués plus 1,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone; placebo.

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

Nombre de bouffées de chaleur

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

## Intensité des bouffées de chaleur

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

- Pour le groupe sous placebo, l'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur a diminué de la 1<sup>re</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine, passant de 2,1 à 1,7 environ, puis est restée autour de 1,7 jusqu'au 13<sup>e</sup> cycle.
- L'intensité quotidienne moyenne des bouffées de chaleur était significativement moins élevée pour tous les cycles dans le groupe recevant 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués que dans le groupe en recevant 0,45 mg ( $p < 0,05$ ). Au 2<sup>e</sup> cycle, l'intensité moyenne était inférieure dans le groupe recevant 0,625 mg d'œstrogènes équinés conjugués que dans le groupe en recevant 0,3 mg, et cette différence s'est maintenue jusqu'au 13<sup>e</sup> cycle ( $p < 0,05$ ).

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

## Ostéoporose et densité minérale osseuse

L'essai PEPI est un essai clinique à répartition aléatoire auquel 875 femmes ménopausées de 45 à 64 ans ont participé. La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée à la colonne vertébrale et aux hanches par la technique d'absorptiométrie biphotonique au départ ainsi que 12 et 36 mois plus tard.

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

**Dans le cadre de l'étude Women's HOPE**, 822 femmes ménopausées en bonne santé (âge moyen de 51,6 ans), y compris 695 sujets qui formaient au départ la population en intention de traiter modifiée, ont participé à une sous-étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, de 2 ans, sur l'ostéoporose. Les mesures d'efficacité étaient le changement de DMO à la colonne lombaire (L2 à L4), la DMO dans la hanche totale selon l'absorptiométrie biphotonique ainsi que deux marqueurs biochimiques de remodelage osseux : l'ostéocalcine et les N-télopeptides du collagène de type I.

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

médorogystérone étaient efficaces pour prévenir la perte de masse osseuse à la colonne et aux hanches par rapport au départ ( $p < 0,001$ ) et pour réduire le remodelage osseux par rapport au départ ( $p < 0,001$ ).

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

Les principales observations sont les suivantes :

- Après 24 mois, moins de 15,5 % des femmes ne répondaient pas (perte de DMO  $> 2\%$  à la colonne vertébrale) au traitement actif, comparativement à 55,2 % dans le groupe du placebo.
- Après 24 mois, moins de 15 % des femmes ne répondaient pas (perte de DMO  $> 2\%$  aux hanches) au traitement actif, comparativement à 36,5 % dans le groupe du placebo.

Les femmes qui répondaient au traitement présentaient une réduction significative des marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine et N-télopeptides) après 12 mois ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0018$  respectivement) et après 24 mois ( $p < 0,0001$  pour les deux marqueurs) comparativement aux femmes qui ne répondaient pas au traitement.

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Toxicologie générale :** Les œstrogènes équins conjugués (PREMARIN) ont fait l'objet d'études de toxicité aiguë.

### **Toxicité aiguë**

#### **PREMARIN**

Dans les études réalisées par Wyeth, PREMARIN (125 mg/kg) a été administré par voie orale. La DL<sub>50</sub> de PREMARIN administré par voie orale ou intrapéritonéale à des souris CD-1 et à des rats CD des deux sexes était supérieure à 125 mg/kg.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

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

Pr **PREMARIN**<sup>MD</sup>

#### comprimés d'œstrogènes conjugués à libération prolongée

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

#### Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

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

#### Pourquoi utilise-t-on **PREMARIN**?

- Soulagement des symptômes entourant la ménopause (symptômes vasomoteurs tels que



les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes).

- Prévention de l'ostéoporose causée par les faibles taux d'œstrogènes associés à la ménopause. L'ostéoporose est une perte de masse osseuse, ce qui rend les os plus fragiles et plus faciles à briser.
- Traitement de certains types de saignements anormaux de l'utérus causés par un déséquilibre hormonal, lorsque le professionnel de la santé n'a pas déterminé de cause grave à ces saignements.
- Traitement de l'atrophie vulvaire et vaginale (démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse autour ou à l'intérieur du vagin, difficulté à uriner ou sensation de brûlure quand on urine) associée à la ménopause.

L'utilisation de PREMARIN pour la prévention de l'ostéoporose n'est recommandée qu'aux femmes exposées à cette maladie. Demandez à votre professionnel de la santé si un autre traitement ou un médicament sans œstrogènes vous conviendrait davantage. Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé de l'importance de combiner l'utilisation de PREMARIN à une alimentation adéquate, à un apport de calcium et de vitamine D, à l'arrêt du tabac et à la pratique régulière d'exercices avec mise en charge.

Si vous prenez PREMARIN uniquement pour le traitement des symptômes d'une atrophie vulvaire et vaginale associée à la ménopause, demandez à votre professionnel de la santé si un traitement vaginal (topique) vous conviendrait davantage.

Les femmes qui ont conservé leur utérus devraient utiliser PREMARIN seulement avec un progestatif.

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

### **Comment PREMARIN agit-il?**

En prenant PREMARIN, vous utilisez des hormones appelées « œstrogènes », sous forme d'œstrogènes équins conjugués. PREMARIN compense la diminution des concentrations d'œstrogènes qui se produit naturellement à la ménopause.

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

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

Quand les taux d'œstrogènes commencent à diminuer, certaines femmes éprouvent des symptômes très inconfortables, tels qu'une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (bouffées de chaleur). Chez certaines femmes, les symptômes sont légers mais, chez d'autres, ils peuvent être très marqués. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps. La prise de PREMARIN peut soulager ces symptômes. Si vous ne prenez pas d'œstrogènes pour d'autres raisons, pour la prévention de l'ostéoporose par exemple, utilisez PREMARIN uniquement pendant la durée nécessaire au soulagement des symptômes de la ménopause.

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

La prise de PREMARIN, en plus d'un apport suffisant de calcium (1000 à 1500 milligrammes par jour) et de vitamine D ainsi que la pratique régulière d'exercices avec mise en charge, ralentit l'amincissement des os et contribue à prévenir les fractures.

### **Quels sont les ingrédients de PREMARIN?**

Ingrédients médicinaux : Les comprimés PREMARIN renferment un mélange d'œstrogènes équins conjugués comprenant du sulfate d'œstrone sodique, du sulfate d'équiline sodique et d'autres composés : sulfates sodiques, 17β-dihydroéquiline, 17β-œstradiol et 17α-dihydroéquiline.

Ingrédients non médicinaux : phosphate tribasique de calcium, cire de carnauba, FD&C bleu n° 2 (0,3 mg), FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium (0,625 mg), FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (0,625 mg), FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium (1,25 mg), hydroxypropylcellulose, hypromellose, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium (0,3 mg), alcool isopropylique, oxyde ferrique noir (1,25 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate (1,25 mg), polysorbate 80 (0,3 mg), eau purifiée, laque jaune de quinoléine (0,3 mg, 1,25 mg), saccharose et dioxyde de titane.

### **PREMARIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés à libération prolongée : 0,3 mg (verts); 0,625 mg (marron); 1,25 mg (jaunes)

### **N'utilisez pas PREMARIN dans les cas suivants :**

- Allergie aux œstrogènes conjugués équins ou à l'un des ingrédients non médicinaux de PREMARIN (*voir Quels sont les ingrédients de PREMARIN?*).
- Présence confirmée ou présumée, ou antécédents de cancer du sein.
- Cancer hormonodépendant confirmé ou soupçonné (p. ex., cancer de l'endomètre).
- Saignements vaginaux inhabituels ou imprévus sans cause apparente.
- Troubles de la coagulation présents ou passés, y compris des caillots de sang dans les

jambes ou les poumons, et inflammation des veines (thrombophlébite).

- Maladie grave du foie.
- Maladies cardiaques, crises cardiaques ou accidents vasculaires cérébraux présents ou passés.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée. Si vous tombez enceinte durant le traitement par PREMARIN, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Puisque vous pouvez devenir enceinte en début de préménopause, alors que vous avez encore des menstruations, vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale. Si vous prenez des œstrogènes sans savoir que vous êtes enceinte, il existe un faible risque que votre bébé présente des anomalies à la naissance.
- Perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- Épaississement de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre).
- Anomalie génétique qui affecte la coagulation du sang (p. ex., déficit en protéine C, déficit en protéine S ou déficit en antithrombine).
- Présence ou antécédents de migraines avec ou sans aura.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PREMARIN, 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 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 des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins, de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez un trouble des reins;
- vous êtes asthmatique;
- vous avez des antécédents 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 êtes atteinte de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous êtes atteinte d'otospongiose (surdité causée par un problème dans l'oreille, au niveau des osselets);
- vous avez des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez;
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée «  d me angioneurotique héréditaire

ou acquis », 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 êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé. Cette maladie du système immunitaire touche les articulations, la peau, les reins, les cellules du sang, le cerveau, le cœur et les poumons;
- vous avez des antécédents de dépression;
- vous faites de l'hypothyroïdie, une maladie qui empêche votre glande thyroïde de produire suffisamment d'hormones;
- vous allaitez;
- vous devez subir une chirurgie ou être alitée pendant une longue période;
- vous souffrez d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficit congénital en lactase
  - malabsorption du glucose-galactose

Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de PREMARIN.

## Autres mises en garde

### Cancer :

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

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

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

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

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

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

#### **Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus :**

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

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

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

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

#### **Maladies de cœur et accidents vasculaires cérébraux :**

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

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

#### **Troubles de la coagulation :**

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

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

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et l'obésité. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes immobilisées durant une longue période ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre 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 :**

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

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

### **Tests et bilans de santé :**

PREMARIN 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 3 à 6 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 (aussi appelé « test PAP ») 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.

**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 PREMARIN :**

- Médicaments utilisés pour soulager la douleur et la fièvre, comme l'acétaminophène et l'acide acétylsalicylique;
- Anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang et empêcher la formation de caillots;
- Insuline et autres médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la troglitazone;
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle;
- Médicaments utilisés pour traiter l'infection au VIH et le sida, comme le ritonavir;
- Certains suppléments nutritionnels, comme la vitamine C;
- Médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol, comme l'atorvastatine et l'acide clofibrique;
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- Cimétidine, généralement utilisée pour traiter les problèmes d'estomac;
- Cyclosporine, utilisée pour diminuer la réponse immunitaire;
- Corticostéroïdes utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure des articulations, comme

la dexaméthasone et la prednisolone;

- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine et la clarithromycine;
- Jus de pamplemousse;
- Produits à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres troubles;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole et l'itraconazole;
- Morphine, utilisée pour traiter la douleur intense;
- Pilules anticonceptionnelles et autres médicaments contenant des œstrogènes;
- Rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose;
- Témazépam, utilisé pour traiter l'insomnie;
- Théophylline, utilisée pour traiter des problèmes respiratoires comme l'asthme.

Si vous vous apprêtez à subir des analyses de laboratoire, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez PREMARIN. Les résultats de certaines de ces analyses, entre autres celles qui servent à déterminer la tolérance au glucose et à évaluer le fonctionnement de la thyroïde, pourraient être modifiés par PREMARIN.

### **Comment PREMARIN s'administre-t-il?**

- Prenez PREMARIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- On peut prendre PREMARIN avec ou sans nourriture.
- Il faut avaler les comprimés PREMARIN entiers, sans les casser, les écraser, les croquer ni les laisser fondre dans la bouche.
- Les œstrogènes comme ceux que PREMARIN contient doivent être pris à la dose la plus faible possible, et seulement tant que c'est nécessaire. Vous et votre professionnel de la santé devez discuter (par exemple tous les 3 à 6 mois) de la dose que vous prenez et de la nécessité de poursuivre ou non le traitement par PREMARIN.
- Ne donnez pas PREMARIN à d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres; il pourrait leur faire du tort.

### **Dose habituelle**

PREMARIN peut être utilisé de façon continue ou de façon cyclique (exemple : cycle de 25 jours avec médicament, suivis de 5 jours sans médicament). Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient et la manière dont vous devrez la prendre.

### **Surdose**

Une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, des vomissements, une gêne mammaire, une rétention aqueuse, des ballonnements et un saignement vaginal chez les

femmes. Elle peut entraîner une période d'aménorrhée (absence de menstruations) d'une durée variable, parfois suivie de menstruations irrégulières pendant plusieurs cycles.

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

### **Dose omise**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PREMARIN?**

Lorsque vous prenez PREMARIN, 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 :

- douleurs aux seins, écoulement de lait par les mamelons;
- inflammation du vagin, démangeaisons ou pertes vaginales;
- saignements intermenstruels, saignotements, changement du flux menstruel, menstruations douloureuses;
- douleurs aux articulations ou aux jambes;
- chute de cheveux;
- variation du poids (gain ou perte);
- nausées, vomissements, ballonnements, douleur abdominale, diarrhée;
- étourdissements;
- maux de tête (y compris migraine);
- changements de la libido;
- troubles de l'humeur, irritabilité, troubles du sommeil;
- éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, nodules rouges sensibles sur les jambes, acné.



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot sanguin dans une jambe) : douleur ou enflure aux jambes, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur dans la jambe, rougeur ou changement de couleur de la peau			√
<b>Changements dans les seins</b> (bosse / cancer du sein) : douleur et sensibilité, bosses, écoulement du mamelon		√	
<b>Œdème</b> : enflure inhabituelle des mains ou des pieds	√		
<b>Hypertension</b> : maux de tête, étourdissements, troubles de la vue, essoufflement		√	
<b>Dépression</b> : tristesse persistante		√	
<b>Saignements vaginaux inhabituels ou anormalement abondants</b>		√	
<b>RARE</b>			
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans un poumon) : douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins ou essoufflement soudain			√
<b>Accident vasculaire cérébral</b> : 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			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
engourdissement d'un bras ou d'une jambe			
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Caillot de sang dans un œil</b> : perte soudaine partielle ou complète de la vue			√
<b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Œdème angioneurotique ou réactions allergiques graves</b> : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruptions cutanées, fièvre, crampes abdominales, malaise ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			√
<b>Insuffisance vasculaire cérébrale</b> (apport insuffisant de sang au cerveau) : troubles de la vision, migraines, difficulté à parler, paralysie ou perte de conscience			√
<b>Maladie de la vésicule biliaire</b> : douleur vive à la partie supérieure droite de l'abdomen, douleur au dos entre les omoplates, nausées, vomissements		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Crise cardiaque</b> : oppression thoracique, douleur au bras, au dos, au cou ou à la mâchoire, essoufflement, sueurs froides, nausées, vertige			√
<b>Palpitations cardiaques</b>	√		
<b>Hausse du taux de sucre dans le sang</b> : besoin plus fréquent d'uriner, faim et soif excessives	√		
<b>Aggravation de l'asthme</b> : respiration sifflante, toux, essoufflement, difficulté à respirer			√

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**

Conserver PREMARIN entre 15 et 30 °C (température ambiante).

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

## **Pour en savoir plus sur PREMARIN :**

- 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 (<https://www.pfizer.ca/fr>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 10 octobre 2024