

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrBIJUVA^{MD}

capsule d'estradiol et de progestérone

Capsules, 0,5 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol semi-hydraté) / 100 mg de progestérone et
1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol semi-hydraté) / 100 mg progestérone, par voie orale
Œstrogènes / Progestatif

Thérapeutique Knight inc.
3400, boul. De Maisonneuve Ouest, bureau 1055
Montréal (Québec) H3Z 3B8

Date d'approbation initiale :
16 SEP 2020
Date de révision :
01 SEP 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 257920

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	[2022-03]
---	-----------

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		25
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	25
14	ESSAIS CLINIQUES	25
14.1	Essais cliniques par indication	25
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BIJUVA (capsule d'estradiol et de progestérone) est indiqué pour :

- le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie.

L'utilisation de BIJUVA est recommandée uniquement chez les patientes n'ayant pas subi d'hystérectomie, étant donné que le schéma thérapeutique comprend un progestatif, dont le rôle est de contribuer à prévenir l'hyperplasie endométriale.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de BIJUVA n'est pas indiquée chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : BIJUVA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans; c'est pourquoi BIJUVA n'est pas recommandé chez les femmes de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

BIJUVA est contre-indiqué chez les patientes qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- présentent une dysfonction ou une maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des épreuves hépatiques ne sont pas normaux.
- ont des antécédents personnels de néoplasie maligne connue ou soupçonnée dépendant des œstrogènes ou des progestatifs, comme le cancer du sein ou de l'endomètre.
- présentent une hyperplasie endométriale.
- ont des saignements génitaux anormaux inexplicables.
- sont enceintes ou qui pensent l'être.
- allaitent.
- sont atteintes d'une affection résultant d'une thrombo-embolie artérielle ou qui ont des antécédents d'une telle affection (p. ex., un accident vasculaire cérébral [AVC], un infarctus du myocarde, une coronaropathie).
- souffrent de migraines avec aura.
- sont atteintes d'une affection résultant d'une thrombo-embolie veineuse avérée ou qui ont des antécédents d'une telle affection (p. ex., une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou chez qui une thrombophlébite a été décelée.
- ont perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux oculaires.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

La Women's Health Initiative (WHI) s'est penchée sur les bienfaits et les risques pour la santé du *traitement associant des œstrogènes et un progestatif* (N = 16 608) et de *l'œstrogénothérapie simple* (N = 10 739) administrés par voie orale à des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002; The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004; Chlebowski et al., JAMA. 2003).

Les résultats du volet de la WHI portant sur le traitement associant des *œstrogènes et un progestatif* (âge moyen = 63,3 ans) indiquent un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'AVC, de cancer envahissant du sein, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées traitées à l'aide d'œstrogènes conjugués équinés (CECÉ, 0,625 mg/jour) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, comparativement à celles ayant reçu un placebo (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002).

Les résultats du volet de la WHI portant sur *l'œstrogénothérapie simple* (âge moyen = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'AVC et de *thrombose veineuse profonde* chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées uniquement à l'aide d'CECÉ (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans que chez celles ayant reçu un placebo (The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004).

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire un traitement :

- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, **ne doivent pas** être prescrits comme traitement de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être prescrits **le moins longtemps possible** pour l'indication approuvée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

BIJUVA est un traitement hormonal substitutif (THS) continu combiné destiné au traitement des femmes non hystérectomisées.

BIJUVA doit être utilisé à la plus faible dose efficace et pour une période qui correspond aux objectifs de traitement ainsi qu'aux bienfaits et aux risques de chaque patiente. Il faut réévaluer périodiquement les femmes ménopausées, lorsqu'il est cliniquement approprié de le faire, pour s'assurer que le traitement est toujours requis.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Les patientes doivent prendre une seule capsule BIJUVA (estradiol et progestérone) par voie orale, chaque soir, avec de la nourriture.

BIJUVA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans; c'est pourquoi BIJUVA n'est pas recommandé chez les femmes de plus de 65 ans.

L'utilisation de BIJUVA n'est pas indiquée chez les enfants.

4.4 Administration

BIJUVA est administré par voie orale.

4.5 Dose oubliée

Si une patiente oublie une dose de BIJUVA, elle doit la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est bientôt temps de prendre la prochaine dose, la patiente doit sauter la dose oubliée. Il faut aviser les patientes de ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée. En cas d'oubli d'une dose, l'incidence de métrorragie et de microrragies pourrait être accrue.

5 SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

De nombreux cas d'ingestion accidentelle par de jeunes enfants de doses élevées de produits à base d'œstrogènes et de contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Un surdosage d'œstrogènes peut causer des nausées, une sensibilité des seins, une rétention d'eau, des ballonnements ou des saignements vaginaux chez les femmes.

Le surdosage d'un progestatif s'est traduit par une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

Traitement en cas de surdosage

En cas de surdosage soupçonné, la patiente doit être observée étroitement et amorcer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule gélatineuse molle <ul style="list-style-type: none">• 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol semi-hydraté) et 100 mg de progestérone (micronisée)• 0,5 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol semi-hydraté) et 100 mg de progestérone (micronisée)	diglycérides à chaîne moyenne, dioxyde de titane, eau purifiée, encre pharmaceutique, FD&C rouge n° 40, gélatine, gélatine hydrolysée, glycérides de lauryle polyoxyl-32, glycérine, lécithine, monoglycérides à chaîne moyenne, triglycérides à chaîne moyenne.

La capsule gélatineuse molle BIJUVA à 0,5 mg d'estradiol/100 mg de progestérone (micronisée) est rose pâle d'un côté et rose foncé de l'autre, opaque, de forme ovale et porte le code « 5C1 » à l'encre blanche.

La capsule gélatineuse molle BIJUVA à 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone (micronisée) est rose pâle d'un côté et rose foncé de l'autre, opaque, de forme ovale et porte le code « 1C1 » à l'encre blanche.

Les deux teneurs des capsules BIJUVA sont offertes en plaquettes alvéolées de 30 capsules ou en échantillons de 5 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Carcinogénèse et mutagénèse

Cancer du sein

Dans le cadre d'une étude menée sur une période d'un an, parmi les 1 835 femmes ayant reçu une hormonothérapie œstroprogestative ou un placebo, six nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués : deux (2) cas dans le groupe de traitement prenant 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone (N = 415), 2 cas dans le groupe prenant 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone (N = 424), 1 cas dans le groupe prenant 0,5 mg d'estradiol / 50 mg de progestérone (N = 421) et 1 cas dans le groupe prenant 0,25 mg d'estradiol / 50 mg de progestérone (N = 424). Aucun nouveau cas de cancer du sein n'a été diagnostiqué dans le groupe recevant le placebo (N = 151).

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

Dans le 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 recevant un traitement hormonal substitutif [THS] combiné vs 30 recevant un placebo) (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002).

De plus, selon l'étude WHI, les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe recevant un *traitement associant des œstrogènes et un progestatif* étaient semblables sur le plan histologique à ceux que l'on observait dans le groupe recevant le placebo, mais que les tumeurs étaient plus volumineuses (moyenne [écart-type] : 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement; valeur 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 recevant un *traitement associant des œstrogènes et un progestatif* que dans le groupe recevant le placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite (Chlebowski et al., JAMA. 2003).

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 des CECÉ et celles recevant un placebo (The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004).

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, aux femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cette maladie (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

La prudence s'impose au moment de prescrire des œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, 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 qui accroît le risque (anomalie à la mammographie et/ou hyperplasie atypique révélée par une biopsie du sein). Il faut également évaluer les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, dont la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles et l'âge avancé à la première grossesse menée à terme ou à la ménopause.

On recommande aux femmes de subir une mammographie avant l'instauration du THS et à intervalles réguliers durant celle-ci, selon la fréquence jugée adéquate par le médecin traitant et les risques perçus pour chaque patiente.

Le traitement associant œstrogènes et progestogène pourrait faire augmenter la densité du tissu mammaire, ce qui pourrait nuire à la détection du cancer du sein par une mammographie.

Les bienfaits globaux et les risques possibles du THS doivent être attentivement étudiés et abordés avec les patientes. Il est essentiel d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de cancer du sein après quatre années de traitement associant œstrogènes et progestatif (d'après les résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits du traitement.

Toute séance de consultation sur le THS devrait s'accompagner de directives concernant l'auto-examen régulier des seins.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Une œstrogénothérapie non compensée 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 une dose appropriée de progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

Environ 1 % ou moins des cas d'hyperplasie endométriale (un précurseur potentiel du cancer de l'endomètre) serait associé à la prise des capsules BIJUVA à 1 mg / 100 mg et à 0,5 mg / 100 mg.

Il est important d'assurer le suivi clinique des femmes qui reçoivent un traitement associant œstrogènes et progestatif afin de déceler la présence d'anomalies endométriales. Les mesures diagnostiques pertinentes, y compris un prélèvement endométrial, doivent être prises dans tous les cas de saignement vaginal anormal inexplicé, persistant ou récurrent.

Cancer de l'ovaire

Selon certaines études épidémiologiques récentes, le THS (œstrogénothérapie simple et traitement associant des œstrogènes et un progestatif), en particulier lorsque le traitement dure cinq ans ou plus, est associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Cardiovasculaire

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 (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002; Hulley et al., JAMA. 1998; Grady et al., JAMA. 2002). 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 (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002; The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004).

Résultats de l'essai WHI

Dans le cadre du volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'essai WHI (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002) mené auprès d'une population de 10 000 femmes durant un an, on a noté :

- 8 cas de plus d'AVC (29 chez les femmes recevant le THS combiné vs 21 dans le groupe recevant le placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathie (37 chez les femmes recevant le THS combiné vs 30 dans le groupe recevant le placebo).

Dans le volet de l'essai WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple* et réunissant des femmes hystérectomisées (The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004), dans une population de 10 000 femmes, au cours d'une année, on a noté :

- 12 cas de plus d'AVC (44 chez les femmes recevant une œstrogénothérapie simple vs 32 dans le groupe recevant le placebo);
- l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathie.

Résultats des études HERS et HERS II

Lors de l'étude clinique HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, on a réuni des femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie avérée (N = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet du THS sur la prévention secondaire de la coronaropathie. Le traitement composé de 0,625 mg/jour d'œstrogènes équinés conjugués (CECÉ) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) administrés par voie orale n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. De tels accidents ont été plus nombreux dans le groupe recevant le THS que dans le groupe recevant le placebo durant la première année de l'étude, mais pas au cours des années suivantes (Hulley et al., JAMA. 1998).

À la suite de l'étude HERS, 2 321 femmes ont consenti à participer à une phase de prolongation ouverte, soit l'étude HERS II. Pour cette phase, la période de suivi supplémentaire moyenne était de 2,7 ans, ce qui portait le suivi total à 6,8 ans. À la fin de cette période, le traitement hormonal n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une coronaropathie (Grady et al., JAMA. 2002).

Tension artérielle

On note parfois chez les femmes recevant un THS une hausse de la tension artérielle, laquelle doit donc être surveillée durant ce type de traitement. Toute hausse tensionnelle observée chez des femmes antérieurement normotendues ou hypertendues doit faire l'objet d'une évaluation; le THS devra être interrompu dans certains cas.

Endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage élevé de femmes en péri-ménopause ou ménopausées. En conséquence, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin qu'on puisse déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, et plus particulièrement des triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. De plus, on recommande que des mesures soient prises pour abaisser le taux de lipides avant l'instauration du traitement. BIJUVA pourrait faire augmenter les concentrations sériques de triglycérides (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les femmes qui présentent déjà une hypertriglycéridémie doivent être suivies de près pendant le traitement hormonal substitutif. Le THS chez ces femmes pourrait être associé à une augmentation plus marquée des taux de triglycérides, ce qui représente un risque de pancréatite. Dans le cadre d'une étude clinique menée sur une période d'un an, deux cas de pancréatite aiguë ont été signalés; un dans le groupe prenant 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone (N = 415) et un dans le groupe prenant 0,5 mg d'estradiol / 50 mg de progestérone (N = 421) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). BIJUVA n'a pas été étudié chez des femmes dont le taux de triglycérides étaient supérieurs à 300 mg/dL (> 3,4 mmol/L).

Synthèse de l'hème

Les femmes atteintes de porphyrie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme la prise prolongée d'œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, influence le métabolisme du calcium et du phosphore, il importe d'y avoir recours avec prudence dans les cas d'ostéopathie métabolique ou maligne associée à une hypercalcémie, de même que dans les cas d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne des patientes qui doivent suivre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour s'assurer que le taux d'hormones thyroïdiennes de ces patientes demeure acceptable (voir 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).

Génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance qui surviennent durant le traitement devraient commander le recours rapide à des mesures diagnostiques telles que l'hystérocopie, la biopsie de l'endomètre ou le curetage, afin d'exclure la possibilité d'une tumeur utérine maligne. Le traitement devrait alors être réévalué.

Léiomyome utérin

L'œstrogénothérapie peut favoriser la croissance de léiomyomes utérins préexistants. En présence d'un léiomyome utérin qui devient sensible, douloureux ou qui augmente de volume, on doit cesser le traitement et en chercher la cause.

Endométriose

L'utilisation d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et signes physiques d'une endométriose déjà diagnostiquée.

Hématologique

Thromboembolie veineuse

Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, chez les femmes ménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Dans le cadre du volet sur l'association œstroprogestative de l'essai WHI, pour 10 000 femmes recevant un THS pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de TEV, dont 8 cas de plus d'embolies pulmonaire (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002).

Dans le groupe œstrogénothérapie simple de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu ce traitement durant un an, on a noté 7 cas additionnels de TEV, bien qu'il n'y ait eu aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de l'incidence de l'embolie pulmonaire (The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA. 2004).

Dans le cadre d'une étude menée sur une période d'un an, parmi les 1 835 femmes ayant reçu une hormonothérapie œstroprogestative ou un placebo, un seul cas de TEV a été diagnostiqué et il se trouvait dans le groupe prenant 0,5 mg d'estradiol / 50 mg de progestérone.

Les facteurs de risque généralement reconnus d'une TEV englobent les antécédents personnels et familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent immédiat à un âge relativement jeune peut être l'indice d'une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale importante ou d'un traumatisme. Chez les femmes qui reçoivent un THS, il faut porter un soin tout particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. En outre, il faut surveiller de près les patientes ayant des varices. 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 BIJUVA 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.

Si possible, il faut interrompre la prise d'œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, au moins quatre semaines avant une chirurgie lourde pouvant être associée à une augmentation du risque de thromboembolie ou pendant une période d'immobilisation prolongée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Maladies de la vésicule biliaire

On a rapporté que le risque de cholécystopathie commandant une intervention chirurgicale est de 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes.

Hémangiomes hépatiques

Les femmes qui présentent des hémangiomes hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite puisque les œstrogènes peuvent exacerber ces tumeurs.

Ictère

La prudence est de mise chez les femmes qui ont des antécédents de troubles hépatiques et/ou biliaires. Advenant un ictère cholestatique, on devrait cesser le traitement et effectuer les examens appropriés.

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. La section 7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire contient plus de détails sur les épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes.

Immunitaire

Angioœdème

La prise d'œstrogènes peut provoquer l'apparition de symptômes d'angioœdème ou les exacerber, en particulier chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette maladie.

Lupus érythémateux disséminé

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

Neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui présentent des troubles visuels, des migraines avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience devraient cesser de prendre ce médicament.

Il faut réévaluer la pertinence du traitement chez les patientes ayant des antécédents de migraine accompagnée d'une aura ou dont les migraines réapparaissent ou s'aggravent.

Démence

Selon les données épidémiologiques disponibles, un traitement associant *œstrogènes et progestatif* chez les femmes de 65 ans ou plus peut accroître le risque de démence probable.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude clinique de l'essai WHI, visait à déterminer si le THS après la ménopause (*traitement associant des œstrogènes et un progestatif ou œstrogénothérapie simple*) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au début de l'étude (Shumaker et al., JAMA. 2003; Shumaker et al., JAMA. 2004).

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant un traitement associant *œstrogènes et progestatif* (N = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo durant une période moyenne de 4,05 ans. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées durant un an, sont les suivants :

- 23 cas additionnels de démence probable (45 chez les femmes recevant le THS combiné vs 22 dans le groupe recevant le placebo) (Shumaker et al., JAMA. 2003).

Dans le volet de la WHIMS évaluant l'*œstrogénothérapie simple* (N = 2 947), des femmes hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'ŒCÉ ou un placebo durant une période moyenne de 5,21 ans. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées durant un an, sont les suivants :

- 12 cas additionnels de démence probable (37 chez les femmes recevant l'œstrogénothérapie simple vs 25 dans le groupe recevant le placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative (Shumaker et al., JAMA. 2004).

Lorsque les données du volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* et du volet *œstrogénothérapie simple* de l'étude WHIMS ont été combinées pour respecter le protocole original de cette sous-étude, dans une population de 10 000 femmes, en un an, on a noté :

- 18 cas additionnels de démence probable (41 chez les femmes recevant un traitement associant *œstrogènes et progestatif* ou une *œstrogénothérapie simple* vs 23 dans le groupe recevant le placebo) (Shumaker et al., JAMA. 2004).

Épilepsie

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes d'épilepsie puisque les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent entraîner une exacerbation de cette maladie.

Oreille/nez/gorge

Otosclérose

La prudence est de mise lorsqu'on prescrit des œstrogènes à des patientes atteintes d'otosclérose.

Rénal

Rétention liquidienne

Les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent causer de la rétention liquidienne. En conséquence, on doit faire preuve d'une prudence toute particulière dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal ou d'asthme. Si, dans l'un des cas mentionnés ci-dessus, l'exacerbation de la pathologie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée pendant le traitement, les bienfaits et les risques de ce dernier devraient être réévalués pour chaque patiente.

Surveillance et tests de laboratoire

Avant de commencer à prendre BIJUVA, la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Il faut aussi examiner les seins et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. Les examens et analyses au début de l'étude doivent comprendre la mammographie, la détermination des taux sanguins de glucose, de calcium, de triglycérides et de cholestérol, de même qu'une exploration fonctionnelle du foie.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, ce qui permet d'évaluer la réponse à ce dernier. Par la suite, des examens doivent être réalisés au moins une fois par année. Les examens et analyses qui s'imposent doivent être effectués à intervalle régulier, déterminé par le médecin.

Il faut souligner à la patiente l'importance d'un auto-examen régulier des seins.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes qui sont enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas prendre BIJUVA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Si une grossesse survient durant le traitement par BIJUVA, il faut interrompre ce dernier immédiatement.

7.1.2 Allaitement

Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre BIJUVA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de BIJUVA n'est pas indiquée chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : BIJUVA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans; c'est pourquoi BIJUVA n'est pas recommandé chez les femmes de plus de 65 ans. Un traitement associant œstrogènes et progestatif chez les femmes de 65 ans ou plus peut augmenter le risque de démence

probable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS présente des renseignements sur l'apparition possible de néoplasmes malins et les effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables ci-dessous ont été associés aux traitements associant œstrogènes et progestatif en général :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : modification des épreuves de coagulation (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).

Troubles cardiaques : palpitations, élévation de la tension artérielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), thrombose coronarienne.

Troubles endocriniens : hyperglycémie, diminution de la tolérance au glucose.

Troubles oculaires : intolérance aux lentilles cornéennes, lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique), accentuation de la courbure de la cornée, troubles de la vue.

Troubles gastro-intestinaux : malaises abdominaux (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnements), nausées, vomissements.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : anorexie, fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido.

Troubles hépatobiliaires : dysfonction hépatique asymptomatique, ictère cholestatique, trouble de la vésicule biliaire.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : possibilité de douleurs ostéomusculaires, y compris des douleurs aux jambes non liées à une affection thromboembolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).

Troubles du système nerveux : exacerbation des crises migraineuses, étourdissements, céphalées, névrite.

Troubles psychiatriques : irritabilité, dépression, nervosité.

Troubles rénaux et urinaires : cystite, dysurie, œdème, rétention sodique.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : métrorragie, gonflement et sensibilité mammaires, modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale, modification du flux menstruel, dysménorrhée, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, manifestations rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, démangeaisons et écoulements vaginaux, microrragies.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, hirsutisme et acné, démangeaisons, perte de cheveux.

Troubles vasculaires : cas isolés de troubles thromboemboliques, thrombophlébite.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent

pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil d'innocuité de BIJUVA (estradiol et progestérone) a été évalué pendant un an dans le cadre d'une étude clinique pivot, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de 1 835 femmes ménopausées. Dans le cadre de cette étude, 151 femmes ont reçu un placebo, 415 femmes ont reçu 1 mg d'E2 / 100 mg de P; 424 femmes ont reçu 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P; 421 femmes ont reçu 0,5 mg d'E2 / 50 mg de P et 424 femmes ont reçu 0,25 mg d'E2 / 50 mg de P. La plupart des femmes (~70 %) des groupes de traitement actif ont été traitées durant au moins 326 jours.

Dans l'ensemble, les EIST le plus fréquemment rapportés (toutes causes confondues) parmi les patientes recevant le traitement actif ont été les suivants : céphalées (8,5 %), rhinopharyngite (7,5 %), mastalgie (5,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (5,8 %), nausées (4,8 %), dorsalgie (3,7 %), douleur abdominale (3,6 %), sinusite (3,6 %) et étourdissements (3,0 %); tous les principaux EIST sont survenus à une fréquence plus élevée dans les groupes ayant reçu le traitement actif que dans le groupe ayant reçu le placebo.

Le Tableau 2 résume les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST), considérés comme liés au traitement, signalés dans l'étude pivot à une fréquence d'au moins 1 % chez les femmes recevant BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone et de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone, et à une fréquence plus élevée que celle du groupe témoin. Les effets indésirables ont été catégorisés d'après le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Tableau 2 - Effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 %, considérés comme liés au traitement et rapportés par un plus grand nombre de patientes recevant BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone ou de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone

Classe par système et organe Terme MedDRA privilégié	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P N = 415 N (%)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P N = 424 N (%)	PLACEBO N = 151 N (%)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées	9 (2,2)	15 (3,5)	1 (0,7)
Douleur abdominale	9 (2,2)	6 (1,4)	1 (0,7)
Distension abdominale	9 (2,2)	3 (0,7)	0 (0,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	4 (1,0)	3 (0,7)	1 (0,7)
Douleur dans le bas de l'abdomen	4 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,7)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION			
Fatigue	6 (1,4)	3 (0,7)	1 (0,7)
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Mycose vulvovaginale	4 (1,0)	6 (1,4)	3 (2,0)
INVESTIGATIONS			
Gain de poids	7 (1,7)	6 (1,4)	2 (1,3)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS			

Classe par système et organe Terme MedDRA privilégié	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P N = 415 N (%)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P N = 424 N (%)	PLACEBO N = 151 N (%)
Dorsalgie	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
Céphalées	14 (3,4)	17 (4,0)	1 (0,7)
Étourdissements	10 (2,4)	7 (1,7)	0 (0,0)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES			
Irritabilité	4 (1,0)	3 (0,7)	2 (1,3)
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS			
Sensibilité mammaire	43 (10,4)	17 (4,0)	1 (0,7)
Douleur pelvienne	13 (3,1)	12 (2,8)	0 (0,0)
Hémorragie vaginale	14 (3,4)	10 (2,4)	0 (0,0)
Pertes vaginales	14 (3,4)	8 (1,9)	1 (0,7)
Mastalgie	8 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Spasme utérin	7 (1,7)	4 (0,9)	0 (0,0)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS			
Alopécie	6 (1,4)	6 (1,4)	0 (0,0)
Acné	6 (1,4)	4 (0,9)	0 (0,0)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables ci-dessous, signalés dans le cadre de l'étude clinique pivot, étaient considérés comme liés au traitement et sont survenus chez au moins 1 patiente. Les effets indésirables sont classés par système ou organe touché et par terme MedDRA privilégié.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie, neutropénie.

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, palpitations, cardiomyopathie de stress, angine instable.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : enflure auriculaire, vertiges.

Troubles endocriniens : hirsutisme.

Troubles oculaires : corps flottants, déficience visuelle, sécheresse oculaire, vision floue.

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, douleur gastro-intestinale, dysgueusie, dyspepsie, flatulences, gêne abdominale, gêne buccale, incontinence fécale, pancréatite aiguë, reflux gastro-œsophagien, sécheresse buccale, sensibilité abdominale, vomissements.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, douleur axillaire, douleur thoracique, frissons, gêne thoracique, malaise, œdème généralisé, œdème périphérique, sueurs nocturnes.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Infections et infestations : candidose cutanée, candidose vulvovaginale, érysipèle, folliculite, furoncle, gastro-entérite, infection urinaire, infection vaginale, otite moyenne aiguë, vaginose bactérienne.

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : douleur liée à une intervention, surdosage.

Investigations : anomalies de la fonction hépatique, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la glycémie, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle systolique, augmentation des lipoprotéines de basse densité, augmentation des taux d'antithrombine III, augmentation des taux sanguins de triglycérides, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du taux de lipides, baisse des taux sanguins de fibrinogène, baisse du taux de protéine C, baisse du taux de protéine S, cytologie vaginale anormale, diminution des taux d'antithrombine III, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des enzymes hépatiques, hausse des taux sanguins de fibrinogène, hausse du taux de protéine C, hausse du taux de protéine S, perte de poids, présence de protéines dans l'urine, prolongation du temps de céphaline activée, prolongation du temps de prothrombine, résultats anormaux de la biopsie de l'endomètre, tension artérielle anormale.

Troubles métaboliques et nutritionnels : augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperphagie, hypertriglycémie, hyperuricémie, rétention liquidienne.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, arthrite, douleur à la mâchoire, douleur aux extrémités, enflure des articulations, fibromyalgie, inconfort aux membres, masse à la paroi thoracique, myalgie, secousses musculaires, spasmes musculaires.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : cancer du sein chez les femmes, carcinome canalaire infiltrant, kyste des annexes de l'utérus.

Troubles du système nerveux : altération du niveau de conscience, aura, céphalées de tension, dysarthrie, formication, hypoesthésie, léthargie, migraines, migraines avec aura, neuropathie périphérique, névralgie sciatique, paresthésie, parosmie, somnolence, syncope, trouble de l'attention, trouble de la mémoire.

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, dépression, insomnie, hausse de la libido, humeur dépressive, rêves anormaux, sautes d'humeur, tendance à pleurer constamment, trouble anxieux, trouble du sommeil, trouble émotif.

Troubles rénaux et urinaires : odeur anormale de l'urine, polyurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : augmentation du volume des seins, bouffées de chaleur, douleur aux mamelons, douleur au niveau des annexes de l'utérus, douleur vulvovaginale, calcifications mammaires, dysménorrhée, dysplasie cervicale, écoulement des seins, gonflement des seins, hémorragie du col de l'utérus, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hypertrophie de l'endomètre, inconfort mammaire, kyste mammaire, kyste ovarien, léiomyome utérin, maladie fibrokystique des seins, masse mammaire, métrorragie, néoplasme mammaire bénin, polype endocervical, polype utérin, présence de sang dans l'exsudat du mamelon, prurit vulvovaginal, saignements postcoïtaux, trouble des mamelons, vulvovaginite atrophique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné kystique, éruption cutanée, éruption

prurigineuse, érythème, hyperhidrose, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée, kyste dermoïde, œdème buccal, onychoclasie, présence de zones chaudes sur la peau, prurit, prurit généralisé, sécheresse de la peau, télangiectasie, urticaire.

Troubles vasculaires : hypertension, thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse profonde.

Si des symptômes indésirables persistent, il faut réévaluer la pertinence du THS.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les effets indésirables suivants, potentiellement cliniquement significatifs, ont été observés dans l'étude clinique pivot : hausse des taux de triglycérides et variations des taux d'ASAT/ALAT par rapport aux valeurs de référence du laboratoire.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise en marché de BIJUVA. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : sensation anormale

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les œstrogènes peuvent diminuer l'efficacité des anticoagulants, des antidiabétiques et des antihypertenseurs. Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des œstrogènes administrés par voie orale.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence le rôle de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) dans le métabolisme des œstrogènes. La prise d'inducteurs ou d'inhibiteurs du système CYP3A4 peut donc influencer sur le métabolisme des œstrogènes. Les médicaments inducteurs du CYP3A4, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), les anticonvulsivants (p. ex., le phénobarbital, la phénytoïne, l'oxcarbazépine, le topiramate) et les anti-infectieux (p. ex., la rifampine, la rifabutine) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des œstrogènes, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet thérapeutique ou modifier le profil de saignements utérins, ou les deux.

La prise d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4, tels les antifongiques azolés (p. ex. le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des œstrogènes ou du progestatif, ou des deux, ce qui pourrait causer des effets indésirables.

Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase (anti-VIH) (p. ex., le nelfinavir, le ritonavir, des inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir), inhibiteurs de la protéase du VHC (p. ex., le bocéprévir, le télaprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine, l'éfavirenz) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs, ou des deux. Ces changements peuvent altérer l'innocuité et l'efficacité de BIJUVA. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de chaque inhibiteur de la protéase anti-VIH/VHC ou inhibiteur non

nucléosidique de la transcriptase inverse pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicament-médicament.

Une étude *in vitro* a permis de mettre en évidence que l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP1A2) intervenait partiellement dans le métabolisme de l'estradiol-17 β lors de l'hydroxylation. La portée clinique du métabolisme du CYP1A2 n'a pas été établie.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucun lien n'a encore été établi entre les habitudes de vie (p. ex., le tabagisme) et l'emploi de BIJUVA.

Interaction avec l'alcool

La consommation abusive d'alcool au cours d'un THS peut entraîner une augmentation de la concentration d'estradiol dans le sang.

9.4 Interactions médicament-médicament

BIJUVA n'a fait l'objet d'aucune étude ayant porté sur les interactions médicament-médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'exposition à BIJUVA peut être affectée par la prise d'aliments (voir 10.3 Effet des aliments

BIJUVA doit être pris avec de la nourriture (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prise d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, notamment le jus de pamplemousse, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des œstrogènes et causer des effets indésirables.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On a découvert que certains produits à base de plantes médicinales (p. ex., le millepertuis), offerts en vente libre, pourraient altérer la biotransformation des stéroïdes et, par conséquent, l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes ou de progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent connaître les produits en vente libre pris par leur patiente, y compris ceux qui contiennent des plantes médicinales et les produits naturels, en vente dans les nombreux magasins de produits naturels.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les résultats de certaines épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique pourraient être faussés par les produits contenant des œstrogènes :

- augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline, hausse des taux de fibrinogène et intensification de l'activité du fibrinogène, augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X, diminution des taux d'antithrombine III, augmentation de l'agrégation plaquettaire provoquée par la noradrénaline;
- hausse des taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), d'où une augmentation de la concentration totale d'une hormone thyroïdienne dans le sang (T_4), démontrée par chromatographie ou par dosage radio-immunologique, diminution du T_3 capté sur résine témoignant de la hausse de la concentration de TBG, aucune modification de la concentration de T_4 libre;
- les concentrations sériques d'autres protéines de liaison peuvent être plus élevées, par exemple, la transcortine (CBG) et la protéine porteuse de stéroïdes sexuels (SHBG), d'où une hausse des concentrations de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels dans le sang; les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives restent les mêmes (voir 10 PHARMACOLOGIE

CLINIQUE);

- intolérance au glucose;
- réduction du taux sérique de folates;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

Les résultats des analyses de laboratoire suivantes pourraient être faussés par la progestérone : dosage de la gonadotrophine, de la progestérone plasmatique et du prégnandiol urinaire.

Lors des essais cliniques menés avec BIJUVA, aucun effet connu sur le fibrinogène, l'antithrombine III ou le système de la protéine C n'a été observé.

Les résultats des tests de laboratoire ci-dessus ne doivent pas être considérés comme fiables, à moins que le traitement ait été interrompu pendant deux à quatre semaines. L'anatomopathologiste doit savoir que la patiente reçoit un traitement associant œstrogènes et progestatif 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'estradiol-17 β (E2) est le principal œstrogène intracellulaire chez l'humain, et son action sur les récepteurs est nettement plus marquée que celle de ses métabolites, l'estrone et l'estriol.

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. La production d'estradiol par les ovaires est contrôlée par les gonadotrophines, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), sécrétées par l'hypophyse. Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion de LH et de FSH par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Chez les femmes ménopausées, la déplétion des follicules ovariens entraîne une baisse de l'estradiol plasmatique et une hausse des hormones FSH et LH plasmatiques.

L'ajout de progestérone permet de prévenir l'hyperplasie endométriale, qui serait occasionnée par la prise d'œstrogènes.

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude n'a porté précisément sur le profil pharmacodynamique de BIJUVA.

Pharmacologie Clinique des Œstrogènes

La principale source d'œstrogènes chez la femme adulte ayant un cycle normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 mcg d'estradiol 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 estrone. Ainsi, l'estrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'estrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

L'arrêt de la production ovarienne de l'estradiol-17 β après la ménopause peut entraîner une instabilité de la thermorégulation qui est à l'origine des bouffées de chaleur qui perturbent le sommeil et causent

une transpiration excessive. On a recours à l'œstrogénothérapie substitutive pour réduire le nombre et l'intensité des bouffées de chaleur associées à la ménopause.

Pharmacologie Clinique des Progestatifs

La progestérone endogène est sécrétée par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'œstrogènes, la progestérone convertit un endomètre prolifératif en un endomètre sécréteur.

Les progestatifs augmentent la différenciation cellulaire et s'opposent en général aux effets des œstrogènes en réduisant le nombre de récepteurs œstrogéniques, en augmentant le métabolisme local des œstrogènes, d'où une baisse de l'activité des métabolites, ou en induisant des produits géniques qui atténuent les réponses des cellules aux œstrogènes. Les progestatifs agissent dans les cellules cibles en se liant aux récepteurs spécifiques de la progestérone qui ont des interactions avec les éléments de réponse à la progestérone dans les gènes cibles. Des récepteurs de la progestérone ont été retrouvés chez la femme dans les voies génitales, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus et le système nerveux central.

L'œstrogénothérapie non compensée a été associée à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, précurseur possible de l'adénocarcinome de l'endomètre. Chez les femmes dont l'utérus est intact, un progestatif administré à une dose et pendant une durée convenable en association à une œstrogénothérapie substitutive réduit l'incidence de l'hyperplasie endométriale et le risque de cancer qui y est associé.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'estradiol et la progestérone absorbés par voie orale subissent l'effet de premier passage hépatique. Après plusieurs doses de BIJUVA à 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone ou à 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone, le t_{max} (temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale) pour l'estradiol est d'environ 5 heures et d'environ 3 heures pour la progestérone (voir le Tableau 3 ci-dessous). Les concentrations à l'état d'équilibre de l'estradiol et de la progestérone, les deux composantes de BIJUVA, ainsi que du principal métabolite de l'estradiol, l'estrone, ont été obtenues après 7 jours.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) à l'état d'équilibre après l'administration de capsules contenant 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone ou 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone à des femmes ménopausées en bonne santé (corrigés par rapport aux valeurs initiales, au jour 7)

Teneur (estradiol / progestérone)	BIJUVA 1 mg / 100 mg Moyenne (écart-type)		BIJUVA 0,5 mg / 100 mg Moyenne (écart-type)	
	N		N	
Estradiol				
ASC _t (pg·h/mL)	20	772,4 (384,1)	17	386,8 (356,6)
C _{max} (pg/mL)	20	42,27 (18,60)	17	23,95 (16,86)
C _{moy} (pg/mL)	19	33,99 (14,53)	17	16,64 (14,50)
t _{max} (h)	19	4,93 (4,97)	17	5,90 (4,44)
t _½ (h)*	19	26,47 (14,61)	11	28,01 (9,99) ^a

Teneur (estradiol / progestérone)	BIJUVA 1 mg / 100 mg Moyenne (écart-type)		BIJUVA 0,5 mg / 100 mg Moyenne (écart-type)	
	N		N	
Estrone				
ASC _τ (pg·h/mL)	20	4 594 (2 138)	17	1 981 (976,0)
C _{max} (pg/mL)	20	238,5 (100,4)	17	108,0 (48,58)
C _{moy} (pg/mL)	20	192,1 (89,43)	17	82,81 (40,80)
t _{max} (h)	20	5,45 (3,47)	17	8,48 (4,87)
t _½ (h)*	19	22,37 (7,64)	17	20,46 (5,61)
Progestérone				
ASC _τ (ng·h/mL)	20	18,05 (15,58)	17	12,19 (11,01)
C _{max} (ng/mL)	20	11,31 (23,10)	17	4,40 (5,72)
C _{moy} (ng/mL)	20	0,76 (0,65)	17	0,55 (0,45)
t _{max} (h)	20	2,64 (1,51)	17	2,89 (2,29)
t _½ (h)*	18	9,98 (2,57)	13	8,77 (2,78)

* t_½ effective. Calculée de la façon suivante : $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{rapport d'accumulation} / [\text{rapport d'accumulation} - 1])$ pour les sujets présentant un rapport d'accumulation > 1.

^a Ce résultat exclut les sujets 01-833 et 01-836 qui présentaient, respectivement, un rapport d'accumulation de 371,7 et de 43,86, et une t_½ effective de 6 174 heures et de 721,3 heures. En incluant les sujets 01-833 et 01-836, le rapport d'accumulation moyen est de 26,04 et la t_½ effective moyenne est de 554,1 heures.

ASC_{0-τ} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant un intervalle posologique à l'état d'équilibre, C_{moy} = concentration moyenne à l'état d'équilibre, C_{max} = concentration maximale, t_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale, t_½ = demi-vie

Effet des aliments

L'ingestion de nourriture lors de la prise des capsules BIJUVA accroît l'ASC et la C_{max} de la progestérone contenue dans ce médicament, par rapport à la prise à jeun, à raison d'une dose de 100 mg. Dans une étude où une dose de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone a été administrée à des femmes ménopausées, dans les 30 minutes avant un repas riche en matières grasses, la C_{max} et l'ASC de la progestérone étaient respectivement 162 % et 79 % plus élevées, par rapport à l'administration à jeun. En revanche, l'ingestion de nourriture en même temps que BIJUVA n'a eu aucun effet sur l'ASC de l'estradiol contenu dans ce médicament, mais elle a entraîné une diminution d'environ 54 % de la C_{max} et a retardé de 12 heures le t_{max}.

Distribution

Estradiol

The distribution of exogenous estrogens is similar to that of endogenous estrogens. Estrogens are widely distributed in the body and are generally found in higher concentrations in the sex hormone target organs. Estradiol circulates in the blood bound to SHBG (37%) and to albumin (61%), while only approximately 1% to 2% is unbound.

Progesterone

Progesterone is approximately 96% to 99% bound to serum proteins, primarily to serum albumin (50%

to 54%) and transcortin (43% to 48%).

Métabolisme

Estradiol

Qu'ils soient exogènes ou endogènes, les œstrogènes sont métabolisés de la même façon. Les œstrogènes présents dans le sang se trouvent dans un équilibre dynamique entre leurs diverses interconversions métaboliques. Ces transformations se produisent surtout dans le foie. L'estradiol est converti, de manière réversible, en estrone, et ces deux substances peuvent être transformées en estriol, principal métabolite présent dans l'urine. Les œstrogènes font également l'objet d'une recirculation entérohépatique en suivant un cycle comprenant la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie, la sécrétion biliaire des formes conjuguées dans les intestins, l'hydrolyse intestinale et la réabsorption. Chez la femme ménopausée, les formes sulfoconjuguées, essentiellement du sulfate d'estrone, comptent pour une grande partie des œstrogènes du sang et servent en quelque sorte de réservoir d'œstrogènes circulants qui servent à la création de formes plus actives.

Progestérone

La progestérone est principalement métabolisée dans le foie par réduction en prégnandiol et prégnanolone, lesquels y subissent une conjugaison et deviennent des métabolites glucuronidés ou sulfatés. Les métabolites de la progestérone, excrétés dans la bile, peuvent subir une déconjugaison, puis être métabolisés à nouveau dans l'intestin, par réduction, déhydroxylation et épimérisation.

Élimination

Après l'administration répétée de capsules BIJUVA (estradiol et progestérone) à 1 mg / 100 mg, la demi-vie de l'estradiol était d'environ 26 heures, et celle de la progestérone, d'environ 10 heures (voir le Tableau 3).

Estradiol

L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont excrétés dans l'urine tout comme les métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués.

Progestérone

Les dérivés glucuroconjugués et sulfoconjugués du prégnandiol et de la prégnanolone sont excrétés dans la bile et dans l'urine. Les métabolites de la progestérone sont principalement éliminés par les reins. Quant aux métabolites de la progestérone qui sont excrétés par la bile, ils peuvent faire l'objet d'une recirculation entérohépatique ou être excrétés dans les fèces.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Aucune étude de la pharmacocinétique de BIJUVA n'a été menée chez les enfants. BIJUVA n'est pas indiqué chez l'enfant.
- **Personnes âgées** : BIJUVA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans; c'est pourquoi BIJUVA n'est pas recommandé chez les femmes de plus de 65 ans.
- **Grossesse et allaitement** : BIJUVA est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- **Origine ethnique** : Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de la race sur la pharmacocinétique de BIJUVA.
- **Insuffisance hépatique** : BIJUVA est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une

dysfonction ou une maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des épreuves hépatiques ne sont pas normaux (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Insuffisance rénale** : BIJUVA doit être utilisé avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- **Obésité** : Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet du poids corporel sur la pharmacocinétique de BIJUVA.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

BIJUVA doit être conservé à température ambiante (15 °C à 25 °C). Protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

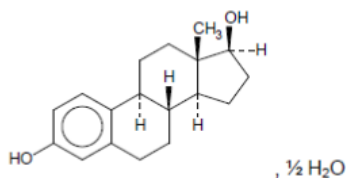
Estradiol

Nom propre : Estradiol semi-hydraté

Nom chimique : estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β-diol hémihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₄O₂, 1/2 H₂O, 281,39

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou cristaux incolores; substance pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'acétone et l'éthanol (96 %); légèrement soluble dans l'éther et dans le chlorure de méthylène. Intervalle de fusion de 173 °C à 179 °C.

Substance pharmaceutique

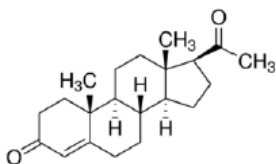
Progestérone (micronisée)

Nom propre : Progestérone

Nom chimique : prégn-4-ène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₃₀O₂, 314,47

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou cristaux incolores; substance pratiquement insoluble dans l'eau; facilement soluble dans l'éthanol; légèrement soluble dans l'acétone et dans les huiles grasses. Intervalle de fusion de 126 °C à 131 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des symptômes vasomoteurs

L'efficacité et l'innocuité des capsules BIJUVA (estradiol et progestérone) pour le traitement des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) modérés ou graves attribuables à la ménopause ont fait l'objet d'une sous-étude comparative avec placebo de 12 semaines, à répartition aléatoire et à double insu. Il s'agissait d'une sous-étude (sous-étude VMS) dans le cadre de l'étude TXC12-05 qui est une étude d'innocuité de 52 semaines. L'efficacité a été évaluée aux semaines 4 et 12 dans une sous-étude portant sur les femmes ayant signalé ≥ 7 bouffées de chaleur modérées à sévères par jour, ou ≥ 50 par semaine (sous-étude VMS). Tous les autres sujets éligibles qui ne répondaient pas aux exigences de bouffées de chaleur de la sous-étude VMS ont été randomisés dans la partie ne faisant pas partie de la sous-étude (étude d'innocuité) de l'essai. Au total, 726 femmes ménopausées ont été réparties au hasard pour recevoir plusieurs combinaisons de doses d'estradiol (E2) et de progestérone (P), ou un placebo. Les femmes ayant participé à cette sous-étude étaient âgées de 40 à 65 ans (âge moyen de 54,6 ans) et avaient au moins 50 symptômes vasomoteurs modérés ou graves par semaine au début de l'étude (Tableau 4).

Dans la sous-étude évaluant les effets sur les symptômes vasomoteurs modérés ou graves, la population principale pour l'analyse de l'efficacité était composée de 141 femmes traitées avec BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone, 149 traitées avec BIJUVA à raison de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone et 135 traitées avec un placebo. Les dernières menstruations des participantes remontaient en moyenne à 5,9 ans, et 718 d'entre elles (98,9 %) avaient des symptômes de ménopause (naturelle), tandis que 8 femmes (1,1 %) ont signalé avoir subi auparavant une oophorectomie bilatérale. La population principale pour l'analyse de l'efficacité était constituée de femmes ayant déclaré appartenir à une des races suivantes : Blanche (67 %), Noire/Afro-américaine (31 %) et « Autre » (2,1 %).

Les coparamètres d'évaluation de l'efficacité principaux ont été : 1) réduction du nombre hebdomadaire moyen de symptômes vasomoteurs modérés ou graves avec BIJUVA, comparativement au placebo, aux semaines 4 et 12; et 2) réduction de l'intensité hebdomadaire moyenne des symptômes vasomoteurs modérés ou graves avec BIJUVA, par rapport au placebo, aux semaines 4 et 12. La qualité de vie spécifique à la ménopause (MENQOL) a été évaluée en tant que paramètre secondaire. Le questionnaire MENQOL est un questionnaire autoadministré qui permet d'évaluer la qualité de vie sur une période d'un mois. Il est composé de 29 questions réparties en quatre domaines : symptômes vasomoteurs, aspect psychosocial, forme physique et vie sexuelle. Chaque domaine est évalué sur une échelle de 1 à 8. Le questionnaire MENQOL a été rempli au moment de la répartition aléatoire des participantes, à la semaine 12, au mois 6 et au mois 12 ou au moment du retrait précoce.

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour les symptômes vasomoteurs et l’hyperplasie endométriale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TXC12-05	Étude de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo	<p>BIJUVA 1 mg E2/100 mg P</p> <p>BIJUVA 0.5 mg E2/100 mg P</p> <p>Placebo</p> <p>Une fois par jour</p> <p>Voie orale</p> <p>52 semaines (12 semaines pour la sous-étude VMS)</p>	<p>Sous-étude VMS : 766 inscrits 726 analysés</p> <p>BIJUVA 1 mg E2/100 mg P: 141 sujets</p> <p>BIJUVA 0.5 mg E2/100 mg P: 149 sujets</p> <p>Placebo 135 sujets</p> <p>Population évaluée sur le plan de l'innocuité: 1835 inscrits 1275 ont complété l'étude</p> <p>BIJUVA 1 mg E2/100 mg P: 415 sujets</p> <p>BIJUVA 0.5 mg E2/100 mg P: 424 sujets</p> <p>Placebo 151 sujets</p>	<p>Sous-étude VMS: 54.6 (40 - 65)</p> <p>BIJUVA 1 mg E2/100 mg P: 54.7 années (40 - 65)</p> <p>BIJUVA 0.5 mg E2/100 mg P: 54.9 années (45 - 65)</p> <p>Placebo 54,3 années (45-65)</p> <p>Population évaluée sur le plan de l'innocuité: 54.6 années (40 - 66)</p> <p>BIJUVA 1 mg E2/100 mg P: 54.7 années (40 - 65)</p> <p>BIJUVA 0.5 mg E2/100 mg P: 54.5 années (43 - 66)</p> <p>Placebo 54,5 années (45-65)</p>	Femelle

Résultats de l'étude

Dans l'ensemble, la prise de BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone et de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone a été associée à une réduction statistiquement significative du nombre de symptômes vasomoteurs modérés ou graves et de leur intensité par rapport au début de l'étude et comparativement au placebo, aux semaines 4 et 12. La diminution du nombre de symptômes vasomoteurs modérés ou graves et de leur intensité, comparativement au début de l'étude, ainsi que la différence par rapport au placebo sont respectivement présentées aux tableaux Tableau 5 et Tableau 6. La réduction moyenne de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs hebdomadaires modérés ou graves, entre la semaine 1 et la semaine 12, pour la population en intention de traiter modifiée – symptômes vasomoteurs, est présentée à la figure 1 et à la figure 2, respectivement.

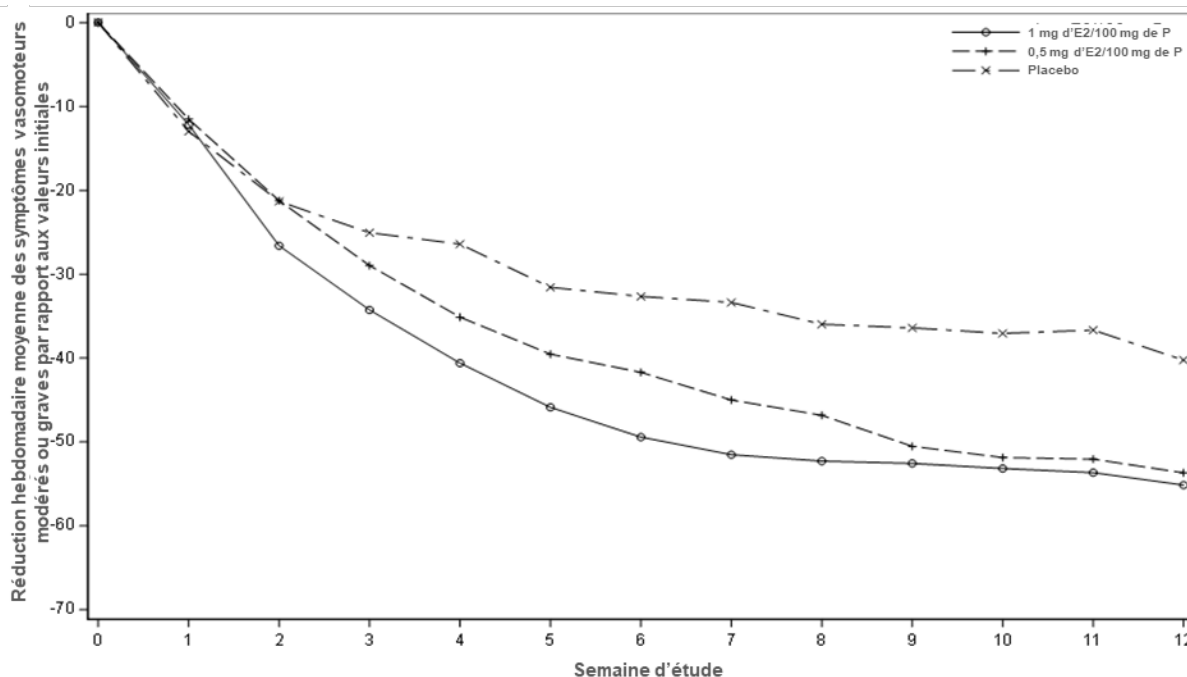
Les diminutions moyennes par rapport aux valeurs initiales des scores du questionnaire MENQOL (symptômes vasomoteurs et score total) étaient significativement plus grandes dans les groupes prenant BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone et de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone comparativement au groupe prenant un placebo à la semaine 12, au mois 6 et au mois 12 ($p < 0,05$).

Tableau 5 – Variation hebdomadaire moyenne par rapport au début de l'étude et variation (MMC) moyenne par rapport au placebo du nombre de symptômes vasomoteurs modérés ou graves

	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 141)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 149)	Placebo (N = 135)
Semaine 4	N = 134	N = 144	N = 126
Début de l'étude	72,1 (27,80)	72,3 (28,06)	72,3 (23,44)
Variation moyenne (É.-T.) par rapport au début de l'étude	-40,6 (30,59)	-35,1 (29,14)	-26,4 (27,05)
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés (E.T.) par rapport au placebo	-12,81 (3,30)	-8,07 (3,25)	---
MMRM valeur p	< 0,001	0,013	---
Semaine 12	N = 124	N = 129	N = 115
Début de l'étude	72,2 (25,04)	72,8 (28,96)	72,2 (22,66)
Variation moyenne (É.-T.) par rapport au début de l'étude	-55,1 (31,36)	-53,7 (31,93)	-40,2 (29,79)
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés (E.T.) par rapport au placebo	-16,58 (3,44)	-15,07 (3,39)	---
MMRM valeur p	< 0,001	< 0,001	---

Abréviations : É.-T. = écart-type; E.T. = erreur type; MMC = méthode des moindres carrés; MMRM = modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées

Figure 1 – Réduction moyenne du nombre de symptômes vasomoteurs hebdomadaires modérés ou graves, entre la semaine 1 et la semaine 12 (population en ITM-SVM)



Abréviations : ITM-SVM = intention de traiter modifiée – symptômes vasomoteurs; E2 = estradiol-17 β ; P = progestérone

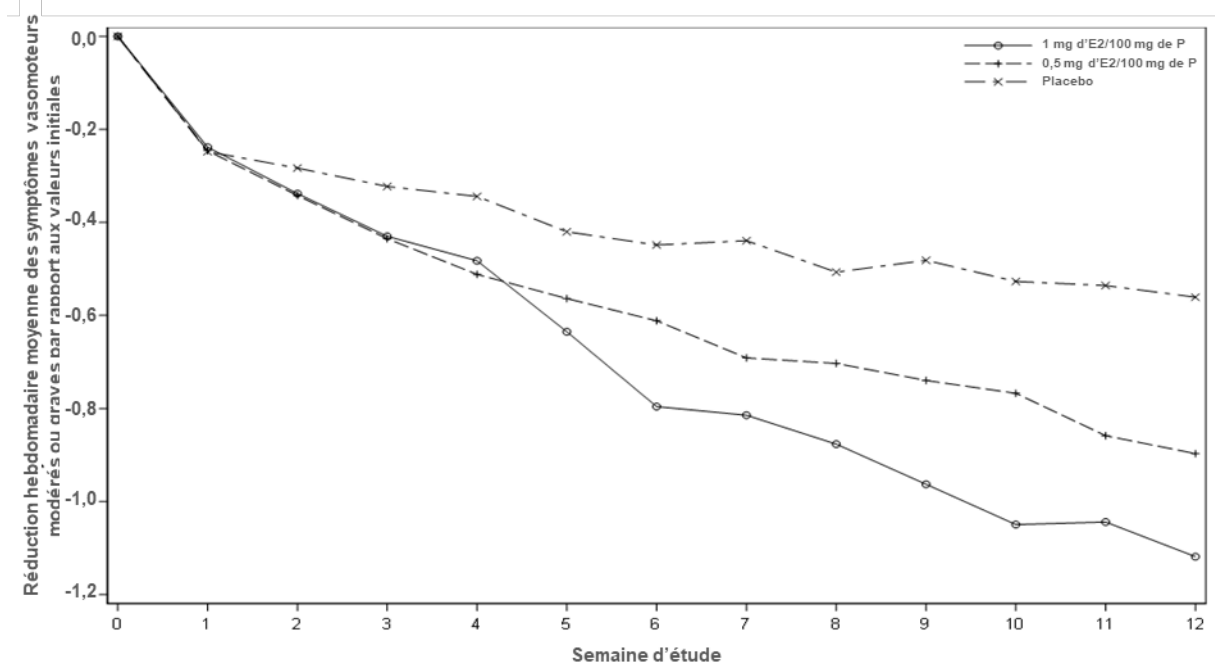
Tableau 6 – Variation hebdomadaire moyenne par rapport au début de l'étude et variation (MMC) moyenne par rapport au placebo de l'intensité des symptômes vasomoteurs modérés ou graves

	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 141)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 149)	Placebo (N = 135)
Semaine 4	N = 134	N = 144	N = 126
Début de l'étude	2,54 (0,325)	2,51 (0,248)	2,52 (0,249)
Variation moyenne (É.-T.) par rapport au début de l'étude	-0,48 (0,547)	-0,51 (0,563)	-0,34 (0,386)
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés (E.T.) par rapport au placebo	-0,13 (0,061)	-0,17 (0,060)	---
MMRM valeur p	0,031	0,005	---
Semaine 12	N = 124	N = 129	N = 115
Début de l'étude	2,55 (0,235)	2,51 (0,248)	2,52 (0,245)
Variation moyenne (É.-T.) par rapport au début de l'étude	-1,12 (0,963)	-0,90 (0,783)	-0,56 (0,603)

	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 141)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 149)	Placebo (N = 135)
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés (E.T.) par rapport au placebo	-0,57 (0,100)	-0,39 (0,099)	---
MMRM valeur p	< 0,001	< 0,001	---

Abréviations : É.-T. = écart-type; E.T. = erreur type; MMC = méthode des moindres carrés; MMRM = modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées

Figure 2 – Réduction moyenne de l'intensité des symptômes vasomoteurs hebdomadaires modérés ou graves, entre la semaine 1 et la semaine 12 (population en ITM-SVM)



Abréviations : ITM-SVM = intention de traiter modifiée – symptômes vasomoteurs; E2 = estradiol-17β; P = progestérone

Dans une analyse portant sur un sous-groupe de patientes, le traitement par des capsules de BIJUVA (estradiol et progestérone), à 1 mg / 100 mg et à 0,5 mg / 100 mg, n'a pas entraîné de réduction statistiquement significative du nombre de symptômes vasomoteurs modérés ou graves et de leur intensité comparativement au placebo chez les femmes ayant déclaré être noires/afro-américaines. L'efficacité de BIJUVA chez les femmes noires/afro-américaines sur le plan de la réduction des symptômes vasomoteurs modérés ou graves n'a pas été établie.

Effets sur l'endomètre

Les effets des capsules BIJUVA (estradiol et progestérone), à 1 mg / 100 mg et à 0,5 mg / 100 mg, sur l'hyperplasie endométriale et le cancer de l'endomètre ont été évalués dans le cadre d'une étude portant sur l'innocuité de 52 semaines. La population d'analyse de l'innocuité endométriale était composée de femmes qui avaient pris au moins une capsule BIJUVA et chez qui des biopsies de

l'endomètre avaient été pratiquées au début de l'étude et après le début de traitement. Durant l'étude, les biopsies d'endomètre ont révélé un cas d'hyperplasie endométriale parmi les femmes traitées avec les capsules BIJUVA (estradiol et progestérone) à raison de 1 mg / 100 mg, et un cas d'hyperplasie endométriale a été diagnostiqué chez les femmes ayant reçu une dose de 0,5 mg / 100 mg (voir le Tableau 7). Aucun cas d'hyperplasie n'a été observé chez les femmes ayant reçu le placebo. Aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été observé dans le cadre de l'étude portant sur l'innocuité d'une durée de 52 semaines.

Tableau 7 – Fréquence des cas d'hyperplasie endométriale après une période de traitement allant jusqu'à 12 mois

	BIJUVA 1 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 281)	BIJUVA 0,5 mg d'E2 / 100 mg de P (N = 303)	Placebo (N = 92)
Taux d'incidence d'hyperplasie, % (n/N)	0,36 % (1/281)	0,33 % (1/303)	0,00 % (0/92)
Limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %	1,97 %	1,83 %	3,93 %

Effets sur les épisodes de saignement utérin ou les microrragies

Les saignements utérins ou les microrragies ont été évalués durant l'étude sur l'innocuité de 52 semaines au moyen d'un journal quotidien. Après 52 semaines, des épisodes cumulatifs d'aménorrhée ont été signalés par 56,1 % des patientes ayant reçu BIJUVA à raison de 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone, par 67,6 % de celles ayant reçu une dose de 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone et par 78,9 % de celles ayant reçu un placebo.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude non clinique de toxicité évaluant le potentiel cancérigène ou mutagène des capsules BIJUVA (estradiol et progestérone) n'a été réalisée. Aucune étude n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer si BIJUVA a des effets sur la fertilité.

Cancérogénicité : La cancérogénicité de l'estradiol-17 β et de la progestérone est bien établie dans la documentation scientifique.

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes naturels et d'œstrogènes de synthèse augmente la fréquence des carcinomes du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie.

Pour ce qui est de l'estradiol-17 β , des études à long terme sur des souris montrent que le fait de leur administrer par voie orale 0,00188, 0,015, 0,15 et 0,75 mg/kg/jour peut accroître l'incidence des tumeurs touchant les glandes mammaires, l'utérus, le col, les ovaires et les trompes utérines. Chez les

rates auxquelles on a administré de 10 à 12 mg/animal par implant sous-cutané, on a observé une incidence accrue de tumeurs mammaires et hypophysaires.

L'implantation sous-cutanée de granules de progestérone chez des souris a entraîné une augmentation des tumeurs de la granulosa et des sarcomes du stroma endométrial, une métaplasie de la muqueuse endocervicale, des carcinomes épidermoïdes dans la région cervico-vaginale et des nodules hyperplasiques touchant la glande mammaire. Les tumeurs observées dans le tissu des organes reproducteurs des rongeurs correspondent à ce qui est observé pour d'autres composés progestationnels.

Génotoxicité : La génotoxicité de l'estradiol-17 β et de la progestérone est bien établie dans la documentation scientifique.

Le potentiel clastogène de l'estradiol-17 β était évident si l'on se fie aux aberrations chromosomiques et au taux d'échange entre chromatides sœurs induits, avec et sans stimulation métabolique, dans les lymphocytes humains cultivés, de même qu'à la fréquence accrue de formation de micronoyaux et des taux d'échange entre chromatides sœurs chez les souris. Toutefois, l'estradiol-17 β n'est pas considéré comme mutagène, car une réponse négative a été observée pour le test de mutation bactérienne inverse (Ames) *in vitro*.

In vitro, au test Ames, à l'essai de mutation sur *E. coli* et au test de mutation directe sur cellules de lymphome de souris, la progestérone n'a pas causé de mutations ponctuelles.

La progestérone n'a pas causé de perturbation mitotique ni d'aberrations chromosomiques dans les fibroblastes cultivés de hamsters chinois et n'a pas causé d'augmentation de synthèse spontanée de l'ADN dans les cultures d'hépatocytes de rats Fischer 344.

La progestérone a obtenu des résultats négatifs dans le cadre de tests évaluant les anomalies chromosomiques dans des leucocytes de femmes et de tests évaluant le taux d'échange entre chromatides sœurs (SCE) dans des lymphocytes provenant du sang périphérique de femmes ou dans des fibroblastes humains.

Des changements chromosomiques ont été observés chez des hamsters chinois qui recevaient des injections sous-cutanées de progestérone pendant une période maximale de quatre semaines, et dans les testicules de chiens bâtards qui avaient reçu des injections IM tous les deux jours pendant six semaines. Comme les doses utilisées dans le cadre de ces études auraient conduit à des concentrations sanguines de progestérone correspondant à la plage de valeurs endogènes, la signification de ces résultats d'un point de vue toxicologique reste incertaine.

Toxicologie de la reproduction et du développement : La toxicité de l'estradiol-17 β et de la progestérone sur le plan de la reproduction est bien établie dans la documentation scientifique.

L'estradiol-17 β administré dans l'alimentation à des rates Crl:CD BR à des doses égales à 0, 0,003, 0,173, 0,691 ou 4,12 mg/kg/jour et aux mâles à des doses égales à 0, 0,003, 0,139, 0,527 ou 3,16 mg/kg/jour a entraîné une diminution du nombre d'accouplements, et aucune grossesse n'a été observée pour les deux doses les plus élevées. Pour les trois groupes dans lesquels des grossesses ont été observées (0, 0,003 et 0,173 mg/kg/jour), il n'y avait pas de différence dans la durée de gestation, mais le gain de poids corporel pendant la gestation, la consommation de nourriture et le nombre moyen d'embryons implantés étaient touchés. Le nombre moyen de naissances vivantes a considérablement diminué dans le groupe de 0,173 mg/kg/jour comparativement au groupe témoin.

L'administration d'estradiol-17 β aux parents n'a pas eu d'effet sur la taille de l'espace anogénital chez les ratons mâles ou femelles. Dans le groupe de ratons mâles recevant 0,17 mg/kg/jour, la formation

du sillon balano-préputial, qui indique le début de la maturité sexuelle, a connu un retard important. Chez les ratons femelles, une diminution du temps avant l'ouverture vaginale (ouverture plus précoce) a été observée dans les deux groupes, celui recevant 0,003 mg/kg/jour et celui recevant 0,173 mg/kg/jour. La génération F1 n'a pas été accouplée.

Chez les lapins blancs, l'administration intramusculaire d'estradiol à 15 ou 30 mcg/animal pendant 3 à 6 jours consécutifs à différents moments de la gestation a entraîné 67 % et 78 % d'avortements ou de résorption totale des portées et 4 % et 17 % de portées avec mortalité de fœtus, respectivement.

L'administration de progestérone par injection SC à des souris gravides a entraîné une diminution du comportement sexuel des ratons mâles, sans changement touchant les organes génitaux internes ou externes, et une augmentation du comportement agressif des ratons femelles. Aucune anomalie des organes génitaux internes ou externes n'a été observée chez la progéniture des rates ayant reçu de la progestérone par injection SC.

Aucun effet indésirable sur le développement des ovules n'a été observé après l'administration par voie orale (par gavage) de progestérone à des lapines trois jours avant ou après l'accouplement. L'administration SC à des lapines gravides n'a pas non plus eu d'effets indésirables sur le développement des ovules, tandis que l'administration SC deux jours avant l'accouplement a provoqué une dégénérescence complète des ovules. Une seule injection SC à des lapines avant l'accouplement n'a pas nui à la fertilité, mais a provoqué la mort des embryons au quatrième jour de gestation.

L'administration de progestérone par injection IM à des singes rhésus femelles gravides n'a pas causé d'effets indésirables sur la grossesse ni sur l'incidence des anomalies dans la progéniture.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **BIJUVA**^{MD}

capsules d'œstradiol et de progestérone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **BIJUVA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BIJUVA**.

Mises en garde et précautions importantes

La Women's Health Initiative (WHI) était une étude clinique d'envergure. Cette étude a évalué les bienfaits et les risques de deux traitements administrés par voie orale (un traitement associant des œstrogènes et un progestatif et un traitement par des œstrogènes seuls) comparativement à un placebo (pilule sans ingrédients actifs) chez des femmes ménopausées.

Chez les femmes ménopausées recevant par voie orale un traitement associant des œstrogènes et un progestatif, l'étude WHI a révélé un risque accru :

- d'infarctus du myocarde (crise cardiaque),
- d'accident vasculaire cérébral (AVC),
- de cancer du sein,
- d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines).

Chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes seuls par voie orale et ayant subi auparavant une intervention chirurgicale pour se faire enlever l'utérus (appelée une hystérectomie), l'étude WHI a révélé un risque accru :

- d'accident vasculaire cérébral (AVC) et
- de thrombose veineuse profonde.

Par conséquent, il faut prendre en compte les éléments suivants et en discuter avec votre professionnel de la santé :

- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, **ne doivent pas** être utilisés comme traitement de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être utilisés à **la plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être utilisés **le moins longtemps** possible pour l'indication approuvée.

Pour quoi BIJUVA est-il utilisé?

- BIJUVA est utilisé pour réduire et soulager les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes). Il n'est utilisé que chez les femmes ménopausées qui ont encore leur utérus.

Comment BIJUVA agit-il?

BIJUVA fournit au corps deux types d'hormones sexuelles, appelées estradiol et progestérone. L'estradiol est un type d'œstrogène. La progestérone est un type de progestogène. L'œstrogène agit sur différents tissus de l'organisme et contribue à traiter les symptômes de la ménopause.

Comme les œstrogènes produits par l'organisme, BIJUVA peut également faire en sorte que la muqueuse de l'utérus devienne plus épaisse. Cet épaississement augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Le risque est réduit si le progestatif est administré avec de l'œstrogène.

Quels sont les ingrédients dans BIJUVA?

Ingrédients médicinaux : estradiol (sous forme d'estradiol semi-hydraté) et progestérone (micronisée).

Ingrédients non médicinaux : diglycérides à chaîne moyenne, dioxyde de titane, eau purifiée, encre pharmaceutique, FD&C rouge n° 40, gélatine, gélatine hydrolysée, glycérides de lauryle polyoxyl-32, glycérine, lécithine, monoglycérides à chaîne moyenne, triglycérides à chaîne moyenne.

BIJUVA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules orales offertes en deux teneurs :

- 1 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone (micronisée);
- 0,5 mg d'estradiol / 100 mg de progestérone (micronisée).

Les deux teneurs sont offertes en plaquettes alvéolées de 30 capsules ou en échantillons de 5 capsules.

Ne prenez pas BIJUVA si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament ou à un composant du contenant;
- vous avez ou avez eu une maladie du foie, et les résultats des analyses sanguines visant à évaluer le fonctionnement de votre foie ne sont pas revenus à la normale;
- vous avez, pourriez avoir ou avez eu un cancer sensible aux œstrogènes ou au progestatif (p. ex., cancer du sein ou de l'endomètre);
- vous présentez un épaississement de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre) pour lequel vous n'avez pas été traitée;
- vous avez ou avez eu un cancer du sein (connu ou soupçonné);
- vous avez des saignements vaginaux inexpliqués;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez eu une crise cardiaque ou un AVC ou avez un blocage ou un rétrécissement des artères entourant le cœur (appelé une coronaropathie);
- vous avez des migraines (maux de tête);
- vous avez ou avez eu des problèmes de coagulation du sang :
 - thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines);
 - embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons);
 - thrombophlébite (inflammation d'une veine causée par un caillot sanguin);
- vous avez des problèmes oculaires causés par un faible apport de sang aux yeux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BIJUVA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment:

- vous avez ou avez eu des problèmes à l'utérus :
 - fibromes (excroissances) à l'intérieur de l'utérus;

- endométriose (prolifération à l'extérieur de l'utérus de la muqueuse de l'utérus);
- antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus);
- hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de :
 - problèmes aux seins (y compris des masses aux seins et le cancer du sein);
 - caillots de sang, maladies du cœur ou accident vasculaire cérébral;
- vous avez déjà eu des réactions allergiques ou une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez ou avez eu des saignements vaginaux anormaux;
- vous avez eu un problème aux oreilles touchant le tympan et l'audition appelé otosclérose;
- vous avez déjà eu des problèmes au foie, comme une tumeur au foie (hémangiome hépatique), une coloration jaune des yeux ou de la peau (jaunisse) ou des démangeaisons;
- vous avez reçu un diagnostic d'angiœdème héréditaire ou avez déjà présenté une enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- vous avez ou avez eu des migraines, des maux de tête, de la difficulté à parler, une paralysie ou une perte de connaissance. Ce sont des symptômes d'un blocage de l'apport sanguin au cerveau;
- vous présentez ou avez présenté une hypertension artérielle (haute pression);
- vous avez ou avez eu de l'asthme;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous faites des crises d'épilepsie;
- vous avez une maladie du système immunitaire qui touche de nombreux organes, appelée le lupus érythémateux systémique;
- vous avez ou avez eu une maladie des os (y compris certains problèmes ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang);
- vous présentez un taux faible ou élevé de calcium;
- vous présentez ou avez présenté du diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète;
- vous présentez ou avez présenté des taux élevés de gras dans le sang (cholestérol, triglycérides);
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être, ou vous allaitez;
- vous avez subi ou subirez une intervention chirurgicale;
- vous avez une maladie qui touche le fonctionnement du sang (porphyrie);
- vous avez des problèmes à la thyroïde;
- vous avez des problèmes biliaires (maladie de la vésicule biliaire, problèmes liés à la bile);
- vous fumez.

BIJUVA n'est pas une méthode de contrôle des naissances. S'il s'est écoulé moins de 12 mois depuis vos dernières règles ou si vous avez moins de 50 ans, vous devrez peut-être utiliser une méthode de contrôle des naissances supplémentaire pour prévenir la grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

Autres mises en garde à connaître :

Cancer du sein

Il y a un risque de cancer du sein chez les femmes qui reçoivent un traitement hormonal substitutif (THS) pendant de nombreuses années.

En ce qui concerne le cancer du sein, l'étude WHI a montré ce qui suit :

- Risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement associant des œstrogènes et un progestatif.

- Aucune différence quant au risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi auparavant une hystérectomie et recevant des œstrogènes seuls.

Si vous avez eu un cancer du sein, vous ne devez pas prendre d'œstrogènes avec ou sans progestatif.

Si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou avez déjà eu des masses aux seins, si vous avez subi des biopsies mammaires ou avez obtenu un résultat anormal à une mammographie (radiographie des seins), vous devez consulter votre professionnel de la santé avant d'entreprendre un THS.

Faites souvent un autoexamen de vos seins. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements, comme :

- un capitonnage ou un renforcement de la peau;
- des changements touchant le mamelon; ou
- toute bosse que vous pouvez voir ou sentir au toucher.

Cancer de l'ovaire

Les femmes qui reçoivent des œstrogènes seuls ou un THS combiné (œstrogènes et progestatif) pendant 5 ans ou plus présentent un risque légèrement plus élevé de cancer de l'ovaire.

Prolifération excessive de la couche interne de l'utérus et cancer de l'utérus

Des cas d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus) ont été signalés chez des femmes utilisant BIJUVA.

La prise d'œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre, ce qui fait augmenter le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Ces risques s'appliquent aux femmes ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie.

On peut ajouter un progestatif à l'œstrogénothérapie pour réduire le risque d'hyperplasie endométriale.

Parlez à votre professionnel de la santé des facteurs de risque de prolifération excessive et de cancer de la muqueuse de l'utérus. Vous devez signaler tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.

Coronaropathie (crise cardiaque) et accident vasculaire cérébral (AVC)

L'étude WHI a montré ce qui suit :

- Un risque accru d'AVC et de coronaropathie chez les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement associant des œstrogènes et un progestatif.
- Un risque accru d'AVC, mais aucune différence quant au risque de coronaropathie chez les femmes ménopausées ayant subi auparavant une hystérectomie et recevant des œstrogènes seuls.

Troubles de la coagulation (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)

L'étude WHI a montré ce qui suit :

- Un risque accru d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les poumons et dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement associant des œstrogènes et un progestatif.
- Un risque accru de thrombose veineuse profonde, mais aucune différence quant au risque d'embolie pulmonaire chez les femmes ménopausées ayant déjà subi une hystérectomie et recevant des œstrogènes seuls.

Le risque de formation de caillots de sang dans les veines augmente à mesure que vous avancez en âge.

En effet, des caillots de sang peuvent mettre votre vie en danger ou causer une grave invalidité. Si l'une des situations mentionnées ci-dessous s'applique à vous, parlez-en à votre professionnel de la santé :

- vous utilisez des œstrogènes;
- vous êtes dans l'impossibilité de marcher pendant une longue période en raison d'une opération lourde, d'une blessure ou d'une maladie;
- vous présentez un excès de poids, et votre IMC est supérieur à 30;
- vous avez un problème de coagulation qui nécessite un traitement à long terme avec un médicament utilisé pour prévenir les caillots de sang;
- un de vos proches parents a déjà eu un caillot de sang dans une jambe, les poumons ou un autre organe;
- vous fumez;
- vous présentez un lupus érythémateux systémique (une maladie auto-immune);
- vous avez le cancer.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez BIJUVA. Vous devrez peut-être cesser de prendre BIJUVA au moins 4 semaines avant l'intervention pour réduire le risque de formation d'un caillot de sang. Demandez à votre professionnel de la santé à quel moment vous pouvez recommencer à prendre BIJUVA.

Maladie de la vésicule biliaire

Chez les femmes ménopausées, la prise d'œstrogènes a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) était une sous-étude de l'étude WHI. L'étude WHIMS a révélé ce qui suit :

- Un risque accru de démence (perte de la mémoire et des facultés intellectuelles) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus qui recevaient par voie orale un traitement associant des œstrogènes et un progestatif.
- Aucune différence quant au risque de démence chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient déjà subi une hystérectomie et qui recevaient des œstrogènes seuls par voie orale.

Examen physique, tests et analyses :

Avant de commencer à prendre BIJUVA, vous devrez passer des tests et des examens, notamment un examen physique, un test de Papanicolaou (Pap) et un examen des seins. Votre professionnel de la santé vous interrogera sur vos antécédents médicaux, personnels et familiaux. Vous devrez également faire mesurer votre tension artérielle et subir des analyses sanguines et une mammographie (radiographie du sein). Un prélèvement de tissu utérin pourrait être nécessaire.

Pendant que vous prenez BIJUVA, vérifiez souvent vos seins et faites-vous examiner régulièrement par votre professionnel de la santé.

Le premier rendez-vous de suivi doit avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement par BIJUVA. Par la suite, vous deviez prévoir au moins un examen de suivi chaque année. Ces examens aideront à détecter d'éventuels effets secondaires. Au cours de ces visites, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et effectuer un examen des seins, un test Pap et un examen pelvien. Vous devrez également vous prêter à des mammographies et à des analyses de sang répétées. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment des analyses sont nécessaires et il en interprétera les résultats.

Personnes âgées (> 65 ans) :

- BIJUVA n'est pas recommandé pour les femmes de plus de 65 ans.

Enfants de moins de 18 ans :

- BIJUVA n'est pas destiné aux enfants de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BIJUVA :

- les médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots de sang (anticoagulants), comme la warfarine;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le glyburide et l'insuline;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections virales, comme le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et le fosamprénavir;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, comme le vérapamil et le diltiazem;
- les médicaments qui ont une incidence sur les enzymes hépatiques, comme les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie et les convulsions (anticonvulsivants), comme le phénobarbital, la phénytoïne, l'oxcarbazépine et le topiramate;
- le millepertuis, médicament utilisé pour traiter la dépression;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou virales, comme la clarithromycine, l'érythromycine, la rifampine et la rifabutine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole;
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections causées par le VIH ou le virus de l'hépatite C, comme le nelfinavir, le ritonavir, le bocéprévir, le télaprévir, l'éfavirenz et la névirapine;
- le jus de pamplemousse;
- l'alcool.

Comment prendre BIJUVA :

- Prenez toujours BIJUVA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit.
- Prenez BIJUVA, par la bouche, chaque soir avec de la nourriture.

Dose habituelle :

- Une capsule par jour.

Votre professionnel de la santé surveillera votre santé. Il pourrait arrêter votre traitement, l'interrompre temporairement ou en changer la dose. Cela peut se produire en fonction de votre état de santé actuel, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous avez certains effets secondaires.

Surdosage :

Les signes d'une surdose peuvent comprendre des haut-le-cœur, une sensibilité des seins, une rétention d'eau, des ballonnements ou des saignements vaginaux. D'autres signes peuvent comprendre un sentiment de tristesse, de la fatigue, de l'acné et la pousse excessive de poils.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de BIJUVA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une capsule, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, s'il reste peu de temps avant la dose suivante prévue, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas deux capsules en même temps pour compenser votre oubli. Si vous oubliez de prendre la capsule plusieurs jours de suite, vous pourriez avoir de légers saignements vaginaux.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BIJUVA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête, étourdissements, irritabilité
- Douleurs abdominales, dorsales et articulaires
- Douleur et crampes pelviennes
- Nausées
- Abdomen gonflé vers l'extérieur
- Diarrhée
- Ne pas se sentir comme soi-même
- Sensation de gonflement ou présence de gaz dans le ventre
- Sensation de fatigue
- Prise de poids
- Saignements vaginaux, microrragie, pertes vaginales
- Infection vaginale : inconfort, douleur, odeur, démangeaisons
- Infection des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure en urinant
- Perte de cheveux
- Pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes
- Sensibilité, douleur, enflure des seins
- Acné, éruption cutanée, peau sèche et démangeaisons
- Nez congestionné ou écoulement nasal
- Infection des voies respiratoires supérieures : toux, fièvre, maux de gorge, écoulement nasal

BIJUVA peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment des analyses sont nécessaires et il en interprétera les résultats. Il vous dira si les résultats de vos analyses sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement.

Les risques liés à la prise d'œstrogènes par voie orale devraient également être pris en compte. Les effets secondaires graves pouvant survenir avec BIJUVA, ainsi qu'avec les œstrogènes par voie orale, sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Anomalies touchant le sein (y compris le cancer du sein) : capitonnage ou renforcement de la peau, changements touchant le mamelon ou bosse que vous pouvez voir ou sentir au toucher, écoulement des seins, augmentation du volume des seins, enflure		√	
Problèmes de la vésicule biliaire : fièvre, nausées, douleur irradiant dans l'épaule ou le dos, douleur intense au haut de l'abdomen du côté droit, vomissements	√		
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les jambes) ou thrombophlébite (inflammation d'une veine, souvent dans la jambe) : enflure ou douleur soudaine touchant la jambe; rougeur, chaleur, sensibilité et douleur dans la région touchée			√
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux larmoyants qui démangent			√
Démence (problèmes de mémoire et de raisonnement) : perte de mémoire, diminution de la capacité de réflexion, difficulté à parler, perte de contrôle des mouvements du corps, désorientation, tremblements		√	
Accident vasculaire cérébral (caillot de sang dans le cerveau) : maux de tête intenses et soudains, vomissements, étourdissements, évanouissements, problèmes de vision ou d'élocution, faiblesse ou			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
engourdissement touchant le visage, un bras ou une jambe			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur au haut de l'abdomen, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		√	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur aiguë à la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			√
RARE			
Maladie coronarienne (blocage ou rétrécissement des artères du cœur) : douleur thoracique et sensation d'oppression, essoufflement			√
Dépression (tristesse constante) : difficulté à dormir ou excès de sommeil, changement touchant l'appétit ou le poids, sentiment d'inutilité ou de désespoir, retrait des situations sociales, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées macabres ou suicidaires			√
Hyperplasie ou cancer de l'endomètre (croissance anormale ou cancer de la muqueuse de l'utérus) : saignements vaginaux imprévus, anormaux et/ou graves		√	
Érythème polymorphe (réaction allergique cutanée) : plaques rouges ou pourpres surélevées, parfois avec une cloque ou une croûte au centre; possibilité d'enflure des lèvres, démangeaisons légères ou sensation de brûlure			√
Érythème noueux (enflure des cellules adipeuses sous la peau) :	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
bosses rouges et sensibles habituellement sur les deux tibias			
Lésions neuro-oculaires (nerfs oculaires endommagés) : vision floue, perte soudaine complète ou partielle de la vision de l'œil, douleur aux yeux			√
Hypertension (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur thoracique ou sensation d'oppression, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		√	
Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleurs ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urines inhabituellement foncées, selles de couleur pâle, fatigue inhabituelle			√
Cancer de l'ovaire : douleur abdominale ou ballonnements, sensation d'être rassasié rapidement après avoir mangé, perte de poids, douleur pelvienne, changements dans la fréquence des selles, besoin d'uriner souvent		√	
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par la rétention de liquide) : jambes ou mains enflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de courbatures ou de raideur	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver le contenant à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Protéger de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de BIJUVA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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://knighttx.com>), par courriel à l'adresse medinfo@knighttx.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision: 01 SEP 2023