

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

PrIMVEXXY^{MD}

Inserts vaginaux à base d'estradiol

Inserts vaginaux à 4 mcg et à 10 mcg d'estradiol

Norme maison

Œstrogène

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

Date de préparation :
13 août 2020

Date de révision :
30 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 223938

IMVEXXY^{MD} est une marque de commerce de TherapeuticsMD Inc., utilisée sous licence par
Thérapeutique Knight inc.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| TABLE 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 | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique | 6 |
| 4.3 Administration | 6 |
| 4.4 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 14 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 14 |
| 7.1.2 Allaitement | 14 |
| 7.1.3 Enfants..... | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 14 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 14 |
| 8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques..... | 16 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques..... | 17 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 18 |
| 8.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques chez les enfants..... | 18 |
| 8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché..... | 18 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| 9.1 Aperçu | 18 |
| 9.2 Interactions médicament-médicament | 18 |
| 9.3 Interactions médicament-aliment | 19 |
| 9.4 Interactions médicament-plante médicinale | 19 |
| 9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 19 |
| 9.6 Interactions médicament-style de vie | 20 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 20 |
| 10.1 Mode d'action | 20 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 10.2 | Pharmacodynamique | 20 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 22 |
| 12 | DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 22 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | | 23 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 23 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 23 |
| 14.1 | Données démographiques et méthodologie | 23 |
| 14.2 | Résultats de l'étude..... | 24 |
| 15 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 26 |
| RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT..... | | 28 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMVEXXY^{MD} (estradiol-17 β) est indiqué pour le traitement de la dyspareunie postménopausique d'intensité modérée ou grave, un symptôme d'atrophie vulvaire et vaginale.

L'efficacité clinique d'IMVEXXY est supportée par des données sur l'innocuité et l'efficacité tirées d'une étude de 12 semaines. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation prolongée d'IMVEXXY n'ont pas été établies (voir Essais cliniques).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : IMVEXXY n'est pas indiqué chez l'enfant.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques sur IMVEXXY ne portaient pas sur un nombre suffisant de patientes âgées pour permettre de déterminer si la réponse au traitement des femmes de plus de 65 ans différait de celle des utilisatrices plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

IMVEXXY est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**.

IMVEXXY est contre-indiqué chez les femmes dans l'une ou l'autre des situations suivantes :

- dysfonction ou maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des épreuves hépatiques ne sont pas normaux;
- néoplasie connue ou soupçonnée dépendant des œstrogènes (p. ex., un cancer de l'endomètre);
- hyperplasie endométriale;
- cancer du sein avéré ou soupçonné ou antécédents de cancer du sein;
- saignements génitaux anormaux d'origine indéterminée;
- grossesse confirmée ou soupçonnée;
- présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex., un accident vasculaire cérébral [AVC], un infarctus du myocarde, une coronaropathie);

- présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex., une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite;
- perte complète ou partielle de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique;
- déficit connu en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, ou tout autre trouble de thrombophilie connu.

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 d'un traitement associant des *œstrogènes et un progestatif* à prise orale (n = 16 608) et d'une *œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

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'œstrogènes conjugués équin (CÉCÉ, 0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles ayant reçu un placebo.

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.

IMVEXXY est un traitement vaginal administré localement contenant 4 mcg ou 10 mcg d'estradiol; les maladies mentionnées dans l'encadré ci-dessus sont donc moins susceptibles de se produire avec ce produit qu'avec les œstrogènes utilisés pour un traitement à action générale. Toutefois, étant donné qu'IMVEXXY est un traitement hormonal, ces risques doivent être pris en considération.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus brève doit être utilisée pour instaurer ou poursuivre un traitement des symptômes postménopausiques. Il faut réévaluer périodiquement les femmes ménopausées, lorsqu'il est approprié de le faire d'un point de vue clinique, pour s'assurer que le traitement est toujours requis (voir **Mises en garde et précautions**).

IMVEXXY convient aux femmes avec ou sans utérus intact.

Pendant le traitement avec IMVEXXY, même au cours des deux premières semaines, on a relevé une absorption négligeable dans l'ensemble du corps. Les taux plasmatiques moyens d'estradiol n'ont pas dépassé les taux postménopausiques.

L'efficacité clinique d'IMVEXXY est supportée par des données sur l'innocuité et l'efficacité tirées d'une étude de 12 semaines. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation prolongée d'IMVEXXY n'ont pas été établies (voir Essais cliniques).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Il faut généralement instaurer un traitement selon une dose de départ de 4 mcg. La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique de la patiente.

Le traitement peut débuter le jour qui convient.

Dose initiale : 1 insert vaginal par jour, à peu près à la même heure chaque jour, pendant 2 semaines

Dose d'entretien : 1 insert vaginal 2 fois par semaine, les doses étant espacées de 3 ou 4 jours (p. ex., le lundi et le jeudi)

Enfants (< 18 ans) : IMVEXXY n'est pas indiqué chez l'enfant.

4.3 Administration

L'insert vaginal IMVEXXY doit être introduit manuellement dans le vagin (sans aucun applicateur), le bout le plus étroit en premier, de façon à être inséré à environ 5 cm (2 po) de profondeur dans le canal vaginal.

4.4 Dose oubliée

Si une patiente oublie une dose, elle doit s'administrer cette dose dès que possible. S'il est bientôt temps de prendre la prochaine dose, la patiente doit sauter la dose oubliée et continuer

le traitement à partir de la prochaine dose prévue. La patiente ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

5 SURDOSAGE

De nombreux cas d'ingestion accidentelle par de jeunes enfants de doses élevées de produits à base d'œstrogènes ou 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.

En cas de surdosage avec IMVEXXY, il faut cesser l'œstrogénothérapie et entreprendre le traitement symptomatique approprié.

La dose d'estradiol d'IMVEXXY est très faible comparativement à celle d'œstrogènes oraux.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Vaginale | Petit insert gélatineux mou rose pâle, en forme de goutte d'eau, contenant 4 mcg ou 10 mcg d'estradiol. | Dioxyde de titane, eau purifiée, encre pharmaceutique, FD&C rouge n° 40, gélatine, gélatine hydrolysée, glycérine, lécithine, mannitol, palmitostéarate d'éthylène glycol, sorbitan, sorbitol, stéarates de polyéthylèneglycol, triglycérides à chaîne moyenne. |

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

IMVEXXY est un produit d'œstrogénothérapie vaginale à faible dose. Une absorption systémique d'estradiol résultant de l'emploi d'IMVEXXY est possible (voir **Pharmacocinétique**). L'efficacité clinique d'IMVEXXY est supportée par des données sur l'innocuité et l'efficacité tirées d'une étude de 12 semaines et des données publiées sur l'utilisation de produits d'œstrogénothérapie vaginale. Il faut tenir compte des mises en garde et précautions suivantes associées à une œstrogénothérapie à action générale en l'absence de données comparables

avec d'autres formes posologiques d'œstrogènes.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

La prescription d'œstrogènes aux femmes présentant des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment celles qui ont d'importants antécédents familiaux (parente du premier degré) ou un trouble mammaire qui accroît le risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par la biopsie), impose la prudence.

Dans le volet *œstrogénothérapie simple* de l'essai WHI, on n'a noté aucune différence statistiquement significative quant au taux de cancer envahissant du sein chez les femmes hystérectomisées ayant reçu des œstrogènes conjugués équinés (ŒCÉ), comparativement à celles du groupe placebo.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cette maladie (voir **Contre-indications**).

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 d'amorcer un traitement hormonal substitutif (THS) et à intervalles réguliers en cours de traitement, selon le bon jugement du médecin traitant et en fonction des risques perçus chez chaque patiente.

Il faut envisager l'ensemble des bienfaits et risques possibles d'un THS et en discuter avec les patientes.

Pendant cette consultation, il faut demander aux patientes de procéder régulièrement à un auto-examen des seins.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

L'utilisation d'une œstrogénothérapie non compensée a été associée à une augmentation du risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Les femmes qui reçoivent une œstrogénothérapie non compensée courent un risque de 2 à 12 fois plus élevé de présenter un carcinome de l'endomètre que celles qui n'en reçoivent pas; cela semble dépendre de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes. Dans le cadre de la plupart des études, aucun résultat n'a permis de conclure à un risque accru significatif de cancer chez les utilisatrices d'œstrogènes pendant une durée de moins d'un an. Le risque le plus important semble associé à une utilisation prolongée. En effet, on observe un risque de 15 à 24 fois plus élevé avec la prise d'œstrogènes sur une période de 5 à 10 ans ou plus et ce risque pourrait persister pendant au moins 8 à 15 ans après l'abandon de l'œstrogénothérapie.

On a signalé après la mise en marché des cas isolés indiquant de possibles effets systémiques des œstrogènes associés à l'utilisation d'IMVEXXY (p. ex., saignement vaginal, exacerbation ou apparition de migraines, œdème périphérique et hypertension artérielle). Bien qu'aucun cas de cancer de l'endomètre n'ait été signalé au cours de l'essai pivot, un cas de prolifération de l'endomètre a été signalé chez une patiente traitée par IMVEXXY, tandis qu'aucun cas n'a été signalé parmi les patientes traitées par le placebo après seulement 12 semaines de traitement.

Il est important d'assurer une surveillance clinique des femmes prenant des œstrogènes. Des mesures adéquates de diagnostic, notamment des prélèvements de l'endomètre lorsque cela est indiqué, doivent être prises pour écarter la possibilité de cancer chez les femmes ménopausées présentant des saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents, inexpliqués.

Rien n'indique que l'utilisation d'œstrogènes naturels soit associée à un profil de risque endométrial différent de celui associé aux œstrogènes de synthèse à une dose d'œstrogènes équivalente. L'ajout d'un progestatif à une œstrogénothérapie chez des femmes ménopausées a été associé à une diminution du risque d'hyperplasie endométriale, laquelle serait un précurseur du cancer de l'endomètre.

Cancer de l'ovaire

Dans le cadre d'études épidémiologiques récentes, un traitement hormonal (œstrogénothérapie simple ou œstrogènes combinés à un progestatif), surtout depuis cinq ans ou plus, était associé à un risque accru du cancer de l'ovaire.

Appareil cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies) et de l'essai WHI (Women's Health Initiative) indiquent qu'un traitement associant *œstrogènes et progestatif* est lié à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées. Les résultats de l'essai WHI ont révélé un risque accru d'AVC associé à l'*œstrogénothérapie simple* et à la prise d'*œstrogènes combinés à un progestatif* chez les femmes ménopausées.

Résultats de l'essai WHI

Dans le cadre du volet *œstrogénothérapie simple* de l'essai WHI réunissant des femmes hystérectomisées, dans une population de 10 000 femmes, et en un an, on a noté :

- 12 cas de plus d'AVC (44 chez les femmes sous *œstrogénothérapie simple* contre 32 dans le groupe 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 par jour d'ŒCÉ 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 ŒCÉ/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 sous THS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas au cours des années suivantes.

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.

Tension artérielle

Chez certaines femmes, le THS peut provoquer une élévation 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 traitement devra être interrompu dans certains cas.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une baisse de la tolérance au glucose et une altération du métabolisme des lipides ont été observées chez un grand pourcentage de patientes 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 ou de porphyrie 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.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Étant donné que l'emploi prolongé d'œstrogènes agit sur 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.

La prudence est de mise lorsqu'on prescrit des œstrogènes à des patientes qui présentent une hypocalcémie grave.

On doit également faire preuve de prudence au moment de prescrire des œstrogènes aux femmes atteintes d'hypoparathyroïdie, car ceux-ci pourraient entraîner une hypocalcémie.

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 **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**).

Système génito-urinaire

Saignements vaginaux

Un saignement vaginal anormal par sa durée, son irrégularité ou son abondance qui se manifeste au cours du traitement doit faire l'objet de mesures diagnostiques appropriées pour écarter la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et le traitement devrait être réévalué.

Léiomyome utérin

La taille d'un léiomyome utérin peut s'accroître lorsqu'on utilise des œstrogènes. La croissance, la douleur ou la sensibilité d'un léiomyome utérin nécessitent l'abandon du médicament et une investigation appropriée.

Endométriose

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

Hématologie

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 groupe *œstrogénothérapie simple* de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu ce traitement durant un an, on a noté 7 nouveaux cas de TEV, bien qu'il n'y ait eu aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de l'incidence de l'embolie pulmonaire.

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.

Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale ou un traumatisme importants peuvent accentuer temporairement le risque de TEV. 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 sur-le-champ s'il observe ou soupçonne l'une de ces manifestations, étant donné le risque de mortalité ou d'incapacité de longue durée.

Dans la mesure du possible, il faut interrompre la prise d'œstrogènes au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale importante, qui peut être associée à un risque accru de thromboembolie, ou au cours de périodes prolongées d'immobilité.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Cholécystopathies

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

Ictère

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

Exploration de la fonction hépatique

Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. Pour de plus amples renseignements sur les analyses endocriniennes et les épreuves d'exploration de la fonction hépatique, veuillez consulter la rubrique **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'administrer IMVEXXY, un examen physique complet de la patiente, y compris la détermination de sa tension artérielle, s'impose. Il faut aussi examiner les seins et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou. On ne doit procéder à une biopsie de l'endomètre que lorsque les circonstances l'indiquent. Les examens de base doivent comprendre une mammographie, une évaluation de la glycémie, du calcium, des triglycérides et du cholestérol ainsi que des tests de la fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, on doit procéder à un examen 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.

Épreuves de laboratoire

Les taux sériques de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'estradiol ne se sont pas avérés utiles pour la prise en charge des symptômes modérés ou graves de l'atrophie vulvovaginale attribuables à la ménopause.

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui éprouvent des troubles de la vision, une migraine avec aura, une aphasia transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser de prendre ce médicament.

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

Démence

Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'*œstrogènes combinés à un 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 portant sur la mémoire, visait à déterminer si le THS postménopausique (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) qui ne présentaient pas de signe de démence au départ.

Dans le volet *œstrogénothérapie simple* de la WHIMS (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 de plus de démence probable (37 chez les femmes recevant l'*œstrogénothérapie simple* contre 25 dans le groupe placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Épilepsie

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes d'épilepsie puisque le THS peut entraîner une exacerbation de cette maladie.

Ophtalmologie

Des cas de thrombose vasculaire rétinienne ont été signalés chez des femmes recevant une *œstrogénothérapie*. Interrompre le traitement d'ici à ce que la patiente soit examinée en cas de perte soudaine partielle ou complète de la vue, ou en cas d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine. Si l'examen révèle de l'œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, cesser définitivement le traitement.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les œstrogènes peuvent causer de la rétention liquidienne. La prudence est donc particulièrement de mise en présence d'une dysfonction cardiaque ou rénale, d'épilepsie 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.

Exacerbation d'autres maladies

Les œstrogènes peuvent entraîner une exacerbation de l'asthme, du diabète, de l'épilepsie, des migraines, de la porphyrie, du lupus érythémateux disséminé, des hémangiomes hépatiques et de l'angioœdème chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette maladie. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'une œstrogénothérapie est prescrite en présence de ces maladies.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les œstrogènes ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant de prescrire IMVEXXY. Il faut cesser immédiatement le traitement par IMVEXXY lorsqu'une patiente devient enceinte.

7.1.2 Allaitement

Les œstrogènes ne doivent pas être utilisés pendant la période d'allaitement. On ne doit pas prescrire IMVEXXY à des mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants (< 18 ans) : IMVEXXY n'est pas indiqué chez l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques réalisées avec IMVEXXY ne comptaient pas un nombre suffisant de personnes âgées de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au traitement différerait de celle observée chez les patientes plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La rubrique **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 **Mises en garde et précautions, Interactions médicament-épreuves de laboratoire**).

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir **Mises en garde et précautions**), thrombose coronarienne.

Troubles endocriniens

Hyperglycémie, diminution de la tolérance au glucose.

Troubles oculaires

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

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnements).

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fatigue, modification de l'appétit, variation du poids et modification de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Trouble de la vésicule biliaire, dysfonctionnement hépatique asymptomatique et ictère cholestatique.

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 de migraine, céphalées, étourdissements et névrite.

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité et irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique et œdème.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Métrorragies, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons et pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, syndrome de type prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale, gonflement et sensibilité mammaires.

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, perte de cheveux, hirsutisme et acné.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et troubles thromboemboliques.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au total, 814 femmes recevant IMVEXXY à raison de 4 mcg, de 10 mcg et de 25 mcg et un placebo ont été réparties de façon aléatoire pour participer aux études de phases II et III. En tout, 462 (56,8 %) d'entre elles ont présenté au moins un effet indésirable (EI) et 408 (50,1 %) autres ont rapporté au moins un EI survenu en cours de traitement (EIST) durant ces études. Les EI et les EIST ont été similaires dans tous les groupes de traitement.

Les EIST signalés le plus fréquemment ont été les suivants : céphalées, pertes vaginales, rhinopharyngite, infection des voies urinaires et dorsalgie. En tout, 9 effets indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 8 patientes (7 dans le groupe IMVEXXY et 1 dans le groupe placebo). Quinze (15) patientes ont abandonné les études en raison d'EIST (9 dans le groupe IMVEXXY et 6 dans le groupe placebo).

Le tableau 2 présente les EI imputables au médicament rapportés par au moins 1 % des patientes ayant reçu IMVEXXY à raison de 4 mcg et de 10 mcg et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patientes ayant reçu le placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables imputables au médicament rapportés par au moins 1 % des patientes ayant reçu IMVEXXY à raison de 4 mcg et de 10 mcg et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patientes ayant reçu le placebo (population d'analyse de l'innocuité)

| Classe par système et organe | IMVEXXY à 4 mcg (N = 191) | IMVEXXY à 10 mcg (N = 215) | Placebo (N = 218) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|

| Terme MedDRA privilégié | n (%) | n (%) | n (%) |
|---|---------|---------|----------|
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Douleur abdominale | 2 (1,0) | 2 (0,9) | 1 (0,5) |
| Nausées | 2 (1,0) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| Diarrhée | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | |
| Irritabilité | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | | |
| Spasmes musculaires | 2 (1,0) | 2 (0,9) | 0 (0,0) |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Céphalées | 7 (3,7) | 5 (2,3) | 6 (2,8) |
| Troubles de l'appareil reproducteur et des seins | | | |
| Pertes vaginales | 5 (2,6) | 7 (3,3) | 12 (5,5) |
| Douleur pelvienne | 3 (1,6) | 2 (0,9) | 2 (0,9) |
| Hémorragie vaginale | 2 (1,0) | 2 (0,9) | 3 (1,4) |
| Inconfort vulvovaginal | 3 (1,6) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| Mauvaise odeur vaginale | 3 (1,6) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés lors des essais cliniques

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur dans le bas de l'abdomen, douleur dans le haut de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue, hyperhidrose, œdème périphérique.

Infections et infestations : candidose vulvovaginale, mycose vulvovaginale.

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : lacération vulvaire.

Investigations : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la glycémie, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la tension artérielle, baisse du fer sanguin, changements à l'électrocardiogramme.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypercholestérolémie.

Troubles du système nerveux : algie vasculaire de la face, étourdissements, migraine.

Troubles psychiatriques : anxiété.

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, hématurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : bouffées de chaleur, douleur vulvovaginale, dysplasie cervicale, dysplasie vaginale, érythème vulvovaginal, mastalgie, prurit vulvovaginal, sensation de brûlure vulvovaginale, ulcération périnéale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, ampoules, bromhidrose, chloasma, éruption cutanée, prurit.

Troubles vasculaires : hypertension.

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

Il n'y avait aucune variation cliniquement significative quant aux valeurs moyennes des paramètres biochimiques (hématologie, chimie du sang et urine) entre le début et la 12^e semaine de traitement (suivi) chez les femmes recevant IMVEXXY à raison de 4 ou de 10 mcg, ou le placebo.

8.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques chez les enfants

Aucune donnée n'est disponible. IMVEXXY n'est pas indiqué chez les enfants.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Aucune donnée n'est disponible.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

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.

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée pour IMVEXXY.

Comme les œstrogènes contenus dans IMVEXXY sont administrés par voie vaginale et en raison du faible taux d'absorption de l'estradiol, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives surviennent avec IMVEXXY.

Toutefois, la biotransformation des œstrogènes peut être accélérée par l'administration concomitante de substances reconnues pour activer des enzymes contribuant au métabolisme des médicaments, plus particulièrement les isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex., le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex., la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).

Bien qu'ils soient reconnus comme étant de puissants inhibiteurs, le ritonavir et le nelfinavir manifestent au contraire des propriétés inductrices lors de la coadministration avec des hormones stéroïdes.

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions médicament-aliment n'a été réalisée pour IMVEXXY.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été réalisée pour IMVEXXY.

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, modifier 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 herbes médicinales et les produits naturels, en vente dans les nombreux magasins de produits naturels.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les résultats de certaines explorations 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; augmentation de l'agrégation plaquettaire provoquée par la noradrénaline; diminution des taux d'antithrombine III;
- hausse des taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), d'où une augmentation de la concentration totale d'une hormone thyroïdienne dans le sang (T4), démontrée par chromatographie ou par dosage radio-immunologique; diminution du T3 capté sur résine témoignant de la hausse de la concentration de TBG; aucune modification de la concentration de T4 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;
- intolérance au glucose;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

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.

Tout pathologiste appelé à faire l'examen de prélèvements provenant d'une patiente qui reçoit un THS doit savoir que la patiente reçoit le traitement en question.

9.6 Interactions médicament-style de vie

Aucune donnée n'est disponible.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

IMVEXXY est une préparation vaginale gélatineuse molle à base d'estradiol, un œstrogène. Les inserts vaginaux IMVEXXY doivent être utilisés par voie intravaginale. Quand l'insert entre en contact avec la muqueuse vaginale, il libère de l'estradiol dans le vagin. Les produits d'œstrogénothérapie vaginale à faible dose entraînent une faible exposition générale aux œstrogènes.

10.2 Pharmacodynamique

On ne dispose actuellement d'aucune donnée à ce sujet pour IMVEXXY.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La peau, les membranes muqueuses et le tractus gastro-intestinal absorbent bien les œstrogènes. L'administration d'œstrogènes par voie vaginale évite le métabolisme de premier passage.

Dans une étude multicentrique contrôlée par placebo, à double insu menée auprès de 574 femmes ménopausées réparties au hasard pour recevoir soit le placebo, soit 4 ou 10 mcg d'IMVEXXY, un sous-groupe de 54 femmes ont participé à une sous-étude de pharmacocinétique. Les femmes ont reçu un insert vaginal une fois par jour pendant les deux premières semaines, puis un insert vaginal deux fois par semaine au cours des 10 semaines suivantes.

La figure 1 présente les concentrations sériques moyennes (\pm E.T.) d'estradiol et d'estrone après l'administration une fois par jour d'IMVEXXY pendant 14 jours. Les $C_{\text{moy}}(0-24 \text{ h})$ d'estradiol s'établissaient à 3,6, 4,6 et 4,3 pg/mL, respectivement, suivant l'administration des inserts vaginaux IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg et du placebo une fois par jour pendant 14 jours (voir le tableau 3).

Figure 1 – Concentrations sériques moyennes (\pm E.T.) d'estradiol et d'estrone au jour 14 après l'administration quotidienne d'IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg et du placebo

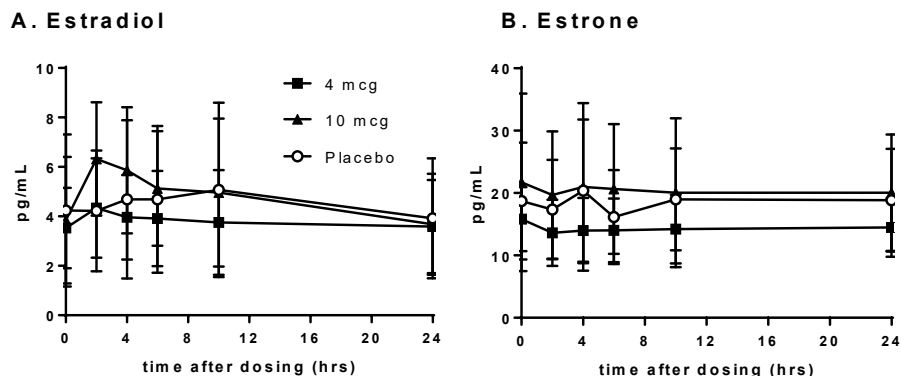


Tableau 3 – Moyenne arithmétique (E.T.) des paramètres pharmacocinétiques de l’estradiol et de l’estrone après la prise de 14 doses quotidiennes – Valeurs non corrigées en fonction des valeurs initiales

| | Estradiol | | Estrone | |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | C _{max} (pg/mL) | C _{moy} (0-24) (pg/mL) | C _{max} (pg/mL) | C _{moy} (0-24) (pg/mL) |
| IMVEXXY 4 mcg | 4,8 (2,3) | 3,6 (1,8) | 16,0 (5,5) | 13,6 (4,8) |
| IMVEXXY 10 mcg | 7,3 (2,4) | 4,6 (2,3) | 23,9 (13,4) | 19,3 (10,2) |
| Placebo | 5,5 (3,4) | 4,3 (2,8) | 22,8 (10,9) | 17,8 (7,5) |

Au jour 84, les concentrations d’estradiol, comparativement aux valeurs initiales, étaient les suivantes : 4,3 vs 3,9 pg/mL pour IMVEXXY à 4 mcg; 4,8 vs 5,0 pg/mL pour IMVEXXY à 10 mcg; et 4,4 vs 4,5 pg/mL pour le placebo.

Distribution : La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes sont largement distribués dans l’organisme et se trouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la SHBG et à l’albumine.

Métabolisme : Qu’ils soient exogènes ou endogènes, les œstrogènes sont biotransformés 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 des œstrogènes qui est excrété dans l’urine. Les œstrogènes suivent également un cycle entéro-hépatique, par sulfo- ou glucuro-conjugaison au niveau du foie, puis une excrétion par voie biliaire des dérivés conjugués dans l’intestin, une hydrolyse au niveau de l’intestin suivie d’une 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.

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

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des populations particulières, y compris chez des femmes présentant une atteinte rénale ou hépatique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

IMVEXXY doit être conservé à température ambiante (15 à 25 °C).

Garder IMVEXXY dans un lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

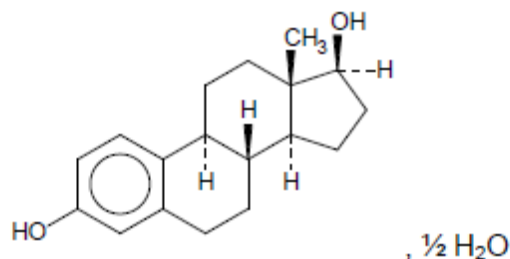
Dénomination commune : estradiol

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

Formule moléculaire : $C_{18}H_{24}O_2, \frac{1}{2}H_2O$

Masse moléculaire : 281,4

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou cristaux incolores. Pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'acétone et l'éthanol (96 %); légèrement soluble dans l'éther et dans le chlorure de méthylène. Cette substance pharmaceutique a un pouvoir rotatoire spécifique qui se situe entre +76° et +83° et un intervalle de fusion de 173 °C à 179 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Données démographiques et méthodologie

L'efficacité et l'innocuité de deux posologies d'IMVEXXY (4 mcg et 10 mcg) ont été comparées à celles du placebo à 12 semaines sur les cellules superficielles vaginales, les cellules parabasales vaginales, le pH vaginal et les symptômes de dyspareunie modérée ou grave (douleur vaginale apparaissant chez la femme au cours des rapports sexuels), considérés comme étant les symptômes les plus inconfortables associés à l'atrophie vulvovaginale, dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo.

Cette étude avec répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles de 12 semaines a été menée auprès de 574 femmes ménopausées, généralement en

bonne santé et âgées de 40 à 75 ans (âge moyen : 59 ans) qui, lors de l'évaluation initiale, avaient ≤ 5 % de cellules superficielles visibles sur le frottis, un pH vaginal > 5,0 et qui avaient désigné, au début de l'étude, la dyspareunie (modérée ou grave) comme étant le symptôme le plus inconfortable pour elles. Plus de 90 % des femmes ont également mentionné une sécheresse vaginale modérée ou grave au début de l'étude.

Tableau 4 – Sommaire des données démographiques d'études cliniques menées auprès de patientes ménopausées présentant une atrophie vulvovaginale modérée ou grave

| N° de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|--|---|----------------------|---------------------|--------------------|
| TV14-01 | Étude contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles | 4 mcg, | 191 | 59,1 (40 à 75) | Femmes ménopausées |
| 10 mcg, | | 191 | | | |
| placebo | | 192 | | | |
| | | inserts vaginaux | | | |
| | | 12 semaines | | | |

Une analyse a été réalisée chez toutes les femmes pour ce qui est des variations moyennes à 12 semaines, par rapport aux valeurs initiales, des coparamètres d'évaluation principaux de l'efficacité. Les variables suivantes ont été prises en compte : symptômes les plus inconfortables (modérés ou graves) associés à la dyspareunie, pourcentage de cellules vaginales superficielles et pourcentage de cellules parabasales sur frottis, pH vaginal.

14.2 Résultats de l'étude

PRINCIPAUX PARAMÈTRES

Les inserts vaginaux IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg se sont révélés statistiquement plus efficaces que le placebo en réduisant la gravité des symptômes modérés ou graves associés à la dyspareunie à la 12^e semaine (voir le tableau 5). Une augmentation du pourcentage de cellules superficielles et une diminution correspondante du pourcentage de cellules parabasales sur frottis statistiquement significatives ont été observées avec les inserts vaginaux IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg ($p < 0,0001$). La réduction moyenne du pH vaginal à 12 semaines, par rapport aux valeurs initiales, était également statistiquement significative avec les inserts vaginaux IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg ($p < 0,0001$).

Tableau 5 – Résumé des résultats concernant l'efficacité associés à l'atrophie vulvovaginale chez les femmes ménopausées (variation moyenne selon la méthode des moindres carrés après 12 semaines, par rapport aux valeurs initiales)

| Paramètre | IMVEXXY 4 mcg (N = 186) | IMVEXXY 10 mcg (N = 188) | Placebo (N = 187) |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | | | |

| | | | |
|--|----------------|----------------|---------------|
| Taux de variation des cellules parabasales (n) | 170 | 171 | 172 |
| Moyenne des moindres carrés (E.T.) | -40,63 (1,755) | -44,07 (1,751) | -6,73 (1,750) |
| MMRM valeur p vs placebo | < 0,0001 | < 0,0001 | --- |
| Taux de variation des cellules superficielles (n) | 170 | 171 | 172 |
| Moyenne des moindres carrés (E.T.) | 17,50 (1,542) | 16,72 (1,540) | 5,63 (1,537) |
| MMRM valeur p vs placebo | < 0,0001 | < 0,0001 | --- |
| Variation du pH vaginal (n) | 170 | 171 | 174 |
| Moyenne des moindres carrés (E.T.) | -1,32 (0,066) | -1,42 (0,066) | -0,28 (0,066) |
| MMRM valeur p vs placebo | < 0,0001 | < 0,0001 | --- |
| Variation de la gravité des symptômes de dyspareunie (n) | 151 | 154 | 163 |
| Moyenne des moindres carrés (E.T.) | -1,52 (0,071) | -1,69 (0,071) | -1,28 (0,070) |
| MMRM valeur p vs placebo | 0,0149 | < 0,0001 | --- |

La population selon l'ITM incluait uniquement des femmes de la population IT qui, au départ, satisfaisaient aux critères d'inclusion, soit présenter $\leq 5\%$ de cellules superficielles sur frottis et un pH vaginal $>5,0$, et qui avaient désigné la dyspareunie (modérée ou grave) comme étant leur symptôme vaginal le plus incommode.

Abréviations : E.T. : erreur type; IT : population en intention de traiter; ITM : population selon l'intention de traiter modifiée; MMRM : modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées

Le pourcentage de femmes affirmant n'avoir aucun symptôme de dyspareunie à la fin de l'étude était de 25,8 %, de 32,4 % et de 19,8 % dans les groupes IMVEXXY à 4 mcg, IMVEXXY à 10 mcg et placebo, respectivement.

PARAMÈTRES SECONDAIRES

En ce qui concerne la variation, par rapport au début de l'étude, du taux de **cellules parabasales** et **superficielles** observée aux semaines 2, 6 et 8, les résultats étaient statistiquement différents à tous les points d'évaluation et pour les deux doses d'IMVEXXY, comparativement au placebo ($p < 0,0001$).

Quant au **pH vaginal** observé aux semaines 2, 6 et 8, il avait diminué de manière statistiquement significative, par rapport au début de l'étude, à tous les points d'évaluation (par plus de 1 unité) et pour les deux doses d'IMVEXXY, comparativement au placebo ($p < 0,0001$).

Pour ce qui est de la variation, par rapport au début de l'étude, de la **gravité de la dyspareunie** aux semaines 2, 6 et 8, une réduction statistiquement significative a été observée à tous les points d'évaluation et pour les deux doses d'IMVEXXY, comparativement au placebo.

Le pourcentage de femmes ayant signalé ne pas avoir eu de **sécheresse vaginale** à la fin de

l'étude était de 31,2 % et de 36,7 % vs 17,1 % dans les groupes IMVEXXY à 4 mcg et à 10 mcg et dans le groupe placebo, respectivement. En outre, l'indice de sécheresse vaginale à la fin de l'étude s'était amélioré de 2 à 3 degrés chez 38,2 % des utilisatrices d'IMVEXXY à 4 mcg et chez 47,4 % des utilisatrices d'IMVEXXY à 10 mcg, comparativement à 28,9 % chez les femmes recevant le placebo.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur IMVEXXY. La cancérogénicité de l'estradiol-17 β est bien établie dans la documentation scientifique.

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.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée sur IMVEXXY. La génotoxicité de l'estradiol-17 β 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*.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Aucune étude sur la fertilité des animaux n'a été effectuée avec IMVEXXY. La toxicité de l'estradiol-17 β 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 rats mâles ou femelles. Le début de la maturité sexuelle, mesurée par la séparation préputiale chez les mâles, a été considérablement retardé dans le groupe de 0,17 mg/kg/jour. Le début de la maturité sexuelle, mesurée par l'ouverture vaginale chez les femelles, a été avancé dans les groupes exposés à des doses de 0,003 et de 0,173 mg/kg/jour (24 femelles sur 56 présentaient une ouverture vaginale le jour du sevrage). 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.

Études toxicologiques spéciales

Tolérance locale

Une étude de tolérance locale a été menée sur des lapines pour évaluer le potentiel d'irritation vaginale causée par l'excipient Miglyol® 812, lequel a la capacité de dissoudre l'estradiol-17 β .

Des insert d'estradiol-17 β contenant Miglyol 812 ont été administrées à des lapines sur une période de 28 jours par gavage vaginal à raison de doses quotidiennes totales de 0,3, 0,6 et 1,2 mL/animal/jour, ce qui correspond à des doses quotidiennes totales de Miglyol 812 de 0, 270, 540 et 1 080 mg/jour (0, ~103, ~189 et ~376 mg/kg selon les poids corporels moyens finaux).

L'étude a révélé que l'excipient pharmaceutique Miglyol® 812 n'a provoqué aucune irritation au vagin après des administrations quotidiennes répétées pendant 28 jours.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrIMVEXXY^{MD}

Inserts vaginaux à base d'estradiol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **IMVEXXY** 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IMVEXXY**.

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 des œstrogènes seuls par voie orale, qui avaient 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, une attention particulière doit être accordée aux éléments suivants :

- le traitement oral par des œstrogènes seuls est associé à un risque accru d'AVC et de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre;
- les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies du cœur ou les AVC;
- les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être utilisés à la plus faible dose efficace et durant la période la plus courte possible.

Pourquoi IMVEXXY est-il utilisé?

IMVEXXY est utilisé pour traiter les femmes ménopausées qui ressentent de la douleur avant, pendant ou après une relation sexuelle. Cette douleur est un symptôme de l'atrophie vulvaire et vaginale.

L'utilisation sécuritaire et efficace d'IMVEXXY pendant plus de 12 semaines n'a pas été étudiée.

Comment IMVEXXY agit-il?

IMVEXXY fournit au vagin une hormone sexuelle appelée estradiol, qui est un type d'œstrogène. Ceci peut aider à réduire la sécheresse du vagin et l'inconfort vaginal.

Après la ménopause, votre corps produit moins d'œstrogènes ou cesse d'en produire. IMVEXXY remplace l'œstrogène qui manque chez certaines femmes. Il permet d'atténuer la douleur ressentie avant, pendant ou après une relation sexuelle (symptôme de l'atrophie vulvaire et vaginale).

Quels sont les ingrédients d'IMVEXXY?

Ingrédient médicinal : Estradiol sous forme d'estradiol semi-hydraté.

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de titane, eau purifiée, encre pharmaceutique, FD&C rouge n° 40, gélatine, gélatine hydrolysée, glycérine, lécithine, mannitol, palmitostéarate d'éthylène glycol, sorbitan, sorbitol, stéarates de polyéthylène glycol, triglycérides à chaîne moyenne.

IMVEXXY est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Inserts vaginaux gélatineux mous à 4 mcg et à 10 mcg.

Les deux teneurs sont offertes en plaquettes alvéolées, en emballages de 18 inserts vaginaux, ou en échantillons de 2 inserts vaginaux.

Ne prenez pas IMVEXXY si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament ou à un composant du contenant;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être, ou vous allaitez;
- vous avez ou avez eu des problèmes au 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 (p. ex., cancer de l'endomètre);
- la muqueuse de votre utérus est plus épaisse que la normale (hyperplasie de l'endomètre);
- vous êtes atteinte ou l'on soupçonne que vous êtes atteinte d'un cancer du sein, ou vous avez déjà eu un cancer du sein;
- vous avez des saignements vaginaux inexplicables;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque, un AVC, ou un blocage ou un rétrécissement des artères entourant le cœur (appelé une coronaropathie);
- 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);
 - carence en protéine C, en protéine S ou en antithrombine;

- vous avez des problèmes oculaires causés par un faible apport de sang aux yeux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IMVEXXY, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- 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 (prolifération excessive de la muqueuse de l'utérus);
 - hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- 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 déjà eu des problèmes au foie, une coloration jaune des yeux ou de la peau (jaunisse) ou des démangeaisons;
- vous présentez des symptômes de blocage de l'apport sanguin au cerveau :
 - migraine, maux de tête, difficulté à parler, paralysie, perte de connaissance;
- 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 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 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 fumez;
- vous avez ou avez eu une maladie auto-immune;
- vous avez subi ou subirez une intervention chirurgicale;
- vous avez une maladie qui touche le fonctionnement du sang (porphyrie);
- vous présentez un taux faible ou élevé de calcium;
- vous avez des problèmes à la thyroïde;
- vous avez des problèmes biliaires (maladie de la vésicule biliaire, problèmes liés à la bile);
- vous avez des problèmes aux yeux.

Autres mises en garde à connaître :

IMVEXXY procure des bienfaits et présente des risques. Tenez-en compte lorsque vous décidez de commencer ou de continuer à prendre IMVEXXY. Vous devez vous informer régulièrement auprès de votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez poursuivre le traitement hormonal substitutif (THS).

Cancer du sein : Il y a un risque de cancer du sein chez les femmes qui reçoivent un THS pendant de nombreuses années. Plus vous recevez le THS longtemps, plus le risque augmente. Le risque revient à la normale dans environ 5 ans après l'arrêt du THS.

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

- Un 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 qui avaient subi auparavant une hystérectomie et qui recevaient 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.

L'augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes recevant des œstrogènes seuls est moins élevée que chez les patientes qui reçoivent un THS combiné (œstrogène-progestogène).

Prolifération excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus :

On a signalé un cas de prolifération des tissus de l'endomètre (croissance de la muqueuse de l'utérus) chez des femmes qui utilisaient IMVEXXY.

La prise d'œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la muqueuse de l'utérus). Plus vous recevez longtemps des œstrogènes seuls, plus le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus) augmente. Ces risques s'appliquent aux femmes ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie.

Parlez à votre professionnel de la santé des facteurs de risque de prolifération excessive et de cancer de la muqueuse de l'utérus. Le professionnel de la santé doit vous proposer des façons de réduire les risques, y compris des traitements avec un progestatif.

Il est également recommandé de 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 qui avaient subi auparavant une hystérectomie et qui recevaient des œstrogènes seuls.

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

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

- vous utilisez des œstrogènes;
- vous êtes dans l'impossibilité de marcher pendant une longue période en raison d'une intervention chirurgicale majeure, 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 IMVEXXY. Vous devrez peut-être cesser de prendre IMVEXXY 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 IMVEXXY.

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 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 IMVEXXY, 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 IMVEXXY, 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 IMVEXXY. Par la suite, vous devez prévoir au moins un examen de suivi chaque année. Ces examens aideront à déceler 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 à des moments établis par votre professionnel de la santé, et ce dernier en interprétera les résultats.

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

- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le glyburide et l'insuline;
- les médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots de sang (anticoagulants), comme la warfarine;
- 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;
- le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie et les convulsions;
- le ritonavir et le nelfinavir, médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida;
- le millepertuis, médicament utilisé pour traiter la dépression.

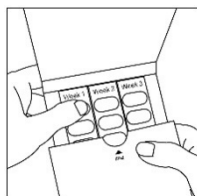
Comment prendre IMVEXXY :

- Prenez IMVEXXY en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas plus que la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez pas la dose ou le calendrier à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.
- IMVEXXY est un insert vaginal que vous devez mettre à l'intérieur de votre vagin.
- IMVEXXY est destiné à un usage intravaginal seulement (sans applicateur).
- **Ne prenez pas IMVEXXY par la bouche (par voie orale).**

Étape 1 :

- Retirez un insert IMVEXXY en appliquant une pression sur la pellicule d'aluminium qui recouvre le dessous de l'emballage-coque (figure A).

Figure A



Étape 2 :

- Tenez l'insert IMVEXXY entre vos doigts, par le bout le plus large.

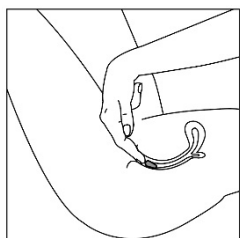
Figure B



Étape 3 :

- Pour faire l'insertion, choisissez la position qui vous convient le mieux. Voir la figure C pour l'insertion en position couchée, et la figure D pour l'insertion en position debout.
- L'insert doit être introduit manuellement dans le vagin, à environ 5 cm (2 po) de profondeur, le bout le plus étroit en premier.

Figure C



ou

Figure D



Dose recommandée chez les adultes :

Dose initiale (deux premières semaines) :

1. Lavez-vous les mains et essuyez-les avant de manipuler l'insert IMVEXXY.
2. Mettez un insert à l'intérieur du vagin une fois par jour, plus ou moins à la même heure, pendant les deux premières semaines.
3. Notez par écrit les jours où vous mettez un insert IMVEXXY.

Dose d'entretien :

1. Lavez-vous les mains et essuyez-les avant de manipuler l'insert IMVEXXY.
 2. Mettez un insert à l'intérieur du vagin deux fois par semaine (tous les trois à quatre jours).
 3. Notez par écrit les jours où vous mettez un insert IMVEXXY.
- Votre professionnel de la santé peut suspendre ou interrompre votre traitement par IMVEXXY. Tout dépendra de votre santé et de votre état général.
 - L'utilisation sécuritaire et efficace d'IMVEXXY pendant plus de 12 semaines n'a pas été étudiée.

Surdosage :

Les signes d'une surdose peuvent comprendre des haut-le-cœur ou des vomissements, de la douleur aux seins, une rétention d'eau (enflure) ou des ballonnements. Des saignements vaginaux pourraient aussi être observés.

Si vous croyez avoir pris trop d'IMVEXXY, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de mettre un insert vaginal, mettez-en un dès que vous y pensez. Toutefois, s'il reste peu de temps avant la dose suivante prévue, sautez la dose oubliée et mettez l'insert suivant au moment prévu.

Ne mettez pas 2 inserts en même temps pour compenser une dose oubliée.

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

En prenant IMVEXXY, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Maux de tête, étourdissements, perte de mémoire
- Changements de la vision
- Douleur abdominale, dorsale et pelvienne
- Nausées
- Diarrhée
- Sensation de ballonnement
- Sensation de fatigue
- Modification de l'appétit, variation du poids corporel
- Transpiration excessive, odeur corporelle
- Pertes vaginales, inconfort, odeur
- Anxiété, nervosité
- 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, démangeaisons
- Douleur pendant les relations sexuelles

IMVEXXY 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 IMVEXXY, ainsi qu'avec les œstrogènes par voie orale, sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| COURANT | | | |
| Nasopharyngite (rhume) : écoulement ou congestion nasale, mal de gorge, toux, | √ | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| congestion des sinus, douleurs corporelles, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation générale de malaise | | | |
| Infection des voies urinaires (infection des voies urinaires, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : Douleur ou sensation de brûlure pendant l'émission d'urine, miction fréquente, présence de sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble | | ✓ | |
| Changements touchant les saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignements irréguliers, règles peu fréquentes ou absentes, saignements vaginaux graves | | ✓ | |
| PEU COURANT | | | |
| 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 engourdissement touchant le visage, un bras ou une jambe | | | ✓ |
| Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur aiguë à la poitrine, toux avec sang ou essoufflement soudain | | | ✓ |
| 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 | | | ✓ |
| RARE | | | |
| Anomalies touchant le sein (y compris cancer du sein) : | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| capitonnage ou renforcement de la peau, changements touchant le mamelon ou bosse que vous pouvez voir ou sentir au toucher | | | |
| Thrombose coronarienne (artères du cœur bloquées) : douleur thoracique et sensation d'oppression, essoufflement | | | ✓ |
| Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner souvent, douleur dans le bassin ou le bas du dos, miction fréquente pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure en urinant | | ✓ | |
| Dépression (tristesse constante) : difficulté à dormir ou excès de sommeil, changement touchant l'appétit ou le poids, sentiment d'inutilité, culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, retrait des situations sociales, de la vie familiale, des rencontres et des activités entre amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées sur la mort ou suicidaires | | ✓ | |
| Hyperplasie de l'endomètre (croissance anormale de la muqueuse de l'utérus) : saignements menstruels plus intenses ou durant plus longtemps que la normale, saignements après la ménopause, cycles menstruels plus courts que 21 jours | | | ✓ |
| Cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus) : saignement vaginal non associé aux règles ou se produisant après la ménopause; pertes vaginales anormales teintées de sang; douleur pelvienne | | | ✓ |
| 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 | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Érythème noueux (enflure des cellules adipeuses sous la peau) : bosses rouges et sensibles habituellement sur les deux tibias | | | ✓ |
| Troubles oculaires : vision floue, perte de vision dans les yeux, sensibilité plus grande des yeux à la lumière, douleur ou rougeur aux yeux, enflure et démangeaisons des paupières, perte d'acuité visuelle, irritation oculaire, blocage des vaisseaux sanguins des yeux | | ✓ | |
| Troubles gastro-intestinaux : douleur à l'estomac, perte d'appétit, diarrhée, injection, nausées, vomissements, vomissements de sang, selles noires, constipation, brûlures d'estomac, enflure ou ballonnement de l'abdomen, sang dans les selles | | ✓ | |
| 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 | | ✓ | |
| Migraine : maux de tête graves souvent accompagnés de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière | ✓ | | |
| Névrite (inflammation d'un nerf) : douleur, picotements, engourdissement, perte de réflexes | | ✓ | |
| 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 | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Palpitations (battements cardiaques rapides, irréguliers ou forts) : battements « sautés », battements trop rapides, battements trop forts, battements qui changent de rythme rapidement | | | ✓ |
| 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 | | ✓ | |
| Troubles des voies urinaires : miction difficile et douloureuse, présence de sang dans l'urine | | ✓ | |
| Infection vaginale à levures (inflammation du vagin) : démangeaisons, sensation de brûlure au vagin ou pertes vaginales | | | ✓ |

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- 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 IMVEXXY à température ambiante entre 15 °C et 25 °C.
- Garder IMVEXXY hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'IMVEXXY, vous pouvez :

- 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 pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant, par courriel à l'adresse medinfo@knighttx.com, ou en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

IMVEXXY^{MD} est une marque de commerce de TherapeuticsMD Inc., utilisée sous licence par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision : 30 avril 2023