

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrANGELIQ®**

Comprimé de drospirénone et de 17  $\beta$ -estradiol

1 mg/1 mg

Œstroprogestatif

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Date de révision :  
29 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 189314

L3-1

© 2022, Bayer Inc.  
® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE .....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES .....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
TOXICOLOGIE .....	34
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>41</b>

# ANGELIQ®

Comprimé de drospirénone et de 17  $\beta$ -estradiol

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé pelliculé, 1 mg de drospirénone/1 mg de 17 $\beta$ -estradiol	Aucun <i>Une liste complète figure à la rubrique <a href="#">PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</a></i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ANGELIQ (drospirénone et 17  $\beta$ -estradiol) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome climatérique (symptômes vasomoteurs) chez la femme ménopausée, ce qui peut comprendre le traitement des symptômes de sécheresse vulvaire et vaginale associés à la ménopause. Quand le médicament n'est prescrit que contre les symptômes de sécheresse vulvaire et vaginale, il faut envisager l'utilisation de produits vaginaux topiques. ANGELIQ n'est recommandé que chez les patientes dont l'utérus est intact, car il contient un progestatif qui contribue à la prévention de l'hyperplasie endométriale.

### CONTRE-INDICATIONS

- Dysfonction ou maladie hépatique, tant que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale
- Antécédents personnels connus ou soupçonnés de néoplasie maligne liée à un œstrogène ou à un progestatif (p. ex. cancer du sein ou de l'endomètre)
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou antécédents de néphropathie grave, tant que les valeurs des paramètres de la fonction rénale ne se sont pas normalisées
- Hypertriglycémie grave
- Hyperplasie endométriale
- Saignement génital anormal de cause inconnue
- Grossesse ou suspicion de grossesse
- Allaitement
- Présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie)

- Migraines classique
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite évolutive
- Risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle, y compris troubles thrombophiliques connus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique
- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique [PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a porté sur les avantages et les risques du traitement *œstroprogestatif* par voie orale (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie* par voie orale (n = 10 739) pour la santé de femmes ménopausées de 50 à 70 ans (1-3).

Chez les femmes ménopausées de l'essai WHI ayant été traitées pendant 5,2 ans par un *œstroprogestatif* (âge moyen : 63,3 ans), soit 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et 2,5 mg par jour d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), le risque d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral (AVC)*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde (TVP)* a été plus élevé que chez celles ayant reçu le placebo (3).

Chez les femmes de l'essai WHI ayant subi une hystérectomie et reçu une *œstrogénothérapie* pendant 6,8 ans (âge moyen : 63,6 ans), soit 0,625 mg/jour d'OCE, le risque d'*AVC* et de *TVP* a été plus élevé que chez celles ayant reçu le placebo (1).

Au moment de prescrire le médicament, le médecin doit donc envisager sérieusement les facteurs ci-dessous.

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

## Carcinogénèse et mutagenèse

### Cancer du sein

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes ménopausées, la prise d'un *œstroprogestatif* est associée à un risque accru de cancer du sein invasif.

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI traité par un *œstroprogestatif*, il y a eu :

- huit cas supplémentaires de cancer du sein invasif (38 avec l'HTS [hormonothérapie substitutive] combinée par rapport à 30 avec le placebo) (3).

Au cours de l'essai WHI, les cancers du sein invasifs diagnostiqués chez les femmes recevant un *œstroprogestatif* étaient, par rapport à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, semblables selon l'examen histologique, mais de plus grande taille (moyenne [ET] de 1,7 cm [1,1] et 1,5 cm [0,9], respectivement;  $p = 0,04$ ) et plus avancés. Le pourcentage de femmes chez qui la mammographie était anormale (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou forte probabilité de tumeur maligne) a été significativement plus élevé dans le groupe recevant un *œstroprogestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence est apparue après un an et s'est maintenue au cours de chacune des années suivantes (2).

Au cours de l'essai WHI, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence des cancers du sein invasifs entre les femmes ayant subi une hystérectomie et reçu une *œstrogénothérapie* (œstrogènes conjugués équinés) et celles du groupe placebo (1).

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, ne sont pas recommandés chez les femmes qui sont atteintes ou ont des antécédents de cancer du sein. Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits avec prudence aux femmes chez qui il y a des facteurs de risque connus de cancer du sein, tels que des antécédents familiaux marqués de cancer du sein (apparentés du premier degré), ou qui présentent un trouble mammaire associé à une augmentation du risque (mammographies anormales et/ou hyperplasie atypique selon la biopsie mammaire). Les autres facteurs de risque connus de cancer du sein, tels que nulliparité, obésité, ménarche précoce, première grossesse à terme tardive et ménopause tardive, doivent aussi être évalués.

Une mammographie est recommandée avant le début de l'HTS et à intervalles réguliers par la suite, à la discrétion du médecin traitant et selon les risques chez chaque patiente.

Les avantages et risques globaux de l'HTS doivent être évalués avec soin et présentés à la patiente. Il est important de dire à la patiente qu'il y a une légère augmentation du risque de cancer du sein après quatre ans de traitement par un œstroprogestatif (selon les résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque et les bienfaits connus du traitement.

**Il faut expliquer à la patiente comment pratiquer l'auto-examen régulier des seins.**

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

De récentes études épidémiologiques ont montré que les traitements par des œstrogènes seuls et par une association œstroprogestative pendant cinq ans et plus ont été associés à un risque accru de cancer de l'ovaire.

### ***Tumeurs hépatiques***

La prise de substances hormonales comme celles que contiennent les préparations pour l'HTS a dans de rares cas causé des tumeurs hépatiques bénignes et dans de très rares cas des tumeurs hépatiques malignes. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital. En cas de douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signe d'hémorragie intra-abdominale, il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique.

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

Chez les femmes dont l'utérus est intact, l'œstrogénothérapie non compensée a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

Une surveillance clinique s'impose chez toutes les femmes traitées par un œstroprogestatif. Des mesures diagnostiques, dont au besoin biopsie de l'endomètre, doivent être prises pour éliminer la possibilité de tumeur maligne dans tous les cas de saignement vaginal anormal persistant ou récurrent de cause inconnue. On a démontré que l'association d'un progestatif à l'œstrogénothérapie réduisait le risque d'hyperplasie endométriale, qui peut être un précurseur du cancer de l'endomètre (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### ***Adénome pituitaire***

Une surveillance médicale étroite (comprenant la mesure périodique du taux de prolactine) s'impose chez les patientes souffrant d'hyperprolactinémie ou de prolactinome, ou quand une patiente présente un risque de prolactinome.

### **Appareil cardiovasculaire**

Les résultats des essais HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et de l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) indiquent que la prise d'un œstroprogestatif est associée à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées ([1, 4, 5](#)). Selon les résultats de l'essai WHI, l'œstrogénothérapie et la prise d'un œstroprogestatif sont associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les femmes ménopausées ([1, 3](#)).

### ***Résultats de l'essai WHI***

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, il y a eu dans le groupe de l'essai WHI traité par un œstroprogestatif :

- huit cas supplémentaires d'AVC (29 avec l'HTS combinée par rapport à 21 avec le placebo)
- sept cas supplémentaires de coronaropathie (37 avec l'HTS combinée par rapport à 30 avec le placebo) ([3](#)).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI qui avait subi une hystérectomie et reçu une œstrogénothérapie :

- il y a eu douze cas supplémentaires d'AVC (44 avec l'œstrogénothérapie par rapport à 32 avec le placebo)
- il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence de la coronaropathie ([1](#)).

### ***Résultats des essais HERS et HERS II***

Au cours de l'essai clinique HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire sur la prévention secondaire de la coronaropathie mené auprès de femmes ménopausées présentant une cardiopathie établie (n = 2763; âge moyen : 66,7 ans), la prise quotidienne par voie orale de 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équins (OCE)/2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a eu aucun bienfait sur

l'appareil cardiovasculaire. Pendant un suivi d'une durée moyenne de 4,1 ans, le traitement par l'association OCE/AMP n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations de la coronaropathie chez les femmes ménopausées présentant une coronaropathie établie. Il y a eu plus de manifestations de la coronaropathie dans le groupe recevant l'hormonothérapie que dans le groupe placebo au cours de la première année, mais pas au cours des années suivantes (5).

Parmi les femmes qui avaient participé à l'essai HERS, 2 321 ont accepté de participer à une prolongation ouverte appelée HERS II. Les patientes de l'essai HERS II ayant été suivies pendant une moyenne de 2,7 années de plus, la durée totale du suivi a été de 6,8 années chez elles. Après 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque de manifestations cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathie (4).

### ***Tension artérielle***

L'HTS fait parfois augmenter la tension artérielle. La tension artérielle doit être surveillée pendant l'HTS. Si elle augmente chez une patiente qui était auparavant normotendue ou hypertendue, il faut déterminer pourquoi et mettre au besoin un terme à l'HTS.

### **Oreilles/nez/gorge**

Il faut employer les œstrogènes avec prudence chez les patientes atteintes d'otospongiose.

### **Système endocrinien et métabolisme**

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

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez une proportion importante des patientes en périménopause et ménopausées. Par conséquent, il faut observer étroitement les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète pour déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier une hausse des taux sanguins de triglycérides.

Une surveillance particulière s'impose chez les femmes qui présentent une élévation modérée des taux de triglycérides. Chez elles, l'HTS peut faire augmenter encore davantage les taux de triglycérides, ce qui les expose à un risque de pancréatite aiguë.

Une surveillance particulière s'impose en présence d'hyperlipidémie. La prise de mesures de réduction des taux de lipides est recommandée avant le début du traitement.

#### ***Métabolisme de l'hème***

Il faut surveiller de façon particulière les femmes atteintes de porphyrie.

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

Comme l'utilisation prolongée d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, influe sur le métabolisme du calcium et du phosphore, les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits avec prudence en présence de maladies osseuses métaboliques et malignes associées à l'hypercalcémie et en présence d'insuffisance rénale.

## ***Hypothyroïdie***

Chez les patientes qui doivent recevoir une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent des œstrogènes, il faut vérifier régulièrement la fonction thyroïdienne pour s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes demeurent à l'intérieur des valeurs acceptables (voir [Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire](#)).

## **Appareil génito-urinaire**

### ***Saignements vaginaux***

Si des saignements vaginaux prolongés, irréguliers ou abondants surviennent pendant le traitement, il faut effectuer des examens diagnostiques comme l'hystérocopie, la biopsie de l'endomètre ou le curetage pour écarter la possibilité de tumeur maligne de l'utérus, et réévaluer le traitement.

### ***Léiomyomes de l'utérus***

Les léiomyomes de l'utérus préexistants peuvent grossir pendant l'utilisation d'œstrogènes. Le cas échéant, ou si un léiomyome de l'utérus est douloureux ou sensible, il faut mettre un terme au traitement et procéder aux investigations nécessaires.

### ***Endométriose***

L'utilisation d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et signes physiques d'une endométriose déjà diagnostiquée. Si l'endométriose réapparaît pendant le traitement, on recommande l'abandon du traitement.

## **Système hématologique**

### ***Thromboembolie veineuse***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes ménopausées, les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, sont associés à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI traité par un *œstroprogestatif*, il y a eu 18 cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, dont huit cas supplémentaires d'embolie pulmonaire (3).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI qui avait reçu une *œstrogénothérapie*, il y a eu sept cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, mais il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence des embolies pulmonaires (1).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont les antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait être génétiquement prédisposée à la TEV), l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme. La possibilité d'augmentation du risque synergique de thrombose doit être envisagée quand plusieurs facteurs de risque sont présents ou quand un facteur de risque est particulièrement important. Le risque peut alors être plus grand que la simple somme des risques

associés aux facteurs présents. Il ne faut pas prescrire l'HTS quand les risques l'emportent sur les avantages.

Le risque de TEV peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, il faut prendre des mesures pour prévenir la TEV après une chirurgie. Les patientes qui présentent des varices doivent être surveillées de près. Le médecin doit savoir reconnaître les premières manifestations des troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si de telles manifestations surviennent ou sont soupçonnées, il faut mettre un terme à l'HTS sur-le-champ en raison des risques d'invalidité à long terme ou de décès.

Si possible, il faut interrompre le traitement par les œstrogènes, avec ou sans 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.

Quand on prescrit l'HTS à une femme chez qui il y a un facteur de risque de TEV, il faut donc peser soigneusement les avantages et les risques avec celle-ci.

## **Foie/voies biliaires/pancréas**

### ***Maladie de la vésicule biliaire***

Le risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie est deux à quatre fois plus grand chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes.

### ***Hémangiome hépatique***

Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les femmes atteintes d'hémangiome hépatique, car l'HTS peut exacerber cette affection.

### ***Ictère***

La prudence est de rigueur en présence d'antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. En cas d'ictère cholestatique pendant le traitement, il faut mettre un terme au traitement et faire les investigations nécessaires.

### ***Épreuves fonctionnelles hépatiques***

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées périodiquement quand on soupçonne la présence d'une hépatopathie. La rubrique [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) présente des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrine et hépatique.

## **Système immunitaire**

### ***Œdème de Quincke***

Les œstrogènes exogènes peuvent produire des symptômes d'œdème de Quincke ou aggraver ces symptômes, surtout chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire. Le cas échéant, il faut envisager l'abandon du traitement.

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

La prudence est de rigueur en présence de lupus érythémateux disséminé.

## Système nerveux

### *Insuffisance circulatoire cérébrale*

Il faut mettre un terme au traitement en cas de troubles de la vue, de migraine accompagnée, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience.

Une nouvelle évaluation s'impose chez les patientes qui ont des antécédents de migraine accompagnée ou chez qui il y a une reprise ou une aggravation des symptômes de migraine.

### *Démence*

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes de 65 ans et plus, la prise d'un *œstroprogestatif* pourrait accroître le risque de démence probable.

L'essai WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), sous-étude clinique de l'essai WHI, visait à déterminer si l'HTS (*œstrogénothérapie* ou *traitement œstroprogestatif*) administrée après la ménopause réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus qui ne présentaient pas de démence au départ (6, 7).

Dans le groupe de l'essai WHIMS recevant le *traitement œstroprogestatif* (n = 4 532), les femmes dont l'utérus était intact ont reçu 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) ou un placebo pendant en moyenne 4,05 ans. Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, les résultats révèlent qu'il y a eu :

- 23 cas supplémentaires de démence probable (45 avec l'HTS combinée par rapport à 22 avec le placebo) (7).

Dans le groupe de l'essai WHIMS recevant une *œstrogénothérapie* (n = 2 947), les femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu 0,625 mg/jour d'OCE ou un placebo pendant en moyenne 5,21 ans. Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, les résultats révèlent qu'il y a eu :

- 12 cas supplémentaires de démence probable (37 avec l'œstrogénothérapie par rapport à 25 avec le placebo), mais la différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique (6).

Les résultats de l'essai WHIMS sur le *traitement œstroprogestatif* et ceux sur l'*œstrogénothérapie* ont été réunis (conformément au protocole original de l'essai WHIMS). Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, ils révèlent qu'il y a eu :

- 18 cas supplémentaires de démence probable (41 avec le traitement œstroprogestatif ou l'œstrogénothérapie par rapport à 23 avec le placebo) (6).

### *Épilepsie*

Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les femmes atteintes d'épilepsie, car l'HTS avec ou sans progestatif peut exacerber cette affection.

## Rein

### *Rétention aqueuse*

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peuvent causer une rétention aqueuse. Il faut donc être particulièrement prudent en présence de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, ou d'asthme. Si

on soupçonne ou diagnostique une aggravation d'une des maladies ci-dessus pendant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués.

Les troubles de la fonction hépatique qui ne sont pas graves, dont les hyperbilirubinémies comme la maladie de Dubin-Johnson ou le syndrome de Rotor, exigent une surveillance étroite. En cas de détérioration des marqueurs de la fonction hépatique, il faut abandonner l'HTS.

### **Peau**

Un chloasma peut parfois survenir, surtout chez les femmes qui ont des antécédents de masque de grossesse. Les femmes exposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou au rayonnement ultraviolet pendant l'HTS.

### **Autres troubles**

On a signalé que les troubles ci-dessous pouvaient survenir ou s'aggraver pendant l'HTS. Bien que les données sur le lien avec l'HTS ne permettent pas de tirer de conclusions, une surveillance étroite s'impose pendant l'HTS quand ces troubles sont présents :

asthme, maladie bénigne des seins, chorée de Sydenham, épilepsie, otospongiose, porphyrie et lupus érythémateux disséminé.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

ANGELIQ ne doit pas être pris pendant la grossesse et l'allaitement (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une femme tombe enceinte pendant le traitement par ANGELIQ, elle doit cesser de le prendre immédiatement.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Avant de prescrire ANGELIQ (drospirénone et 17  $\beta$ -estradiol), il faut effectuer un examen physique complet comprenant la mesure de la 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 doit être effectuée au besoin. Les tests initiaux comprennent mammographie, dosage de la glycémie, du calcium, des triglycérides et du cholestérol et épreuves fonctionnelles hépatiques.

Il faut examiner de nouveau la patiente de trois à six mois plus tard pour évaluer sa réponse au traitement. Par la suite, il faut faire les mêmes examens qu'à la consultation initiale au moins une fois par année. Les investigations nécessaires doivent être faites à intervalles réguliers, fixés par le médecin. **Il est important d'encourager les patientes à pratiquer souvent l'auto-examen des seins.**

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

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 réactions indésirables ci-dessous ont été signalées chez des femmes traitées par un œstroprogestatif.

**Troubles du sang et du système lymphatique :** modification des résultats des tests de la coagulation (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) : [Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire](#)).

**Troubles cardiaques :** palpitations, augmentation de la tension artérielle (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombose coronaire

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** otospongiose<sup>a</sup>

**Troubles endocriniens :** augmentation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose ou modifications de l'effet sur l'insulinorésistance périphérique, prolactinémie

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

**Troubles gastro-intestinaux :** nausées, vomissements, gêne abdominale (crampes, pression, douleur, ballonnement)

**Troubles généraux et du point d'administration :** fatigue; modifications de l'appétit, modifications du poids corporel, modifications de la libido

**Troubles hépatobiliaires :** trouble de la vésicule biliaire, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestatique, tumeurs hépatiques bénignes et malignes

**Troubles du système immunitaire :** asthme<sup>a</sup>, hypersensibilité (dont symptômes comme rash et urticaire), lupus érythémateux disséminé<sup>a</sup>

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypertriglycémie, porphyrie<sup>a</sup>

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** douleur musculo-squelettique, dont douleur dans les jambes non liée à une maladie thromboembolique (habituellement passagère, durant de 3 à 6 semaines)

**Troubles du système nerveux :** aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite, chorée de Sydenham<sup>a</sup>, épilepsie<sup>a</sup>

**Troubles psychiatriques :** dépression mentale, nervosité, irritabilité, démence

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

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** saignements intermenstruels, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons/écoulement vaginaux, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et du volume des sécrétions cervicales, augmentation du volume et sensibilité des seins, maladie bénigne des seins<sup>a</sup>, augmentation du volume des fibromes utérins

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** chloasma ou mélasme pouvant persister après l'abandon du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, chute des cheveux, hirsutisme, acné

---

a Survenue ou aggravation de troubles pour lesquels le lien avec l'HTS est incertain

## Troubles vasculaires : cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques

Les œstrogènes exogènes peuvent produire des symptômes d'œdème de Quincke ou aggraver ces symptômes, surtout chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

Le profil des réactions indésirables à ANGELIQ a été établi à partir des données recueillies auprès des 1 532 patientes ayant participé aux essais cliniques menés en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché au Canada (ensemble de données des essais cliniques menés en vue de l'autorisation de mise sur le marché). Depuis la mise sur le marché d'ANGELIQ, 892 autres patientes ont participé à des essais cliniques, ce qui fait que la base de données des réactions indésirables contient des données sur un total de 2 424 patientes.

## Ensemble de données des essais cliniques menés en vue de l'autorisation de mise sur le marché

Les réactions indésirables à ANGELIQ (drospirénone et 17  $\beta$ -estradiol) les plus souvent signalées au cours des essais cliniques (n = 1 532) sur la foi desquels l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue ont été les suivantes : douleur mammaire, saignements vaginaux, douleur abdominale, maux de tête, augmentation du volume de l'abdomen, néoplasme mammaire, asthénie, dépression, bouffées de chaleur, labilité émotionnelle, nausées, augmentation du volume des fibromes utérins, néoplasme du col de l'utérus, leucorrhée, mastose sclérokystique, douleur dans les membres, nervosité, augmentation du volume des seins, œdème périphérique et vaginite.

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés au cours de ces essais cliniques chez des patientes traitées par ANGELIQ, y compris par l'estradiol en association à des doses non approuvées de drospirénone (c.-à-d. contenant 1, 2 ou 3 mg de DRSP).

**Tableau 2 : Effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à ANGELIQ au cours de quatre essais cliniques de phase III (n = 1 532)**

Système organique	Effet indésirable	
	Courant ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Peu courant ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Organisme entier	Douleur abdominale Asthénie Douleur dans les membres	Douleur dorsale ou pelvienne Frissons Malaise Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire

Système organique	Effet indésirable	
	Courant (≥ 1/100, < 1/10)	Peu courant (≥ 1/1 000, < 1/100)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		Migraine  Hypertension Douleur thoracique Palpitations Varices Thrombose veineuse Thrombophlébite superficielle Vasodilatation
<b>Appareil digestif</b>	Nausées	Trouble gastro-intestinal Augmentation de l'appétit Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques
<b>Métabolisme et nutrition</b>		Œdème généralisé ou local  Prise de poids Hyperlipémie
<b>Appareil locomoteur</b>		Crampes musculaires Arthralgie
<b>Système nerveux</b>	Maux de tête Sautes d'humeur Bouffées de chaleur Nervosité	Insomnie Étourdissements Diminution de la libido Trouble de la faculté d'attention Paresthésie Augmentation de la transpiration Anxiété Sécheresse de la bouche Vertiges
<b>Appareil respiratoire</b>		Dyspnée
<b>Peau et annexes cutanées</b>	Néoplasmes mammaires bénins  Augmentation du volume des seins	Alopécie  Trouble cutané ou capillaire Hirsutisme Cancer du sein Engorgement mammaire
<b>Sens classiques</b>		Dysgueusie
<b>Appareil génito-urinaire</b>	Augmentation du volume des fibromes utérins  Néoplasme du col de l'utérus Leucorrhée	Vulvovaginite  Trouble de l'endomètre ou du col de l'utérus Saignements Dysménorrhée Kyste de l'ovaire Infections des voies urinaires Incontinence

## Réactions indésirables au médicament supplémentaires

Les réactions indésirables au médicament *supplémentaires* qui suivent ont été observées au cours d'essais cliniques (n = 2 424), y compris sur l'association d'estradiol à des doses de drospirénone non approuvées au Canada (c.-à-d. contenant 0,5, 1, 2 ou 3 mg de DRSP), et ont été considérées par l'investigateur comme au moins possiblement liées à ANGELIQ.

### *Réactions peu courantes (≥ 1/1 000, < 1/100)*

**Appareil cardiovasculaire :** embolie

**Appareil digestif :** anorexie, constipation, diarrhée, flatulence, vomissements

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** perte de poids

**Peau et annexes :** acné, prurit, rash

**Sens classiques :** anomalie de la vue, trouble oculaire

### *Réactions rares (< 1/1 000)*

**Appareil digestif :** cholélithiase

**Sang et système lymphatique :** anémie

**Peau et annexes :** acouphène

**Appareil génito-urinaire :** salpingite

Les réactions indésirables suivantes, considérées comme au moins possiblement liées à ANGELIQ, ont été observées au cours de deux essais cliniques chez des hypertendues : hyperkaliémie, insuffisance cardiaque, flutter auriculaire, allongement de l'intervalle QT, cardiomégalie et augmentation du taux sanguin d'aldostérone.

## Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation

Les réactions indésirables à ANGELIQ suivantes ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance : accidents thromboemboliques veineux et artériels (occlusion, thrombose ou embolie veineuse périphérique profonde/occlusion, thrombose ou embolie vasculaire pulmonaire et infarctus/infarctus du myocarde/infarctus cérébral ou accident vasculaire cérébral non hémorragique) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) : [Système hématologique](#)) et cancer du sein (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) : [Carcinogenèse et mutagenèse](#)).

Si les réactions indésirables persistent, il faut réévaluer le bien-fondé de l'HTS.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone et rifampicine) peuvent entraver l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

## **Interactions médicament-médicament**

Selon les études de pharmacocinétique clinique, les antibiotiques (sauf la rifampicine) n'ont pas d'effet systématique sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

### ***Effets de la drospirénone sur d'autres médicaments***

#### *Interactions métaboliques*

Le métabolisme de la drospirénone (DRSP) et les effets possibles de la DRSP sur les enzymes hépatiques du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique](#)). Au cours des études *in vitro*, la DRSP n'a pas modifié le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6, mais a inhibé le renouvellement des substrats modèles des isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, la CYP2C19 étant la plus sensible. L'effet possible de la DRSP sur l'activité de l'isoenzyme CYP2C19 a fait l'objet d'une étude de pharmacocinétique clinique pour laquelle l'oméprazole a servi de substrat marqueur. Au cours de cette étude menée auprès de 24 femmes ménopausées (dont 12 étaient porteuses du génotype CYP2C19 homozygote [type sauvage] et les 12 autres du génotype CYP2C19 hétérozygote), l'administration par voie orale de 3 mg de DRSP par jour pendant 14 jours n'a pas modifié la clairance orale de l'oméprazole (dose unique de 40 mg par voie orale). Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* permettent de conclure qu'à une dose clinique, la DRSP est peu susceptible d'avoir des interactions significatives avec les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub>.

### **Effets d'autres médicaments sur la clairance de l'HTS**

#### ***Substances qui accroissent la clairance des hormones sexuelles (réduction de l'efficacité par l'induction enzymatique)***

Les œstrogènes sont en partie métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Il peut y avoir des interactions avec les médicaments qui induisent les enzymes du CYP, ce qui peut accroître la clairance des hormones sexuelles et entraîner des modifications du profil des saignements utérins et/ou une réduction de l'effet thérapeutique.

Les inducteurs de l'isoenzyme CYP comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits qui contiennent du millepertuis commun.

#### ***Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles***

Quand ils sont administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir) et du VHC (p. ex. bocéprévir, télaprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif, voire des deux. Ces changements peuvent affecter l'innocuité et l'efficacité d'ANGELIQ. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie des inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicament-médicament.

### ***Substances qui réduisent la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques)***

Les inhibiteurs puissants et modérés des isoenzymes CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. la clarithromycine et l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène, du progestatif ou des deux. La pertinence clinique des interactions possibles avec les inhibiteurs enzymatiques demeure inconnue.

### ***Prise concomitante de médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique***

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

L'interaction entre l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg) et l'indométacine (150 mg/jour) a été étudiée chez 32 femmes ménopausées pendant 17 jours. Aucun cas d'hyperkaliémie n'est survenu au cours de l'étude. La détermination des concentrations de potassium sérique pendant 24 heures a révélé qu'il n'y avait pas de différence cliniquement ni statistiquement significative quant aux concentrations de potassium sérique entre les femmes qui prenaient l'indométacine seule et celles qui prenaient aussi l'association DRSP/E2. La prise concomitante d'indométacine, puissant AINS, et de l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg) n'a pas entraîné d'hyperkaliémie chez des femmes ménopausées en bonne santé.

#### *Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et AINS*

Les effets réunis d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA et d'un AINS ont été étudiés chez 230 femmes ménopausées atteintes d'hypertension et/ou de diabète sucré devant prendre un inhibiteur de l'ECA ou un ARA. Chez 26 d'entre elles, la clairance de la créatinine était d'entre 50 et 80 mL/min. Les patientes ont reçu l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg) ou un placebo pendant 28 jours. Les personnes non-diabétiques ont également pris 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant cinq jours au cours de l'étude. La gamme des concentrations moyennes de potassium sérique pendant le traitement a été semblable dans les deux groupes, soit de 4,35 à 4,42 mEq/L chez les femmes traitées par l'association DRSP/E2 et de 4,27 à 4,34 mEq/L chez celles du groupe placebo. Après 28 jours d'exposition, le changement moyen par rapport au départ était de 0,11 mEq/L dans le groupe traité par l'association DRSP/E2 et de 0,08 mEq/L dans le groupe placebo.

Le taux de potassium sérique a été de 5,5 mEq/L ou plus chez huit (7,3 %) des femmes traitées par l'association DRSP/E2 (trois diabétiques et cinq non-diabétiques) et trois (2,6 %) des femmes du groupe placebo (deux diabétiques et une non-diabétique). Il n'y a pas eu d'effets indésirables cardiovasculaires chez les femmes dont le taux de potassium sérique était de 5,5 mEq/L ou plus. Le taux de potassium sérique s'est normalisé malgré la poursuite du traitement. L'ajout d'ibuprofène s'est traduit par une légère augmentation du nombre de femmes dont le taux de potassium sérique dépassait 5,5 mEq/mL. L'ajout d'un AINS pouvait accroître le risque d'augmentation du taux de potassium sérique tant chez les personnes diabétiques que non diabétiques prenant un inhibiteur de l'ECA ou un ARA. La prise concomitante de l'association DRSP/E2 a légèrement accru le risque d'augmentation du taux de potassium sérique, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

### *Inhibiteurs de l'ECA*

Une étude de deux semaines a été menée auprès de 24 femmes ménopausées présentant une hypertension légère pour évaluer les effets sur le taux de potassium sérique de la prise biquotidienne de 10 mg de maléate d'énalapril avec un placebo ou l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg). Huit des femmes présentaient une insuffisance rénale légère. Le taux de potassium a été mesuré tous les deux jours. Dans le groupe recevant l'association DRSP/E2, l'augmentation par rapport au départ du taux moyen de potassium sérique a été de 0,22 mEq/L de plus que dans le groupe placebo. Le taux de potassium sérique a aussi été mesuré plusieurs fois pendant une période de 24 heures au départ et le 14<sup>e</sup> jour de l'étude. Le rapport entre la C<sub>max</sub> du potassium sérique dans le groupe recevant l'association DRSP/E2 et celle dans le groupe placebo a été de 0,955 (IC de 90 % : 0,914 à 0,999) et le rapport entre l'ASC du taux de potassium sérique dans le groupe recevant l'association DRSP/E2 et celle dans le groupe placebo a été de 1,010 (IC de 90 % : 0,944 à 1,080). Le taux de potassium sérique n'a dépassé la limite supérieure de la normale chez aucune patiente des deux groupes.

Le médecin et les autres professionnels de la santé doivent savoir quels produits vendus sans ordonnance la patiente prend, y compris les produits à base d'herbes médicinales et les produits naturels en vente un peu partout.

### ***Prise concomitante de médicaments qui peuvent réduire le taux de potassium sérique***

#### *Hydrochlorothiazide*

Au cours d'une étude de quatre semaines visant à évaluer les interactions possibles avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ), 36 femmes ménopausées présentant une hypertension légère ont reçu 25 mg d'HCTZ une fois par jour avec un placebo ou l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg). La pharmacocinétique de l'HCTZ n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de l'association DRSP (3 mg)/E2 (1 mg). Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie quand ANGELIQ est administré à une femme traitée par l'HCTZ.

### **Interactions médicament-aliment**

L'effet des aliments sur l'absorption et la biodisponibilité de la DRSP et de l'E2 après la prise d'ANGELIQ n'a pas été étudié. Toutefois, les résultats d'études cliniques sur des préparations contenant de la DRSP ou de l'E2 indiquent que la biodisponibilité de ces deux médicaments n'est pas modifiée par la consommation simultanée d'aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On a constaté que certaines herbes médicinales (p. ex. le millepertuis commun) en vente libre pouvaient modifier le métabolisme des stéroïdes et donc altérer l'efficacité et l'innocuité des œstroprogestatifs.

Le médecin et les autres professionnels de la santé doivent savoir quels produits vendus sans ordonnance la patiente prend, y compris les produits à base d'herbes médicinales et les produits naturels en vente un peu partout.

## Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les produits qui contiennent des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves des fonctions endocrine et hépatique, comme suit :

- allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline; réduction des taux d'antithrombine III
- augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine entraînant une augmentation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T<sub>4</sub>) mesuré par chromatographie sur colonne ou par dosage radio-immunologique; diminution de la fixation de la T<sub>3</sub> libre sur résine reflétant l'augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine; pas de modification de la concentration de T<sub>4</sub> libre
- augmentation possible de la concentration sérique d'autres protéines fixatrices, soit la transcortine et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, entraînant une augmentation du taux de corticostéroïdes circulants et d'hormones sexuelles circulantes, respectivement; pas de modification des concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) : [Pharmacocinétique](#))
- intolérance au glucose
- réduction du taux sérique de folates
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

Au cours de l'étude 96097 sur l'innocuité pour l'endomètre, d'autres variables métaboliques ont été évaluées comme paramètres de l'innocuité dans un sous-groupe de 210 patientes. Après un an de traitement par les associations E2/DRSP, il n'y avait pas de changements pertinents des concentrations d'insuline ni de glucose selon les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Globalement, aucune des associations E2/DRSP n'a altéré la tolérance au glucose. Divers paramètres de la coagulation ont aussi été mesurés, dont le temps de céphaline activé, le taux de fibrinogène et le taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Ces paramètres ont en général baissé pendant le traitement par l'E2 seul et pendant le traitement par les associations contenant 1 mg d'E2 et de 0,5 à 3 mg de DRSP. La diminution du temps de céphaline activé a été statistiquement significative pour toutes les associations E2/DRSP, la réduction du taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène n'a été significative que pour l'association contenant 1 mg d'E2 et 3 mg de DRSP et la réduction du taux de fibrinogène n'a été significative que pour l'E2 seul. Cette réduction du taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène liée au traitement hormonal a été observée malgré l'augmentation des taux de triglycérides, dont on sait qu'ils produisent une augmentation du taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Les changements observés étaient petits. Il faut aussi prendre note que la valeur prévisionnelle de ces changements pour ce qui est du risque de thromboembolie veineuse n'est pas établie.

Les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus ne sont fiables que si le traitement a été interrompu de deux à quatre semaines plus tôt. Le pathologiste doit être informé que la patiente prend un œstroprogestatif avant de procéder à l'examen des prélèvements.

## **Effets du médicament sur le mode de vie**

### ***Interaction avec l'alcool***

La consommation de grandes quantités d'alcool pendant l'HTS peut entraîner l'élévation du taux d'estradiol circulant.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les comprimés ANGELIQ contiennent du 17  $\beta$ -estradiol (un œstrogène) et de la drospirénone (un progestatif) et sont destinés à l'hormonothérapie substitutive (HTS) continue. Si la femme ne prenait pas d'œstrogènes ou suivait un traitement continu par un autre œstroprogestatif, elle peut amorcer le traitement n'importe quand. Si la femme suivait un traitement œstroprogestatif séquentiel, elle doit amorcer le traitement après la fin de ses règles.

### **Dose recommandée et modification posologique**

La femme doit prendre un comprimé par jour. La plaquette alvéolée contient assez de comprimés pour 28 jours de traitement. La femme doit prendre le comprimé avec un liquide sans le croquer, au moment des repas ou non. Elle n'a pas besoin de compter les jours entre les cycles, car le traitement est continu. Elle doit prendre le comprimé à la même heure tous les jours.

### **Dose oubliée**

Si la femme oublie de prendre un comprimé, elle doit le prendre dès qu'elle s'en rend compte. Si plus de 24 heures se sont écoulées, il n'est pas nécessaire qu'elle prenne un comprimé supplémentaire. Si elle a oublié de prendre le comprimé plusieurs jours de suite, des saignements peuvent survenir. Des saignements utérins irréguliers peuvent survenir, surtout au cours des six premiers mois, mais ils s'atténuent généralement avec le temps et la femme peut finir par être aménorrhéique. Une évaluation de la patiente doit être faite après trois mois de traitement, puis à intervalles réguliers par la suite (de trois à six mois) ou en cas de saignements abondants après trois mois.

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

### **Symptômes de surdosage**

Il y a eu de nombreux cas d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et aucun n'a produit d'effets indésirables graves à court terme. La prise de doses excessives d'œstrogènes peut causer nausées, gêne mammaire, rétention aqueuse, ballonnement ou saignements vaginaux chez les femmes.

Les doses excessives de progestatifs (p. ex. acétate de noréthindrone) ont causé humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme.

## Traitement du surdosage

En cas de surdosage possible, le médecin doit observer la patiente de près et administrer un traitement symptomatique.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

ANGELIQ est un œstroprogestatif à prendre par voie orale pour l'hormonothérapie substitutive (HTS) continue. ANGELIQ contient du 17 β-estradiol (chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain) et de la drospirénone (progestatif de synthèse). Le 17 β-estradiol remplace les hormones manquantes pendant et après le climatère. L'ajout de drospirénone prévient l'hyperplasie endométriale, que l'on croit causée par les œstrogènes.

### Pharmacodynamique

#### *Pharmacologie clinique des œstrogènes*

Les œstrogènes endogènes sont en grande partie responsables du développement et du maintien de l'appareil reproducteur féminin et des caractères sexuels secondaires. Bien que les œstrogènes circulants soient maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques, le 17 β-estradiol (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.

La principale source d'œstrogènes chez les femmes adultes dont les cycles sont normaux est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 µg d'estradiol par jour, selon la phase du cycle menstruel. Après la ménopause, la majeure partie des œstrogènes endogènes est produite par la conversion de l'androstènedione, sécrétée par le cortex surrénalien, en estrone par les tissus périphériques. Par conséquent, l'estrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'estrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

Les œstrogènes exercent leur action en se liant aux récepteurs nucléaires des tissus œstrogénosensibles. À ce jour, deux récepteurs œstrogéniques ont été découverts. Leur proportion varie d'un tissu à l'autre.

Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH), des gonadotropines, par un mécanisme de rétroaction négative. L'œstrogénothérapie substitutive réduit les concentrations de ces hormones, qui sont élevées chez les femmes ménopausées.

L'arrêt de la production ovarienne de 17 β-estradiol 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. L'œstrogénothérapie substitutive est efficace pour la réduction du nombre et de l'intensité des bouffées de chaleur associées à la ménopause.

#### *Pharmacologie clinique des progestatifs*

La drospirénone (DRSP), analogue de la spironolactone, est un progestatif qui exerce une activité antiminéralocorticoïde. Un peu comme la spironolactone et la progestérone endogène, la DRSP agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone par liaison compétitive au récepteur

de l'aldostérone. En tant qu'antagoniste de l'aldostérone, la DRSP peut causer une rétention potassique et une élimination excessive de sodium.

Chez l'animal, la DRSP n'a pas d'activité glucocorticoïde ni antiglucocorticoïde. Elle est également dépourvue d'activité œstrogénique et androgénique, mais exerce une activité antiandrogénique dans des modèles animaux et *in vitro*.

La DRSP est sans effet sur la tolérance au glucose et l'insulinorésistance. Chez les femmes, ANGELIQ n'altère pas la tolérance au glucose.

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. Les progestatifs produisent des modifications endométriales semblables à celles causées par la progestérone naturelle.

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 émoussent les réponses des cellules aux œstrogènes.

L'œstrogénothérapie non compensée a été associée à une augmentation du risque d'hyperplasie endométriale, 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 convenables en association à une œstrogénothérapie substitutive réduit l'incidence de l'hyperplasie endométriale et le risque de cancer qui y est associé.

## **Pharmacocinétique**

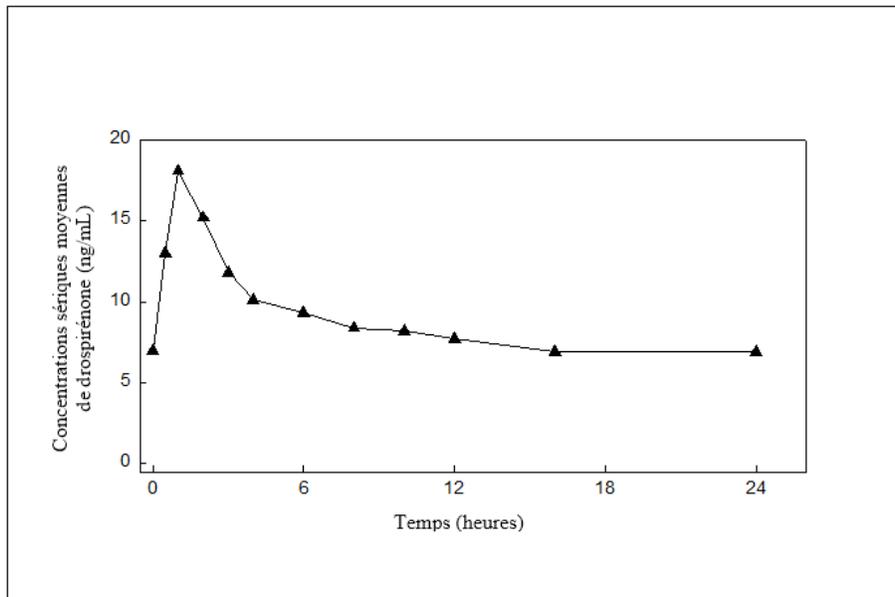
Dans la présente section, il est question de concentrations de l'association DRSP/E2 qui ne sont pas approuvées (soit autres que 1 mg de DRSP/1 mg d'E2).

### ***Absorption***

La DRSP est rapidement et presque entièrement absorbée après son administration par voie orale. Sa biodisponibilité absolue est d'entre 76 et 85 %. Les concentrations sériques maximums de DRSP sont atteintes environ une heure après l'administration d'ANGELIQ. L'estradiol est bien absorbé par les voies digestives. Les concentrations sériques maximums d'estradiol sont habituellement atteintes de six à huit heures après l'administration d'ANGELIQ par voie orale. Les biodisponibilités relatives par voie orale de l'estradiol et de la DRSP après l'administration d'ANGELIQ sont respectivement de 107 et 102 % par rapport à celles produites par la prise par voie orale d'une suspension microcristalline contenant les deux médicaments.

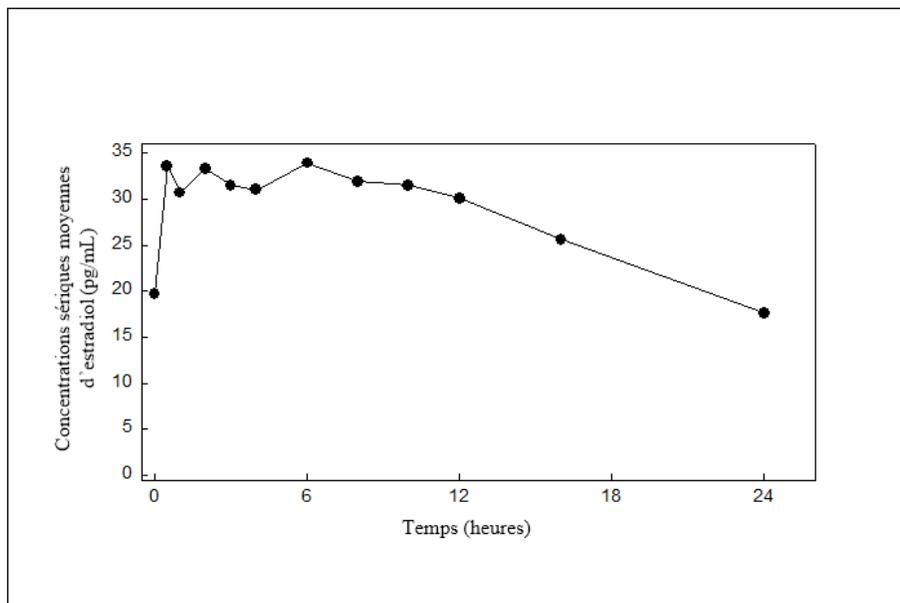
Les paramètres pharmacocinétiques de la DRSP sont proportionnels à la dose après l'administration de doses de 1 à 4 mg. L'état d'équilibre des concentrations de DRSP a été atteint dix jours après le début de l'administration quotidienne d'ANGELIQ. Le rapport d'accumulation moyen a été de 1,9 pour l'estradiol et de 2,4 pour la DRSP. La [Figure 1a](#) et la [Figure 1b](#) donnent les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre et le [Tableau 3](#) résume les principaux paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'ANGELIQ pendant 28 jours.

**Figure 1a : Concentrations sériques moyennes de drospirénone à l'état d'équilibre produites par la prise quotidienne répétée de 1 mg de drospirénone/1 mg d'estradiol (n = 18)**



Abréviations : DRSP = drospirénone; mL = millilitre; ng = nanogramme

**Figure 1b : Concentrations sériques moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre produites par la prise quotidienne répétée de 1 mg de drospirénone/1 mg d'estradiol (n = 18)**



Abréviations : mL = millilitre; pg = picogramme

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens à l'état d'équilibre des comprimés ANGELIQ (drospirénone et estradiol)**

<b>Drospirénone (moyenne<sup>a</sup> ± ET)</b>					
<b>Dose</b>	<b>N<sup>bre</sup> de sujets</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>(0-24h)</sub> (ng•h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
1 mg d'E2/1 mg de DRSP	14	18,3 ± 5,55	1,07 ± 0,27	208 ± 83	42,3 ± 21,3
1 mg d'E2/4 mg de DRSP	16	74,2 ± 16,3	1,34 ± 0,89	865 ± 258	35,6 ± 6,30
<b>Estradiol (moyenne ± ET)</b>					
<b>Dose</b>	<b>N<sup>bre</sup> de sujets</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>(0-24h)</sub> (ng•h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
1 mg d'E2/1 mg de DRSP	14	43,8 ± 10,0	4,8 ± 4,4	665 ± 178	ND
1 mg d'E2/4 mg de DRSP	16	44,6 ± 18,4	3,8 ± 2,6	683 ± 330	ND
<b>Estrone (moyenne ± ET)</b>					
<b>Dose</b>	<b>N<sup>bre</sup> de sujets</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>(0-24h)</sub> (ng•h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
1 mg d'E2/1 mg de DRSP	14	245 ± 50,6	4,2 ± 1,3	3814 ± 1159	23 ± 6,2
1 mg d'E2/4 mg de DRSP	16	283 ± 143	4,1 ± 1,6	4254 ± 2121	22,4 ± 4,5

ET : écart type; C<sub>max</sub> : concentration sérique maximum; t<sub>max</sub> : délai d'obtention de la C<sub>max</sub>; ASC : aire sous la courbe; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; ND : non déterminé

a moyenne arithmétique

**Effet des aliments :** L'effet des aliments sur l'absorption et la biodisponibilité de la DRSP et de l'E2 après la prise d'ANGELIQ n'a pas été étudié. Toutefois, les résultats d'études cliniques sur des préparations contenant de la DRSP ou de l'E2 indiquent que la biodisponibilité de ces deux médicaments n'est pas modifiée par la consommation simultanée d'aliments.

### ***Distribution***

La DRSP ne se lie pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels ni à la transcortine, mais sa liaison à une protéine sérique, probablement l'albumine, est d'environ 97 %. La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes diffusent bien dans l'organisme et leurs concentrations sont en général supérieures dans les organes cibles des hormones sexuelles. Dans le sang, les œstrogènes sont en grande partie liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (37 %) et à l'albumine (61 %), la fraction libre étant de seulement environ 1 à 2 %.

### ***Métabolisme***

La DRSP est largement métabolisée après l'administration par voie orale. Les deux principaux métabolites de la DRSP retrouvés dans le plasma humain sont la forme acide de la DRSP, qui est produite par l'ouverture de l'anneau de lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, qui est formé par une réduction et une sulfatation subséquente. On a montré que ces métabolites n'avaient aucune activité pharmacologique. La DRSP subit aussi un métabolisme oxydatif catalysé par l'isoenzyme CYP3A4.

Les œstrogènes exogènes sont métabolisés de la même façon que les œstrogènes endogènes. Les œstrogènes circulants sont maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques. Ces transformations se font surtout dans le foie. L'estradiol est converti de façon réversible en estrone, et ces deux substances peuvent être converties en estriol, principal métabolite urinaire. Les œstrogènes subissent aussi une recirculation entérohépatique par

l'entremise de la sulfo- et de la glycuconjugaison dans le foie et de la sécrétion biliaire des conjugués dans l'intestin, où ils sont hydrolysés puis réabsorbés. Chez la femme ménopausée, une proportion considérable des œstrogènes circulants est présente sous forme de sulfoconjugués, surtout de sulfate d'estrone, qui sert de réservoir circulant pour la production d'œstrogènes plus actifs.

### ***Élimination***

Les concentrations sériques de DRSP sont caractérisées par une demi-vie d'élimination terminale d'environ 36 à 42 heures. La DRSP était presque entièrement éliminée après dix jours et l'élimination fécale était légèrement supérieure à l'élimination urinaire. La DRSP a été largement métabolisée et seules des traces de DRSP sous forme inchangée ont été retrouvées dans l'urine et les fèces. Au moins 20 métabolites différents ont été retrouvés dans l'urine et les fèces. Environ 38 à 47 % des métabolites retrouvés dans l'urine et 17 à 20 % des métabolites retrouvés dans les fèces étaient des glycu- et des sulfoconjugués. L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont éliminés dans l'urine avec les glycu- et sulfoconjugués.

### **Populations et affections particulières**

#### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

ANGELIQ ne doit pas être utilisé chez les femmes âgées (> 65 ans), car aucune étude n'a montré qu'il était avantageux chez elles.

#### ***Enfants***

Aucune étude pharmacocinétique sur ANGELIQ n'a été menée chez les enfants. ANGELIQ n'est pas indiqué chez les enfants.

#### ***Sexe***

ANGELIQ n'est indiqué que chez les femmes.

#### ***Race***

Aucune étude n'a porté sur l'effet de la race sur la pharmacocinétique d'ANGELIQ.

#### ***Insuffisance hépatique***

ANGELIQ est contre-indiqué en présence d'anomalies fonctionnelles hépatiques ou d'hépatopathie évolutive (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'innocuité et la pharmacocinétique d'une dose unique de 3 mg de DRSP/1 mg d'E2 ont été évaluées chez dix femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée et dix femmes en bonne santé appariées selon l'âge, le poids et les antécédents de tabagisme. Il y a eu de petites modifications (non statistiquement significatives) du taux de potassium sérique, mais leur portée clinique ne peut être déterminée. La DRSP a été rapidement absorbée, les concentrations sériques maximums ayant été les mêmes dans les deux groupes de patientes. Cependant, l'exposition totale à la DRSP a été presque deux fois plus importante chez les patientes atteintes

d'insuffisance hépatique modérée que chez les femmes en bonne santé en raison de la prolongation de la demi-vie de la DRSP.

### ***Insuffisance rénale***

ANGELIQ est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'effet de l'insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique de la DRSP (3 mg par jour pendant 14 jours) et l'effet de la DRSP sur les taux de potassium sérique ont été étudiés chez des femmes (n = 28; âge : 30 à 65 ans) ayant une fonction rénale normale (11 patientes) ou une insuffisance rénale légère (10 patientes) ou modérée (7 patientes). Toutes les femmes avaient une alimentation pauvre en potassium. Pendant l'étude, sept femmes ont continué de prendre un médicament d'épargne potassique pour le traitement d'une maladie sous-jacente. Le 14<sup>e</sup> jour (état d'équilibre) du traitement par la DRSP, les concentrations sériques de DRSP chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ $Cl_{cr}$ ] de 50 à 80 mL/min) étaient comparables à celles observées chez les femmes dont la fonction rénale était normale ( $Cl_{cr} > 80$  mL/min). Les concentrations sériques de DRSP étaient en moyenne 37 % plus élevées chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à 50 mL/min) que chez celles dont la fonction rénale était normale. Le traitement par la DRSP a été bien toléré dans tous les groupes et n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur le taux de potassium sérique. Bien qu'on n'ait pas observé d'hyperkaliémie au cours de l'étude, chez cinq des sept femmes qui ont continué de prendre un médicament d'épargne potassique durant l'étude, les taux moyens de potassium sérique ont augmenté de jusqu'à 0,33 mEq/L (pour atteindre 4,67 mEq/L), ce qui est nettement à l'intérieur des valeurs normales.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. **Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.**

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés pelliculés ANGELIQ (1 mg de drospirénone et 1 mg de 17  $\beta$ -estradiol) sont ronds, biconvexes et rose foncé. Ils portent d'un côté l'inscription « DU » à l'intérieur d'un hexagone régulier. ANGELIQ est présenté dans une boîte qui contient une plaquette alvéolée de 28 comprimés.

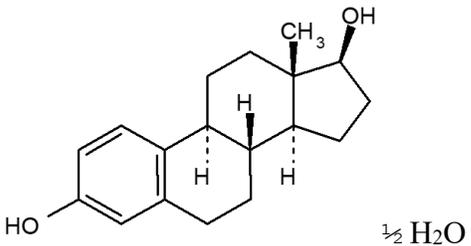
**Composition :** Le comprimé pelliculé contient 1,0 mg de drospirénone et 1,0 mg d'estradiol.  
Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, amidon modifié, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol 6000, pigment d'oxyde de fer, povidone 25 000, stéarate de magnésium et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

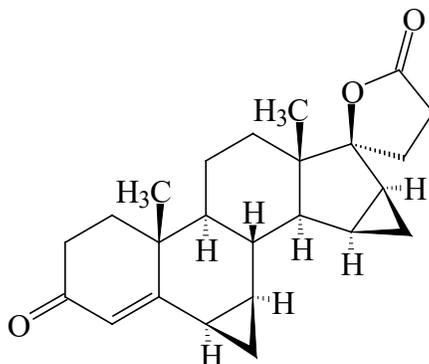
#### *17 $\beta$ -estradiol*

<b>Dénomination commune :</b>	estradiol hémihydraté, Ph.Eur.
<b>Nom chimique :</b>	estra-1,3,5(10)-triène-3,17 $\beta$ -diol, hydrate (2:1) (CAS 9 CI)
<b>Formule moléculaire :</b>	$C_{18}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
<b>Poids moléculaire :</b>	281,40
<b>Formule développée :</b>	

<b>Forme physique :</b>	Cristaux ou poudre cristalline blancs ou blanc cassé
<b>Point de fusion :</b>	173 à 180 °C
<b>Solubilité :</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et soluble dans l'acétone, le dioxane et d'autres solvants organiques.

## *Drospirénone*

<b>Dénomination commune :</b>	drospirénone
<b>Nom chimique :</b>	6 $\beta$ , 7 $\beta$ ; 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -diméthylène-3-oxo-17 $\alpha$ -prégn-4-ène-21, 17-carbolactone (UICPA)
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
<b>Poids moléculaire :</b>	366,50
<b>Formule développée :</b>	



<b>Forme physique :</b>	Poudre cristalline blanche ou blanc cassé
<b>Point de fusion :</b>	199 à 201 °C
<b>Solubilité :</b>	Franchement soluble dans le dichlorométhane; soluble dans l'acétone, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le diméthoxyéthane et le toluène; assez soluble dans l'alcool éthylique; presque insoluble dans l'eau, le n-hexane et l'éther isopropylique.

## ESSAIS CLINIQUES

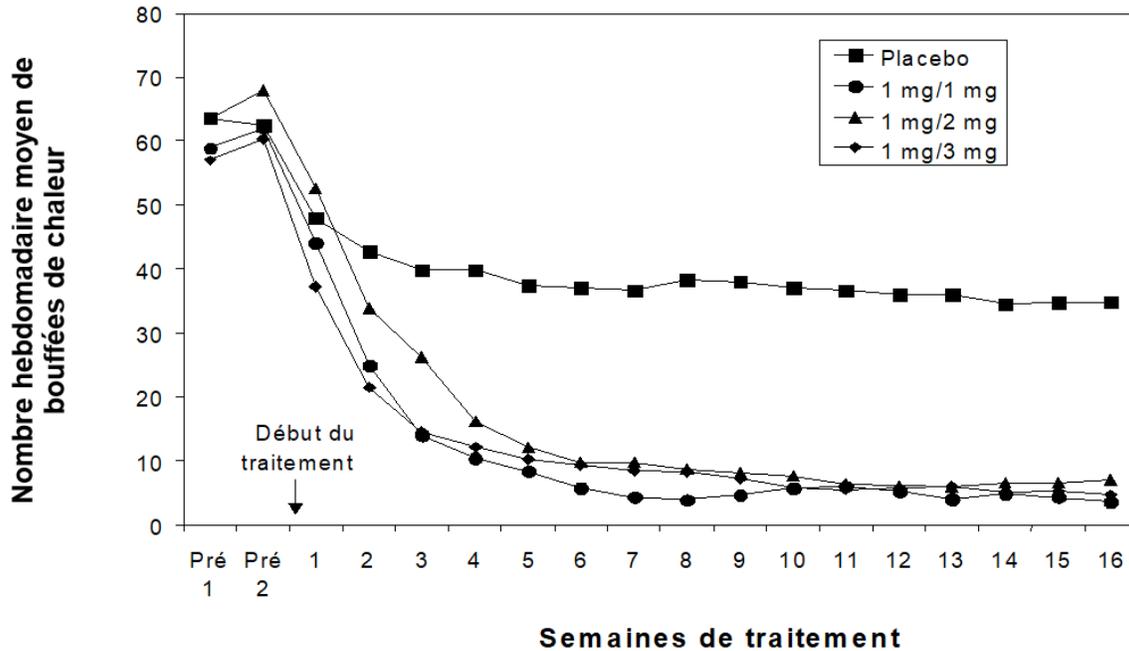
Dans la présente section, il est question de concentrations de l'association DRSP/E2 qui ne sont pas approuvées (soit autres que 1 mg de DRSP/1 mg d'E2).

### Effets sur les symptômes vasomoteurs

L'efficacité contre les symptômes climateriques a été établie en démontrant l'efficacité contre les bouffées de chaleur chez des femmes ménopausées qui avaient au moins cinq bouffées de chaleur modérées ou graves par jour avant le traitement. L'essai 96082 des phases II et III est un essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire ayant porté sur quatre traitements (placebo et association de 1 mg d'E2 à 1, 2 ou 3 mg de DRSP) et duré quatre mois. La fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur ont été déterminées au moyen des entrées faites par les patientes dans un journal. Le nombre moyen de bouffées de chaleur, qui était d'environ 60 par semaine au départ, a diminué de 45 % pendant la prise du placebo et de 90,

87 et 86 %, respectivement, pendant la prise de 1 mg d'E2 en association à 1, 2 ou 3 mg de DRSP. Les différences entre chacun des traitements d'association et le placebo étaient statistiquement significatives. L'effet thérapeutique était quasi maximum après cinq semaines de traitement (Figure 2). Comme les différentes doses de DRSP n'ont pas influé sur l'efficacité, on peut supposer que l'effet observé était entièrement attribuable à l'E2.

Figure 2 : Nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur par patiente (essai 96082)



Abréviation : mg = milligramme

Au cours de l'essai 97182, la gravité et l'intensité des bouffées de chaleur étaient des paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité. L'association de 1 mg d'E2 à 2 ou 3 mg de DRSP a été comparée à l'association de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (OCE) à 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) au cours d'un essai ouvert. Les participantes devaient être ménopausées, mais la présence de symptômes climatiques n'était pas un critère d'inclusion. La proportion des femmes ayant des bouffées de chaleur, qui était d'environ 70 % au départ, était de 30 % après quatre semaines et de moins de 10 % après douze semaines, puis a été d'environ 5 % jusqu'à la fin du traitement de deux ans. Il n'y a pas eu de différences pertinentes entre les trois traitements, ce qui indique que l'efficacité de 1 mg d'E2 est semblable à celle de 0,625 mg d'OCE.

Au cours de l'essai 96097, il y avait au départ une différence entre les groupes traités pour ce qui est du nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur modérées ou graves (écart de 14,6 à 31,8). Dans chaque groupe, il y a eu une réduction statistiquement significative par rapport au départ de la fréquence des bouffées de chaleur modérées ou graves à tous les moments à compter de la deuxième semaine. Le nombre hebdomadaire absolu de bouffées de chaleur modérées ou graves était inférieur à cinq après quatre semaines et à trois après huit semaines dans tous les groupes traités. Les différences entre les associations d'E2 et de DRSP et l'E2 seul n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans l'ensemble, ANGELIQ a rapidement réduit la gravité et l'intensité des bouffées de chaleur, l'effet maximal ayant été obtenu après seulement quelques semaines et ayant duré au moins deux ans. Comme la dose de DRSP n'a influé sur les résultats d'aucune des études, on peut supposer que l'efficacité du traitement sur les bouffées de chaleur est entièrement attribuable à l'E2.

### **Effets sur d'autres symptômes ménopausiques et sur les symptômes urogénitaux**

Selon les données descriptives des essais 96082, 97182 et 96097, les associations d'E2 et de DRSP ont également réduit la fréquence et l'intensité d'autres symptômes ménopausiques et urogénitaux. Au cours de l'essai 96082 de quatre mois sur le traitement des symptômes, les accès de transpiration et les troubles du sommeil ont été les symptômes sur lesquels les associations d'E2 et de DRSP ont eu le plus d'effet, leur incidence ayant diminué d'environ 60 à 70 % dans les groupes traités par rapport à 30 % dans le groupe placebo. L'incidence de la dépression, de la nervosité, de la sécheresse vaginale et de la nycturie a également diminué davantage dans les groupes traités que le groupe placebo. Pour ce qui est des symptômes urogénitaux, les données sont moins concluantes. Les associations d'E2 et de DRSP ont été plus efficaces que le placebo contre la sécheresse vaginale et la nycturie, mais il n'y a pas eu de différence claire entre les groupes traités et le groupe placebo pour ce qui est de la pollakiurie. Il n'y a pas eu de différence entre les associations contenant 1, 2 ou 3 mg de DRSP pour aucun des symptômes. Les données descriptives provenant de l'essai 97182, essai de deux ans visant à comparer la prise de 1 mg d'E2 en association à 2 ou 3 mg de DRSP à celle d'un comprimé contenant 0,625 mg d'OCE et 5 mg d'AMP, laissent entendre que les trois préparations étaient efficaces contre les accès de transpiration, les troubles du sommeil, l'humeur déprimée et la nervosité. L'incidence des symptômes urogénitaux (sécheresse vaginale, augmentation de la fréquence des mictions et nycturie) a aussi diminué, bien que moins que celle des symptômes du système nerveux central. Au cours de l'essai 96097, les symptômes urogénitaux ont été évalués pendant la prise de 1 mg d'E2, seul et en association à 0,5, 1, 2 ou 3 mg de DRSP. Les données témoignent d'une tendance à l'atténuation de la sécheresse vaginale, de la dyspareunie, des mictions fréquentes et de la nycturie dans tous les groupes traités, sauf dans celui qui recevait 1 mg d'E2 et 1 mg de DRSP.

### **Effets sur l'endomètre**

Au cours d'un essai clinique d'un an mené auprès de 1142 femmes ménopausées qui recevaient l'E2 seul ou en association à 0,5, 1, 2 ou 3 mg de DRSP, des biopsies de l'endomètre ont été effectuées chez 966 (84,6 %) des participantes pendant le traitement. Il y a eu une hyperplasie endométriale chez huit des femmes qui recevaient l'E2 seul et une hyperplasie simple sans atypie cytologique chez une femme qui recevait 1 mg d'E2 et 2 mg de DRSP. Le [Tableau 4](#) montre qu'aucun cas d'hyperplasie endométriale n'a été diagnostiqué dans le groupe traité par ANGELIQ.

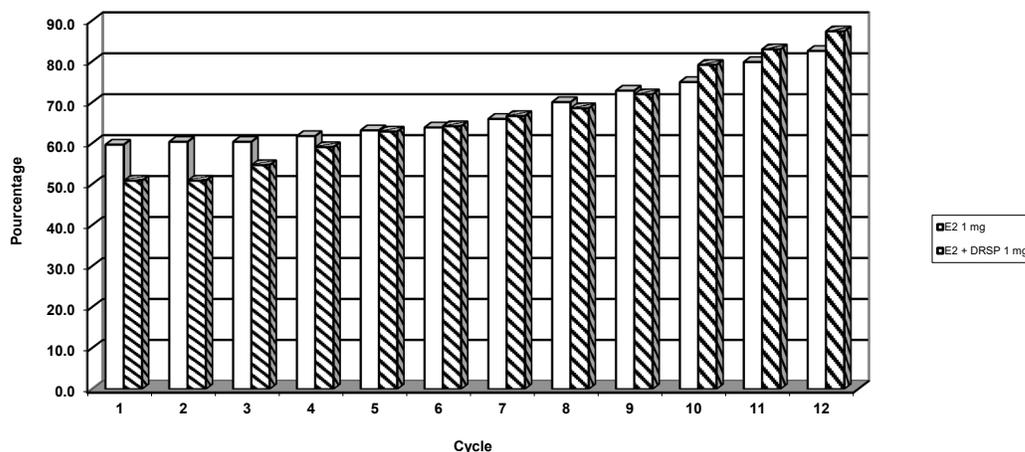
**Tableau 4 : Incidence de l'hyperplasie endométriale au cours d'un essai clinique de 1 an**

	1 mg d'E2		ANGELIQ (1 mg de DRSP et 1 mg d'E2)	
<b>N<sup>bre</sup> total de sujets</b>	226		231	
<b>N<sup>bre</sup> total de biopsies</b>	197	(87,2 %)	191	(82,7 %)
<b>Pas de tissu endométrial/prélèvement insuffisant pour le diagnostic</b>	13	(6,6 %)	19	(10,0 %)
<b>Endomètre normal</b>	141	(71,6 %)	169	(88,4 %)
<b>Endométrite ou autre état inflammatoire ou réactionnel</b>	0	(%)	0	(%)
<b>Prolifération désorganisée</b>	35	(17,8 %)	3	(1,6 %)
<b>Hyperplasie simple sans atypie</b>	4	(2,0 %)	0	(%)
<b>Hyperplasie complexe sans atypie</b>	3	(1,5 %)	0	(%)
<b>Hyperplasie complexe avec atypie cytologique</b>	1	(0,5 %)	0	(%)

Au bout de douze mois de traitement par l'association DRSP/E2, l'endomètre était atrophié/inactif chez entre 72 et 77 % des femmes. L'association DRSP/E2 s'oppose efficacement à l'hyperplasie endométriale que produisent les œstrogènes.

### Effets sur les épisodes de saignement

**Figure 3 : Proportion cumulative des sujets n'ayant présenté aucun saignement jusqu'à la fin du douzième cycle**



Abréviations : DRSP = drospirénone; E2 = éthinylestradiol, mg = milligramme

Durant les premiers mois de traitement, les hémorragies et microrragies sont très courantes, mais leur fréquence diminue avec le temps. Une analyse cumulative effectuée pendant une période de douze mois au cours d'un essai à double insu mené auprès de 1 142 femmes ménopausées a révélé que la proportion des femmes aménorrhéiques était passée de 50 % au premier cycle à plus de 60 % au sixième cycle; après un an, 87,4 % des sujets qui prenaient l'association E2-DRSP (1 mg/1 mg) n'avaient plus d'hémorragies.

## Effets sur les lipides

Au cours de l'essai à double insu mené auprès de 1 142 femmes ménopausées, un bilan lipidique a été effectué par un laboratoire spécialisé chez un sous-groupe de patientes de certains des centres participant à l'essai. Les résultats sont présentés au [Tableau 5](#).

**Tableau 5 : Changement moyen du bilan lipidique par rapport au départ (changement absolu – fin de l'étude)**

Paramètre (mg/dL)	1 mg d'E2	1 mg d'E2 et 1 mg de DRSP
	N = 22 <sup>a</sup>	N = 25
<b>Cholestérol total</b>	-1,4	-17,2
<b>Triglycérides</b>	6,1	-5,9
<b>Cholestérol des HDL</b>	8,0	3,0
<b>Cholestérol des LDL</b>	-7,8	-15,6

Abréviations : DRSP = drospirénone; E2 = estradiol; HDL = lipoprotéines de haute densité; LDL = lipoprotéines de basse densité  
a Une participante a été exclue du calcul parce que certaines des valeurs obtenues à la visite de sélection et à la fin de l'étude manquaient.

## Effets sur le taux de potassium sérique

Au cours d'un essai à double insu mené auprès de 1 142 femmes ménopausées pour évaluer l'innocuité pour l'endomètre de 1 mg d'E2 ou de l'association E2/DRSP, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes et aucune augmentation liée à la dose de l'incidence de l'hyperkaliémie (taux de potassium sérique > 5,5 mEq/L) chez les femmes recevant des doses de DRSP de jusqu'à 3 mg. Ces observations ne semblent pas avoir de portée clinique. Au cours de cette étude, 876 femmes ont suivi le traitement pendant une moyenne de 304 jours. Dans un sous-groupe de 569 patientes qui prenaient aussi un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le taux de potassium sérique a dépassé 5,5 mEq/L chez seulement neuf patientes et sans que cela cause d'effet indésirable.

Une analyse portant sur 1 253 patientes traitées par la DRSP a révélé que la clairance de la créatinine était d'entre 50 et 80 mL/min chez 220 patientes et d'entre 30 et 50 mL/min chez douze patientes. Le taux de potassium sérique n'a dépassé 5,5 mEq/L chez aucune patiente de ce groupe.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

La drospirénone exerce une puissante activité progestative dans divers modèles animaux. Des rates gravides ovariectomisées recevant par voie sous-cutanée 3 mg/jour de drospirénone en association à 0,1 µg/jour d'éthinylestradiol ont été comparables à des rates témoins non ovariectomisées du point de vue du maintien de la gestation. La drospirénone a inhibé efficacement l'ovulation chez des souris et des rates, la moitié de l'effet maximal ayant été observée après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose d'environ 0,1 mg/jour aux souris et d'environ 1 mg/jour aux rates et après l'administration par voie orale d'une dose de 1 mg/jour aux rates. Après l'administration de drospirénone par voie sous-cutanée, une transformation marquée de l'endomètre a été décelée chez de jeunes lapines castrées, la dose seuil ayant été de 100 à 300 µg/jour. *In vitro*, la drospirénone a eu une forte affinité de liaison

pour le récepteur de la progestérone et cette affinité n'a pas été modifiée par la présence d'éthinylestradiol.

Outre son activité progestative, la drospirénone exerce une activité antiandrogénique. Administrée par voie orale ou sous-cutanée, la drospirénone (0,3 à 10 mg/jour pendant sept jours) a produit une inhibition liée à la dose de l'augmentation du volume des vésicules séminales et de la prostate déclenchée par la testostérone chez des rats castrés recevant de la testostérone. Cette activité ne semble pas, chez le rat, être d'origine centrale, puisqu'il y a une baisse du poids relatif des organes sexuels annexes chez le mâle en l'absence de modifications significatives du poids des testicules ou des taux d'hormone lutéinisante dans le sérum. L'administration de drospirénone (10 mg/jour) par voie orale ou sous-cutanée à des rates pendant le dernier tiers de la gestation a entraîné une féminisation des fœtus mâles, caractérisée par un raccourcissement important de la distance ano-génitale et de l'urètre.

Après l'administration par voie orale ou sous-cutanée d'une dose unique de drospirénone à des rats surrénalectomisés recevant de l'aldostérone, on a observé une activité antiminéralocorticoïde importante caractérisée par une augmentation de l'excrétion de sodium et du rapport  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  urinaire. La drospirénone a été de cinq à dix fois plus puissante que la spironolactone et son activité antialdostérone n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'éthinylestradiol. L'administration de drospirénone (10 mg/jour) pendant 21 jours à des rates ovariectomisées a stimulé le rapport d'excrétion  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  urinaire pendant toute la période de traitement, tandis que la spironolactone (10 mg/jour) a perdu son efficacité après la phase initiale de traitement en raison de la contre-régulation. La drospirénone a aussi exercé une importante activité antiminéralocorticoïde *in vitro*, inhibant le transport électrogénique de sodium stimulé par l'aldostérone dix fois plus efficacement que la spironolactone et la progestérone. *In vitro*, la drospirénone a une forte affinité de liaison pour le récepteur des minéralocorticoïdes.

La drospirénone n'a pas d'activité androgénique, ce qui a été démontré *in vitro* par l'absence de stimulation de la transcription génique gouvernée par les récepteurs androgéniques. *In vivo*, la drospirénone (10 mg/jour) administrée à des rats mâles castrés n'a pas stimulé la croissance des organes sexuels annexes davantage que la castration. La même dose n'a pas eu d'effet virilisant sur le processus de différenciation sexuelle des fœtus de rates.

La drospirénone n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde ni antiglucocorticoïde, comme en témoigne l'absence d'effet sur la kératinisation de l'épithélium vaginal chez les rates, sur les modifications du poids des glandes surrénales chez les rats et sur la régression du thymus chez des rats surrénalectomisés recevant des glucocorticoïdes, respectivement

La drospirénone n'a pas eu d'effet sur les organes à musculature lisse (iléon, trachée, utérus) *in vivo* (lapins) ou *in vitro* (cobayes). Chez des souris femelles, l'administration par voie orale de doses de drospirénone de jusqu'à 100 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fonction du système nerveux central.

### **Pharmacocinétique**

La caractérisation pharmacocinétique a permis de démontrer la biodisponibilité orale de la drospirénone chez les animaux de laboratoire utilisés pour les études de toxicologie. La similitude qualitative du profil des métabolites du médicament dans le plasma chez les animaux utilisés et chez l'humain confirme que les espèces choisies pour les tests étaient convenables. Cependant, comme la drospirénone est éliminée beaucoup plus rapidement chez les animaux, en

particulier chez les rongeurs, il a fallu administrer de fortes doses par voie orale pour obtenir chez eux une exposition systémique à la molécule mère comparable, voire supérieure, à l'exposition systémique chez l'humain selon les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques. Les études toxicocinétiques ont quand même montré que les fortes doses ( $\geq 10$  mg/kg/jour) administrées au cours des études de toxicologie, qui étaient beaucoup plus élevées que la dose administrée par voie orale chez l'humain ( $\geq 170$  fois plus élevées), ont aussi produit une exposition systémique beaucoup plus élevée que chez l'humain (environ 3 fois plus élevée chez la souris, environ 10 fois plus élevée chez le rat et plus de 20 fois plus élevée chez le singe). Il n'aurait pas convenu d'utiliser des doses encore plus fortes, car les effets toxiques observés avec des doses excessives de composés comme les stéroïdes contraceptifs ne permettent en général pas d'obtenir de renseignements utiles pour ce qui est de l'évaluation des risques chez l'humain.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Le [Tableau 6](#) présente les doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) de drospirénone selon des études de toxicité aiguë.

**Tableau 6 : DL<sub>50</sub> de drospirénone**

Espèce	Doses administrées (mg/kg/jour)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	0, 250, 500, 1250, 2500	intra-gastrique	500 à 2500
	0, 250, 500, 1250, 2500	intra-péritonéale	250 à 500
Rat	0, 250, 500, 1250, 2000	intra-gastrique	500 à 1250
	0, 100, 250, 500, 1250, 2000	intra-péritonéale	100 à 250
Chien	0, 250	orale (capsules)	> 250
	0, 0,165	intraveineuse	> 0,165

Les principaux signes cliniques observés chez la souris et le rat ont été semblables au cours de toutes les études et comprenaient apathie, troubles de la démarche et de la posture et, aux doses plus élevées, secousses musculaires, spasmes et/ou perte de conscience. La mort survenait en général dans les trois à quatre jours suivant l'administration.

L'administration de fortes doses uniques de drospirénone à des chiennes beagles a en général été bien tolérée, les effets liés au composé ayant été limités à des vomissements, à des changements passagers de la consommation de nourriture/d'eau et à de légères modifications de la biochimie sérique et des paramètres de la coagulation. Aucun des animaux n'est mort.

### Toxicité chronique

La toxicité chronique de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol et à l'estradiol, a été évaluée après l'administration quotidienne par voie intra-gastrique.

Les manifestations liées aux composés ont en général été limitées aux effets pharmacologiques et aux effets pharmacologiques exagérés prévus après l'administration d'un progestatif ou d'une association œstroprogestative. Il n'y a pas eu d'effets toxiques sur les organes.

Les modifications observées après l'administration de drospirénone seule comprenaient les suivantes :

- modifications du métabolisme des lipides, des glucides et des protéines (rat :  $\geq 1$  mg/kg/jour)
- augmentation de la prise de poids et de la consommation de nourriture (rat :  $\geq 3$  mg/kg/jour)
- réduction du poids du foie accompagnée d'une baisse de la teneur du foie en glycogène (singe :  $\geq 2$  mg/kg/jour)
- augmentation du poids du foie accompagnée d'une augmentation de la teneur du foie en ADN et en protéines (rat :  $\geq 50$  mg/kg/jour)
- modifications de l'excrétion d'électrolytes (rat :  $\geq 10$  mg/kg/jour; singe : 10 mg/kg/jour)
- réduction du poids des ovaires (souris : 30 mg/kg/jour)
- réduction (souris : 30 mg/kg/jour) ou légère augmentation (singe : 10 mg/kg/jour) du poids des glandes surrénales
- modifications microscopiques des glandes endocrines cibles (souris :  $\geq 3$  mg/kg/jour; rat :  $\geq 3$  mg/kg/jour; singe :  $\geq 0,2$  mg/kg/jour).

On a observé une gamme d'effets œstrogéniques, progestatifs et antiminéralocorticoïdes liés aux composés après l'administration de l'association œstroprogestative à des souris femelles, des rates et des guenons. On a en outre observé une inhibition de certains effets œstrogéniques (réduction du poids et de la consommation de nourriture [rat], modifications hématologiques [rat, singe] et augmentation du poids de l'utérus [souris]) et progestatifs (augmentation du poids et de la consommation de nourriture [rat]).

Des effets synergiques ont été observés chez la souris et le rat, dont atrophie des glandes interstitielles des ovaires et diminution de la masse du corps jaune et du nombre de cycles sexuels chez la souris et diminution du poids des ovaires et augmentation de l'activité de la N-déméthylase hépatique chez le rat. L'administration de l'association œstroprogestative à des rates et à des macaques irus a éliminé certains des effets associés à l'administration d'une seule des substances (modifications de la teneur en enzymes hépatiques du cytochrome P<sub>450</sub>). Il y a eu un seul cas de toxicité manifeste, soit mort possiblement attribuable à la substance d'un macaque irus qui avait reçu l'association œstroprogestative (3 mg/kg de drospirénone + 0,03 mg/kg d'éthinylestradiol) pendant 11 semaines.

La surveillance toxicocinétique a révélé que selon les valeurs de l'ASC<sub>(0-24 h)</sub>, les doses les plus fortes administrées chez la souris (30 mg/kg/jour), le rat (15 mg/kg/jour) et le singe (10 mg/kg/jour) n'ayant pas entraîné d'effets toxiques manifestes avaient produit une exposition systémique environ 10,6 fois (souris), plus de 12 fois (rat) et environ 22 fois (singe) plus élevée que celle produite par la dose thérapeutique chez l'humain.

### **Pouvoir carcinogène**

Le pouvoir carcinogène de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évalué chez des souris femelles et des rates après l'administration quotidienne par voie intragastrique.

Aucun signe d'action carcinogène n'a été observé chez la souris ni le rat après deux ans d'administration de la drospirénone seule. La mortalité a augmenté chez le rat à la plus forte dose de drospirénone. Cette réduction de la longévité du rat a été attribuée à une prise de poids consécutive à une augmentation de la consommation de nourriture. L'étude chez la souris n'a pas mis en évidence d'effets sur la survie après le traitement par la drospirénone.

Les effets tumorigènes de l'association médicamenteuse chez la souris ont été une augmentation, par rapport aux animaux témoins, de l'incidence des adénomes hypophysaires à toutes les doses, de l'incidence globale des tumeurs mammaires aux doses moyenne et faible et de l'incidence des adénocarcinomes utérins aux doses moyenne et élevée. Dans les groupes recevant l'éthinylestradiol seul, on a observé le même type de tumeurs (mais leur incidence était plus élevée, surtout dans le cas des tumeurs de l'hypophyse). Comme la drospirénone seule n'a pas eu d'effet tumorigène, le pouvoir tumorigène de l'association a été attribué à l'éthinylestradiol.

L'administration de l'association médicamenteuse à des rates a augmenté l'incidence des adénomes hépatiques à la plus forte dose et le nombre total de tumeurs du foie aux doses moyenne et élevée. Un effet tumorigène semblable sur le foie a été observé dans les groupes recevant de l'éthinylestradiol seul. Cet effet sur le foie a donc pu être attribué à l'activité de l'éthinylestradiol.

Chez les animaux recevant la plus faible dose de l'association œstroprogestative, il a semblé y avoir, par rapport au groupe témoin, une hausse de l'incidence des adénomes de l'endomètre accompagnée d'une baisse de l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre. Dans les groupes qui recevaient une dose moyenne ou une dose élevée de l'association œstroprogestative, il n'y a eu aucun cas d'adénome ni d'adénocarcinome de l'endomètre, c'est-à-dire que l'incidence des tumeurs utérines a été inférieure à celle observée chez les animaux témoins. Administré seul à une dose moyenne ou élevée, l'éthinylestradiol a produit une franche augmentation de l'incidence de ces tumeurs utérines. Ainsi, la présence de drospirénone dans l'association médicamenteuse a semblé supprimer l'effet œstrogénique néfaste sur l'utérus. Le traitement par la plus forte dose d'éthinylestradiol a augmenté l'incidence des adénocarcinomes des glandes mammaires. Cet effet a lui aussi été complètement neutralisé par la drospirénone dans le groupe recevant l'association médicamenteuse.

L'évaluation des concentrations plasmatiques des médicaments après l'administration concomitante a révélé que l'exposition à la drospirénone chez la souris, déterminée selon l'ASC<sub>(0-24 h)</sub>, était d'environ 0,1, 0,5 et 3 fois l'exposition chez l'être humain avec la faible dose, la dose moyenne et la dose élevée, respectivement. Chez le rat, l'exposition était d'environ 0,5, 3,5 et 10 à 12 fois l'exposition à l'état d'équilibre chez l'être humain avec la faible dose, la dose moyenne et la dose élevée, respectivement.

### **Pouvoir mutagène**

La drospirénone n'a pas eu d'effets mutagènes *in vitro* dans des cellules bactériennes (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*) ou de mammifères (lymphocytes humains, cellules de hamster chinois), tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique extrinsèque. La drospirénone n'a pas augmenté la quantité d'érythrocytes micronucléés *in vivo* après l'administration intragastrique d'une seule dose de 1 000 mg/kg à des souris.

À une concentration de 10 à 60 µg/mL, la drospirénone a augmenté de façon proportionnelle à la dose la synthèse imprévue d'ADN dans des hépatocytes primaires de rates *in vitro*.

L'administration de 10 mg/kg/jour de drospirénone par voie intragastrique pendant 14 jours consécutifs a produit deux formes d'adduits à l'ADN dans le foie des rats et des rates. De faibles concentrations de trois adduits à l'ADN liés au composé ont également été observées dans le foie de souris femelles ayant reçu 10 mg/kg/jour de drospirénone, seule ou en association à 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, au cours de l'étude sur le pouvoir carcinogène. Contrairement aux résultats obtenus chez les rongeurs, ceux d'une étude *in vitro* au cours de laquelle on a évalué 5 µg/mL de drospirénone dans des coupes de foie humain n'ont pas indiqué que la drospirénone entraînait la formation d'adduits à l'ADN dans les tissus humains. Comme on n'a pas observé de tumeurs hépatiques liées à la drospirénone chez la souris et le rat, cette interaction avec l'ADN dans le foie de rongeurs est d'une pertinence biologique douteuse pour l'évaluation des risques chez l'être humain.

### **Reproduction et tératologie**

La toxicité pour la reproduction de la drospirénone, administrée seule et en association à l'éthinylestradiol, a été évaluée chez le rat, le lapin et le singe après l'administration par voie intragastrique.

Comme on pouvait s'y attendre compte tenu de l'activité pharmacologique d'une association œstroprogestative, on a observé des perturbations du cycle œstral et une altération passagère de la fertilité chez des rates qui avaient reçu pendant six semaines avant l'accouplement 5 mg/kg/jour de drospirénone et 0,05 mg/kg/jour d'éthinylestradiol ou plus. Les pertes pré- et post-implantation ont augmenté significativement quand 10 mg/kg/jour de drospirénone et 0,1 mg/kg/jour d'éthinylestradiol avaient été administrés à des rates pendant la phase de pré-implantation.

Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité après l'administration par voie intragastrique de drospirénone, seule ou en association à l'éthinylestradiol, à des rates, à des lapines ou à des guenons avant l'accouplement ou pendant la gestation. Une toxicité maternelle liée aux composés, caractérisée par une réduction du gain de poids (rates) et par des vomissements occasionnels (guenons), a été observée. Chez des lapines gravides, de fortes doses de drospirénone (100 mg/kg/jour) ont produit une augmentation de l'incidence des avortements et chez des guenons, il y a eu une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des avortements avec toutes les doses de drospirénone. Chez des rates et des lapines recevant respectivement 15 et 100 mg/kg/jour de drospirénone, on a observé une embryotoxicité et de légers retards du développement fœtal (p. ex. retard de l'ossification des pieds, des sternèbres et des vertèbres; ossification incomplète du crâne; légère augmentation des anomalies viscérales).

Une virilisation des fœtus femelles (attribuée à l'éthinylestradiol) et une féminisation des fœtus mâles (attribuée à la drospirénone) ont été observées par suite de l'administration de l'association œstroprogestative à des rates gravides du 14<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de la gestation, à partir de doses de 5 + 0,05 mg/kg et de 15 + 0,15 mg/kg, respectivement. En appliquant à des rates gravides les estimations de l'exposition de rates non gravides, on constate que l'administration de 15 mg/kg/jour de drospirénone produirait des concentrations plasmatiques au moins dix fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre chez l'être humain après la prise d'ANGELIQ.

L'administration de l'association médicamenteuse à des rates du 15<sup>e</sup> jour de la gestation au 3<sup>e</sup> jour du postpartum a prolongé ou empêché la parturition ou produit une parturition incomplète. Au cours de l'étude sur la toxicité péri- et postnatale chez le rat, le traitement du 15<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation et du 1<sup>er</sup> au 22<sup>e</sup> jour du postpartum a produit un retard proportionnel à la dose du développement postnatal (poids et paramètres physiques et fonctionnels) et une augmentation proportionnelle à la dose de la mortalité des descendants F<sub>1</sub>, ce qui a été attribué aux effets négatifs de la drospirénone et/ou de l'éthinylestradiol sur la lactogénèse et la sécrétion lactée.

Une réduction de la performance de reproduction des descendants F<sub>1</sub> a été observée avec l'association de 45 mg/kg/jour de drospirénone à 0,45 mg/kg/jour d'éthinylestradiol, ce qui a été attribué à une altération du développement des organes sexuels chez les descendants mâles causée par l'activité antiandrogénique de la drospirénone.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(14):1701-12.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama* 2003;289(24):3243-53.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama* 2002;288(1):49-57.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280(7):605-13.
6. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004;291(24):2947-58.
7. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289(20):2651-62.
8. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005;12(6):716-27.
9. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
10. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.
11. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996;54(4):243-51.
12. Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antiminerlocorticoid activity. *Arzneimittelforschung* 1985;35(2):459-71.

13. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzscheier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:311-35.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
15. Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):837-42.
16. Paterson ME, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JW. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1980;280(6217):822-4.
17. Pollock K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Mobus V. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen--characterization of binding to different receptor proteins. *Contraception* 1992;46(6):561-74.
18. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004;7(2):189-96.
19. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004;7(1):103-11.
20. Whitehead MI, King RJ, McQueen J, Campbell S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. *J R Soc Med* 1979;72(5):322-7.
21. Report No. AU18: An open-label, randomized, multicenter study to investigate safety and efficacy of 2 continuously combined estradiol/drospirenone preparations compared to Premique/Premelle when used for hormone replacement therapy over 2 years in postmenopausal women. Data on file.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

#### Pr ANGELIQ®

comprimés de drospirénone et de 17  $\beta$ -estradiol

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ANGELIQ et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur ANGELIQ. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament

ANGELIQ est approuvé chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact :

- pour atténuer et soulager les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes)
- pour traiter la sécheresse, les démangeaisons et les sensations de brûlure modérées ou graves du vagin et de la vulve qui sont associées à la ménopause.

ANGELIQ ne doit être pris que sous la surveillance d'un médecin. Vous devez consulter régulièrement votre médecin (au moins une fois par année) pour qu'il puisse cerner les effets secondaires qui y sont associés. La première consultation de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement. Au cours des consultations, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et faire un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devrez subir une mammographie avant de commencer le traitement et à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Il se peut que le médecin recommande certains tests sanguins. Si vous avez des saignements vaginaux inattendus ou inexplicables, votre médecin devra en déterminer la cause.

Vous devez avoir une bonne discussion avec votre médecin sur les risques et les avantages de l'hormonothérapie substitutive.

Vous devez confirmer régulièrement avec votre médecin que vous avez toujours besoin de prendre ANGELIQ pour soulager vos symptômes.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), vous ne pouvez pas présenter d'hyperplasie endométriale et il n'est pas nécessaire que vous receviez un progestatif. Par conséquent, ANGELIQ **ne convient pas** aux femmes qui ont subi une hystérectomie.

##### Effet du médicament

Les œstrogènes sont des hormones produites par les ovaires. Normalement, les ovaires cessent de produire des œstrogènes quand la femme a entre 45 et 55 ans. C'est la chute des taux d'œstrogènes qui cause la ménopause (arrêt des règles). Parfois, on procède à l'ablation chirurgicale des deux ovaires avant la ménopause naturelle. Il s'ensuit une chute soudaine des taux d'œstrogènes qui cause une ménopause chirurgicale.

Quand les taux d'œstrogènes commencent à baisser, des symptômes très inconfortables surviennent chez certaines femmes, tels que sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou poussées intenses et soudaines de chaleur et de transpiration (bouffées de chaleur). Quand ces symptômes sont légers, la femme n'a pas besoin d'œstrogènes. Chez certaines femmes, ces symptômes sont plus graves. Vous devez confirmer régulièrement avec votre médecin que vous avez toujours besoin de prendre ANGELIQ.

L'estradiol que contient ANGELIQ soulage les symptômes ménopausiques et, comme les œstrogènes produits par l'organisme, peut stimuler la croissance de la muqueuse de l'utérus, l'endomètre. Pendant et après la ménopause, chez les femmes dont l'utérus est intact, la stimulation de la croissance de l'endomètre peut causer des saignements irréguliers et évoluer dans certains cas vers un trouble appelé hyperplasie endométriale (épaississement de la muqueuse de l'utérus). L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Le risque d'hyperplasie endométriale baisse quand un progestatif est associé à l'œstrogénothérapie substitutive.

##### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous **ne devez pas** utiliser ANGELIQ si :

- vous présentez une maladie du foie évolutive
- vous avez des antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus)
- vous présentez ou avez déjà présenté une tumeur du foie
- vous présentez une maladie rénale grave
- vous souffrez d'hypertriglycémie (taux très élevé d'acides gras dans le sang)
- vous souffrez d'hyperplasie endométriale (épaississement de la muqueuse de l'utérus)
- vous avez déjà présenté des saignements génitaux de cause inconnue ou anormaux
- vous avez des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
- vous souffrez de migraines

- vous avez des antécédents personnels de caillots de sang ou de thrombophlébite (inflammation des veines) évolutive
- vous êtes à risque élevé de présenter un caillot de sang, notamment si vous êtes née avec certains troubles de la coagulation sanguine;
- vous avez déjà présenté une perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être (Comme la grossesse est possible au début de la ménopause, quand vous avez encore des règles spontanées, vous devez parler à votre médecin de l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale pendant cette période. Si vous prenez des œstrogènes pendant la grossesse, il y a un faible risque que votre bébé présente des malformations congénitales.)
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou inhabituelle à des œstrogènes ou progestatifs ou à tout composant d'ANGELIQ
- vous présentez une maladie des glandes surrénales.

#### Ingrédients médicinaux

Drospirénone et 17  $\beta$ -estradiol

#### Ingrédients non médicinaux

Amidon de maïs, amidon modifié, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol, pigment d'oxyde de fer, povidone, stéarate de magnésium et talc.

#### Présentation

ANGELIQ (drospirénone et 17  $\beta$ -estradiol) est offert selon un schéma posologique de 28 jours. La plaquette alvéolée contient 28 comprimés pelliculés rose foncé. Un comprimé contient 1 mg de drospirénone et 1 mg de 17  $\beta$ -estradiol.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) est une importante étude clinique qui a comparé, du point de vue des avantages et des risques, le traitement par voie orale par un *œstroprogestatif* (œstrogènes et progestatifs) et l'*œstrogénothérapie* (œstrogènes seuls) par voie orale à un placebo (comprimé qui ne contient pas d'ingrédient actif) chez des femmes ménopausées.

L'essai WHI a montré que, chez les femmes ménopausées prenant un *œstroprogestatif* par voie orale, le risque d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) était plus élevé.

L'essai WHI a montré que chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) et qui recevaient une *œstrogénothérapie* par voie orale, le risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde était plus élevé.

Vous devez donc envisager sérieusement les facteurs ci-dessous.

- La prise d'un œstroprogestatif accroît le risque de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- L'œstrogénothérapie accroît le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits pour la prévention des maladies cardiovasculaires ou des accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace et le moins longtemps possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

### Cancer du sein

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées qui prenaient un *œstroprogestatif* que chez celles qui prenaient un placebo. Ils ont aussi montré qu'il n'y avait pas de différence quant au risque de cancer du sein entre les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui recevaient une *œstrogénothérapie* et celles qui prenaient un placebo.

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, ne conviennent pas aux femmes qui ont déjà présenté un cancer du sein. De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà présenté des bosses dans les seins et celles qui ont déjà subi une biopsie mammaire ou une mammographie (radiographie des seins) ayant révélé des anomalies doivent consulter leur médecin avant d'amorcer l'hormonothérapie substitutive.

Les femmes doivent subir une mammographie avant d'amorcer l'hormonothérapie substitutive et à intervalles réguliers par la suite, à la discrétion du médecin.

Des examens réguliers des seins par un médecin et des auto-examens réguliers des seins sont recommandés chez toutes les femmes. Passez en revue votre technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

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

Dans certaines études, les traitements par des *œstrogènes seuls* et par une *association œstroprogestative* pendant 5 ans et plus ont été associés à un risque accru de cancer de l'ovaire.

### ***Épaississement de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus***

Chez la femme ménopausée qui n'a pas subi d'hystérectomie et qui reçoit une *œstrogénothérapie*, le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus) est plus grand, ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). C'est pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre qu'un progestatif est associé à l'œstrogène.

Demandez à votre médecin quels sont les facteurs de risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre. Si vous présentez des saignements vaginaux inattendus ou inhabituels, dites-le à votre médecin.

Si vous avez subi une hystérectomie, vous n'êtes pas exposée à l'hyperplasie endométriale ni au cancer de l'endomètre. Les femmes qui ont subi une hystérectomie n'ont donc en général pas besoin de recevoir un traitement par un progestatif.

### ***Maladie du cœur et accident vasculaire cérébral***

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral et de coronaropathie chez les femmes ménopausées qui prenaient un *œstroprogestatif* que chez celles qui prenaient un placebo.

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et recevaient une *œstrogénothérapie* que chez celles qui prenaient un placebo, mais qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est du risque de coronaropathie.

### ***Anomalies de la coagulation***

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de caillots de sang dans les poumons et les grosses

veines chez les femmes ménopausées qui prenaient un *œstroprogestatif* que chez celles qui prenaient un placebo.

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de caillots de sang dans les grosses veines chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et recevaient une *œstrogénothérapie* que chez celles qui prenaient un placebo, mais qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est du risque de caillots de sang dans les poumons.

Le risque de caillots de sang augmente aussi avec l'âge et est plus élevé si vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté des caillots de sang, ou si vous fumez ou présentez un surpoids important. Le risque de caillots de sang est aussi temporairement accru par une immobilisation prolongée ou après une chirurgie lourde. Demandez à votre médecin quels sont les facteurs de risque de caillots de sang, car les caillots sanguins peuvent menacer votre vie ou causer une invalidité grave.

### ***Maladie de la vésicule biliaire***

Les femmes ménopausées qui reçoivent des œstrogènes sont plus susceptibles de présenter une maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie.

### ***Démence***

L'essai WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), sous-étude de l'essai WHI, a montré que le risque de démence (perte de mémoire et affaiblissement des facultés intellectuelles) était plus grand chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui prenaient un *œstroprogestatif* par voie orale que chez celles qui prenaient un placebo.

L'essai WHIMS a montré qu'il n'y avait pas de différence pour ce qui est du risque de démence entre les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient subi une hystérectomie et qui recevaient une *œstrogénothérapie* et celles qui prenaient un placebo.

Certains troubles médicaux peuvent être aggravés par les œstrogènes ou les progestatifs. Ces hormones ne doivent donc pas être utilisées ou doivent être utilisées avec prudence en présence de ces troubles.

Adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien AVANT de prendre ANGELIQ si :

- vous prenez d'autres médicaments, d'ordonnance ou en vente libre (y compris des produits à base d'herbes médicinales comme le millepertuis commun), car certains médicaments peuvent modifier les effets d'ANGELIQ et ANGELIQ peut modifier les effets d'autres médicaments
- vous recevez un traitement de longue durée contre une maladie chronique qui prévoit la prise quotidienne d'un des médicaments suivants :
  - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris à long terme contre l'arthrite ou d'autres problèmes (p. ex. ibuprofène et naproxène)
  - diurétiques d'épargne potassique (spironolactone et autres)
  - suppléments de potassium
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II contre l'hypertension (p. ex. captopril, énalapril, lisinopril, losartan, valsartan et irbésartan)
  - héparine
- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à d'autres substances
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de bosses dans les seins) et/ou de biopsie mammaire, ou des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous avez des antécédents de saignements vaginaux inhabituels ou de cause inconnue
- vous avez des antécédents d'hyperplasie endométriale (épaississement de la muqueuse de l'utérus)
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose
- vous avez déjà présenté une maladie du foie, un ictère (coloration jaune des yeux et/ou de la peau) ou des démangeaisons pendant l'œstrogénothérapie ou la grossesse
- vous consommez de l'alcool
- vous avez des antécédents de migraine
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang ou des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'accident vasculaire cérébral
- vous devez subir une chirurgie ou garder le lit pendant longtemps
- vous avez des antécédents de maladie des reins, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions)
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris de troubles métaboliques ou de cancers qui peuvent influencer sur les concentrations de calcium et de phosphore dans le sang)
- vous souffrez de diabète
- vous souffrez de porphyrie (maladie des pigments du sang)
- vous présentez des taux élevés de prolactine ou un prolactinome;
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- vous fumez
- vous avez des antécédents de dépression
- vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou avez déjà présenté une enflure de parties du corps comme les mains, les pieds, le visage, les lèvres, les yeux, la langue, la gorge (blocage des voies respiratoires) ou le tube digestif
- vous êtes atteinte de surdité héréditaire (otosclérose)
- vous avez reçu un diagnostic de lupus

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Les substances qui peuvent avoir une interaction avec ANGELIQ sont notamment les suivantes :**

- anticoagulants et antidiabétiques
- médicaments utilisés pour le traitement de certaines maladies du cœur ou de l'hypertension (p. ex. diltiazem, vérapamil)
- médicaments utilisés pour le traitement des infections causées par le VIH ou le virus de l'hépatite C (p.ex. nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, bocéprévir, télaprévir, névirapine)
- barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone, primidone, phénytoïne, oxcarbazépine, topiramate, felbamate ou rifampicine
- antibiotiques (p. ex.  rythromycine, clarithromycine, pénicilline, tétracycline)
- antifongiques (p. ex. griséofulvine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole)
- antiviraux (ritonavir).

L'alcool, le jus de pamplemousse et le millepertuis commun peuvent aussi avoir une interaction avec ANGELIQ.

Si vous prenez d'autres médicaments, dont des médicaments d'ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes médicinales, vous devez en informer votre médecin ou le pharmacien.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle

ANGELIQ est très simple à prendre : un comprimé, une fois par jour, tous les jours. Vous pouvez prendre ANGELIQ à n'importe quelle heure du jour, avec des aliments ou non. Cependant, il est habituellement plus facile de toujours prendre ANGELIQ à la même heure.

Il ne faut pas prendre les œstrogènes plus longtemps que nécessaire. Vous devez confirmer régulièrement avec votre médecin que vous avez toujours besoin de prendre ANGELIQ.

### Surdosage

Symptômes : Avec les produits contenant des œstrogènes ou des progestatifs, le surdosage peut causer nausées, gêne mammaire, rétention aqueuse, ballonnement, saignements vaginaux, humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme (développement exagéré du système pileux).

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous apercevez de votre oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si votre oubli remonte à plus de 24 heures, laissez le comprimé dans la plaquette et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux comprimés en même temps pour compenser votre oubli. Si vous oubliez de prendre le comprimé plusieurs jours de suite, il se peut que vous ayez de légers saignements vaginaux.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Pendant le traitement, il se peut que vous ayez des saignements vaginaux à des moments inattendus (saignements intermenstruels et légères pertes de sang). Normalement, ces symptômes s'atténuent avec le temps. S'ils ne s'atténuent pas, consultez votre médecin. Environ une femme sur cinq qui prend ANGELIQ a des douleurs dans les seins.

Des femmes traitées par ANGELIQ ont signalé les effets secondaires ci-dessous, qui sont présentés selon leur fréquence.

### Effets fréquents (peuvent survenir chez jusqu'à une utilisatrice sur dix)

- Douleur abdominale ou ballonnement abdominal, ou douleur dans les doigts ou les orteils
- Envie de vomir (nausées), ou fatigue ou faiblesse inhabituelle
- Maux de tête, sautes d'humeur, bouffées de chaleur, nervosité
- Augmentation du volume des seins ou seins grumeleux
- Augmentation du volume des fibromes utérins
- Croissance de cellules sur le col de l'utérus
- Écoulement vaginal
- Saignements intermenstruels
- Dépression

### Effets peu fréquents (peuvent survenir chez jusqu'à une utilisatrice sur cent)

- Douleur dorsale, pelvienne, thoracique ou articulaire
- Migraine, hypertension, battements de cœur rapides ou irréguliers (palpitations), varices, caillots de sang dans les veines, inflammation des veines (habituellement dans les jambes), dilatation des vaisseaux sanguins (en raison de laquelle vous pourriez vous sentir mal)
- Troubles de l'estomac ou de l'intestin, diarrhée, constipation, vomissements, flatulence, augmentation de l'appétit, modification des résultats des épreuves de laboratoire
- Rétention aqueuse entraînant l'enflure de certaines parties du corps, prise ou perte de poids
- Taux élevés de graisses dans le sang
- Crampes musculaires
- Troubles du sommeil, étourdissements, baisse de la libido, concentration difficile, picotements, augmentation de la transpiration, anxiété, sécheresse de la bouche, vertiges
- Respiration difficile
- Chute ou pousse inhabituelle des poils/des cheveux, troubles de la peau, sensation d'engorgement ou de tension dans les seins, cancer du sein
- Anomalie du goût
- Infections vaginales, troubles de l'utérus et du col de l'utérus, règles douloureuses, kystes (poches remplies de liquide) de l'ovaire, infections des voies urinaires, incontinence urinaire ou fécale
- Anomalie de la vue

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Courant</b>	Douleur abdominale, nausées ou vomissements		✓
	Bosse dans un sein		✓
	Humeur triste persistante		✓
	Saignements vaginaux inattendus		✓
<b>Peu courant</b>	Vomissements		✓
	Douleur ou enflure de la jambe		✓
<b>Rare</b>	Douleur thoracique constrictive ou oppression thoracique		✓
	Douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain		✓
	Perte partielle ou totale soudaine de la vue		✓
	Mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe		✓
	Coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise d'ANGELIQ, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Les comprimés ANGELIQ doivent être conservés à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C. Ils ne doivent pas être réfrigérés ni congelés. Ne prenez pas les comprimés après la date d'expiration qui figure sur la boîte.

Gardez ANGELIQ hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Programme Canada Vigilance**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Composez sans frais le : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel ([canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, communiquez avec le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du dépliant :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario) L4W 5R6  
Canada

Dernière révision : 29 septembre 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)