

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrESTRAGYN CRÈME VAGINALE

Crème vaginale Estrone

Contient estrone 0.1% p/p

OESTROGÈNE

**Triton Pharma Inc.
665 Millway Avenue
Concord, Ontario**

Le 21 juillet 2011

Table des Matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
<i>Encadré « Importantes mises en garde et précautions »</i>	5
<i>Carcinogénèse et mutagenèse</i>	6
<i>Oreille/nez/gorge</i>	9
<i>Système endocrinien et métabolisme</i>	9
<i>Appareil génito-urinaire</i>	9
<i>Système hématologique</i>	10
<i>Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique</i>	11
<i>Immunitaire</i>	11
<i>Système neurologique</i>	11
<i>Système rénal</i>	12
<i>Populations particulières</i>	13
<i>Surveillance et essais de laboratoire</i>	13
EFFETS INDÉSIRABLES	13
<i>Aperçu des effets indésirables du médicament</i>	13
<i>Consulter la section Mises en garde et précautions, au sujet de l'induction possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.</i>	13
<i>Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques</i>	15
<i>Effets indésirables peu courants du médicament, déterminés au cours des essais cliniques</i>	15
<i>Effets indésirables du médicament déterminés durant la pharmacovigilance</i>	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
<i>Aperçu</i>	15
<i>Interactions médicament-médicament</i>	15
<i>Interactions médicament-aliment</i>	17
<i>Interactions médicament-herbe médicinale</i>	17
<i>Interactions médicament-examens de laboratoire</i>	17
<i>Interactions médicaments-style de vie</i>	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITE	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
<i>Études sur l'efficacité et l'innocuité</i>	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES :	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27
AU SUJET DE CE MÉDICAMENT	27

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	29
INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT	32
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT	33
EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE	35
COMMENT CONSERVER CE PRODUIT	36
SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS	37
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS.....	37
DATE	37

CRÈME VAGINALE ESTRAGYN®

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

La voie d'administration du médicament	La forme posologique et concentrations du médicament	Les ingrédients non médicinaux
Intravaginae	0.1%p/p Estrone Crème vaginale	Huile minérale, parabène méthylique, parabène propylique. Pour la liste complète voir la section de formes posologiques, composition et conditionnement

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème vaginale ESTRAGYN est prescrite pour le traitement de la vaginite sénile, prurit vulvaire, kraurosis vulvaire.

La crème vaginale ESTRAGYN doit être prescrite avec une dose appropriée de progestatifs chez les femmes dont l'utérus est intact, afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

La crème vaginale ESTRAGYN est prescrite pour l'utilisation à court terme.

Gériatrie (65 ans et plus): voir les indications ci haut

Pédiatriques (16 ans et moins) : l'utilisation de la crème vaginale ESTRAGYN n'est pas indiquée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou quelque composant du récipient. Pour une liste complète, consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie.
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques, caractérisées par le non-retour à la

normale des épreuves fonctionnelles hépatiques.

- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante ou progestodépendante, connue ou soupçonnée
- Hyperplasie endométriale
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements génitaux anormaux non diagnostiqués
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive.
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique.
- Migraine classique
- Allaitement
- L'huile minérale qui se trouve dans la crème vaginale ESTRAGYN n'est pas compatible avec le caoutchouc au latex que l'on retrouve dans la plupart des préservatifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Encadré « Importantes mises en garde et précautions »

Importantes mises en garde et précautions

L'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'*association œstroprogestative* (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes postménopausées âgées de 50 à 79 ans.¹⁻³

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer envahissant du sein*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes postménopausées ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo.¹

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* (âge moyen des sujets = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées par

OCE seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo.²

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

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne **doivent pas** être prescrits comme traitement de 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 pendant la **plus courte période** possible, en regard de l'indication approuvée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

- huit cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo).¹

Les résultats de la WHI révèlent en outre que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes traitées par *association œstroprogestative* étaient comparables, sur le plan histologique, à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, mais qu'ils étaient en revanche plus gros (moyenne [écart-type] respective de 1,7 cm [1,1] c. 1,5 cm [0,9]; P = 0,04) et étaient à un stade plus avancé. De plus, le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou anomalie fortement évocatrice d'une malignité) a été sensiblement plus élevé dans le groupe traité par *association œstroprogestative* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite.³

Dans le volet de la WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein envahissant n'a été observée entre les femmes ayant subi une hystérectomie et traitées par œstrogènes conjugués équinés et celles traitées par placebo.²

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, aux femmes qui souffrent, ou ont déjà souffert, d'un cancer du sein (voir la section **Contre-indications**).

Il convient de prescrire avec prudence des œstrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus du cancer du sein, notamment d'importants antécédents familiaux de cancer du sein (chez un membre de la famille au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (anomalie à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée à une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, comme la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé à la première grossesse à terme et la ménopause, doivent aussi être évalués.

Il est recommandé que les femmes passent une mammographie avant le début du THS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon la fréquence jugée appropriée par le médecin traitant et le risque perçu pour chaque patiente.

Les bienfaits généraux et les risques possibles du traitement hormonal substitutif doivent être examinés avec soin et discutés à fond avec la patiente. Il est notamment important d'informer la patiente qu'il existe un faible risque accru qu'un diagnostic de cancer du sein soit posé après quatre ans de THS par association œstroprogestative (selon les résultats de l'essai de la WHI) et d'évaluer ce risque en regard des bienfaits connus du traitement.

Il faut également recommander à la patiente de procéder régulièrement à un auto-examen des seins.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

La crème vaginale ESTRAGYN, un produit uniquement à base d'œstrogènes, augmente le risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact. Chez ces femmes, les œstrogènes doivent être prescrits en association avec une dose appropriée de progestatifs pour prévenir l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre.

Cancer ovarien

Quelques études épidémiologiques récentes ont démontré que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (l'oestrogénothérapie simple et l'association œstroprogestative), surtout s'il dure cinq ans et plus, a été associé avec un risque croissant de cancer ovarien.^{8,9}

Système cardiovasculaire

Les résultats des études Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS et HERS II) et de l'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que *l'association œstroprogestative* comporte un risque accru de coronopathies chez les femmes

postménopausées.^{1,4,5} Les résultats de l'essai de la WHI indiquent en outre que l'*œstrogénothérapie simple* et l'*association œstroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes postménopausées.^{1,2}

Résultats de l'essai de la WHI

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, on a décelé:

- huit (8) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes traitées par association œstroprogestative contre 21 femmes recevant le placebo);
- sept (7) cas de plus de coronopathies (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo).¹

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* chez des femmes ayant subi une hystérectomie, on a décelé :

- douze (12) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 32 femmes recevant le placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronopathies.²

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) menée auprès de femmes postménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans) -- un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo sur la prévention secondaire des coronopathies -- l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et MPA n'a pas réduit le taux global de coronopathies chez les femmes ménopausées atteintes de coronopathies confirmées et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de coronopathies ont été observées dans le groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes.⁴

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2 321 ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Au terme de ces 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de coronopathies.⁵

Tension artérielle

Chez certaines femmes, le traitement hormonal substitutif peut provoquer une élévation de la tension artérielle, laquelle doit donc être surveillée durant ce type de traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues doit être

évaluée et peut nécessiter l'arrêt du THS.

Oreille/nez/gorge

Otosclérose

Les oestrogènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'otosclérose.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une diminution de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage significatif de femmes pérимénopausées et postménopausées. Les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit, afin de déceler toute modification dans le métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier des taux sanguins de triglycérides.

Les femmes ayant des antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou de porphyrie exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le THS.

Métabolisme d'hème

Les femmes atteintes de porphyrie ont besoin de surveillance spéciale.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'usage prolongé d'oestrogènes, associés ou non à des progestatifs, influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques et de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et celles atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des oestrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (voir la section **Interactions médicamentexamens de laboratoire**).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance, qui

surviennent durant le traitement, doivent être évalués par des méthodes diagnostiques appropriées afin d'écartier la possibilité de malignité utérine, et la pertinence de l'hormonothérapie doit être réévaluée.

Léiomyome utérin

La prise d'œstrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin déjà existant. Le cas échéant, ou en cas de douleur ou de sensibilité au niveau d'un léiomyome, le traitement doit être cessé et un examen approprié doit être effectué.

Endométriose

L'administration d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

Système hématologique

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, par les femmes postménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de la WHI, sur 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont huit cas de plus d'embolie pulmonaire.¹

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, sept cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés sur 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée quant au taux d'embolie pulmonaire.²

Parmi les facteurs de risque connus de la thromboembolie veineuse, mentionnons des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un membre de la famille directe à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Par ailleurs, une immobilisation prolongée ou encore une chirurgie ou un traumatisme majeur peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Par conséquent, chez les femmes sous THS, une attention particulière devrait être portée à l'adoption de mesures prophylactiques visant à prévenir la thromboembolie veineuse après une chirurgie. Les patientes avec des varices devraient elles aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces des troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si la présence de ces manifestations est confirmée ou soupçonnée, l'hormonothérapie doit être interrompue sur-le-

champ, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité qui y sont associés.

Dans la mesure du possible, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, devrait être interrompue au moins quatre (4) semaines avant une chirurgie majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie ou durant une période d'immobilisation prolongée.

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Cholécystopathies

Un risque de deux à quatre fois plus élevé de cholécystopathies nécessitant une chirurgie a été observé chez les femmes postménopausées prenant des œstrogènes.

Hémangiome hépatique

Une prudence particulière est indiquée chez les femmes avec hémangiome hépatique car les œstrogènes peuvent exacerber la condition.

Ictère

Ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui ont déjà souffert de troubles hépatiques ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît durant le traitement, celui-ci doit être interrompu et les examens appropriés doivent être effectués.

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Les épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées régulièrement chez les patientes qui pourraient souffrir de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur les épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, consulter la section **Surveillance et essais de laboratoire**.

Immunitaire

Oedème angioneurotique

Les œstrogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes avec un œdème angioneurotique héréditaire.

Lupus erythemato systémique

Une attention particulière est indiquée chez les femmes atteintes d'un lupus erythematosus.

Système neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui ressentent des troubles de la vue, des migraines avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser le traitement.

Démence

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes de 65 ans et plus peut augmenter les risques de démence probable.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) est une sous-étude clinique de la WHI, qui visait à déterminer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ.^{6,7}

Dans le cadre du volet de la WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu un traitement quotidien composé, soit de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit d'un placebo, pendant en moyenne 4,05 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période de un an, ont révélé :

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

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont été traitées par la prise quotidienne, soit de 0,625 mg d'OCE, soit de placebo, pendant en moyenne 5,21 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant un an, ont révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 25 par placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative.⁷

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

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 par placebo), sur 10 000 femmes traitées pendant un an.⁷

Épilepsie

Il faut porter une attention particulière chez la femme atteinte d'épilepsie, puisque les œstrogènes avec ou sans progestatifs peuvent exacerber cette condition.

Système rénal

Rétention aqueuse

Les œstrogènes, combinés ou non à des progestatifs, peuvent causer une rétention aqueuse.

Par conséquent, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de dysfonction cardiaque ou

rénale, d'épilepsie ou d'asthme. Si, en présence de l'un des troubles précités, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en regard des conditions propres à chaque cas.

Populations particulières

Femmes enceintes: La crème vaginale ESTRAGYN ne devrait pas être utilisée pendant une grossesse.

Femmes qui allaitent : La crème vaginale ESTRAGYN ne devrait pas être utilisée durant l'allaitement.

Pédiatrie (moins de 16 ans) : l'utilisation de la crème vaginale ESTRAGYN n'est pas indiquée chez les enfants.

Surveillance et essais de laboratoire

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

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement, pour évaluer la réponse au traitement. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

Le médecin devrait également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen régulier des seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Consulter la section **Mises en garde et précautions**, au sujet de l'induction possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.

Les effets indésirables décrits ci-après ont été associés à l'association œstroprogestative en général.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Modifications des épreuves de coagulation (voir **Mises en garde et précautions, Interactions**

médicament-examens de laboratoire).

Troubles cardiaques

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

Troubles endocriniens

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose.

Troubles de la vue

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

Troubles gastrointestinaux

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur, ballonnements).

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Cholécystopathies, altération asymptomatique des fonctions hépatiques, ictère cholestatique.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Douleur musculo-squelettique, incluant des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoire; durée de trois à six semaines).

Troubles du systèmes nerveux

Aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite.

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires

Métrorragie, microrragie, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, œdème et sensibilité mammaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, alopecie, hirsutisme et acné.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Pas de donnée disponible.

Effets indésirables peu courants du médicament, déterminés au cours des essais cliniques

Pas de donnée disponible.

Effets indésirables du médicament déterminés durant la pharmacovigilance

Cas n° 1 - Plainte d'une sensation de brûlure.

Cas n° 2 - Plainte d'inflammation et d'écoulement vaginaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, les méprobamates, la phénylbutazone ou la rifampicine) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

Interactions médicament-médicament

Table des interactions drogue-droge associées à la thérapie hormonale.

Nom correct ou classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Médicaments anti-diabétiques oraux	The Essential Guide to Prescription Drugs 2002. Auteur: James L.	Peut causer une perte de contrôle du taux glycémique et causer un niveau élevé de sucre dans	La vigilance est requise et la surveillance de la concentration

	Rybacki, Pharm. D.	le sang	thérapeutique est recommandée
Warfarin		Peut altérer l'activité prothrombine	La vigilance est requise et la surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Rifampin		Peut réduire les effets des oestrogènes	
Anticonvulsifs : Barbituriques (Phénobarbitals) Phénytoïne Carbamazépine Primidone		Peut réduire les effets des oestrogènes	
Corticostéroïdes	Fiche professionnelle Santexpert	Peut augmenter les effets des corticostéroïdes	
Acides ascorbiques	Réseau Santé Canada	Peut augmenter la SSC et/ou les concentrations plasmiqes de l'éthinylestradiol	
Acétaminophène		Peut augmenter la SSC et/ou les concentrations plasmiqes de l'éthinylestradiol	
Atorvastatin (Lipitor)	The Essential Guide to Prescription Drugs 2002. Auteur Jams J. Rybacki, Pharm. D.	Peut augmenter jusqu'à 20% la SSC de l'éthinylestradiol	
Cyclosporine	Réseau Santé Canada	L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmiqes de la cyclosporine	
Prednisolone		L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmiqes de la prednisolone	
Theophylline		L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmiqes de la théophylline	
Troglitazone		La coadministration avec certains médicaments d'éthinylestradiol (par exemple des contraceptifs oraux) peut réduire la concentration plasmiqes d'estradiol jusqu'à 30%	

Acide salicylique		Peut augmenter la clairance de l'acide salicylique.	
Témazépam		Peut augmenter la clairance de la témazépam	
Morphine		Peut augmenter la clairance de la morphine	
Acide clofibrique		Peut augmenter la clairance de l'acide clofibrique	

Interactions médicament-aliment

Comme tout autre inhibiteur de CYP3A4, le jus de pamplemousse peut augmenter la concentration plasmatique d'estrogène, ce qui peut causer des effets secondaires.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il a été déterminé que certains produits à base d'herbes médicinales offerts en vente libre, comme le millepertuis, peuvent nuire au métabolisme des stéroïdes et altérer de ce fait l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes et de progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent se renseigner sur tout autre produit en vente libre que prennent leurs patientes, y compris les produits naturels et à base d'herbes médicinales offerts dans les nombreux commerces d'aliments naturels.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les produits à base d'œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; hyperagrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III ;
- augmentation de la globuline liant la thyroxine (TBG) provoquant une élévation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T₄) mesuré sur colonne ou par radio-immunos dosage; diminution du transfert de la T₃, reflétant l'élévation de la TBG; concentration inchangée de T₄ libre;
- élévation du taux sérique d'autres protéines fixatrices, par exemple la globuline fixant les corticostéroïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant respectivement une élévation des taux de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives;

- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides

Les résultats des essais en laboratoire précités ne doivent être considérés fiables que si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines.

Le pathologiste doit être informé que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS), lorsque les spécimens en question sont envoyés au laboratoire.

Interactions médicaments-style de vie

Une consommation élevée d'alcool pendant la durée d'une hormonothérapie substitutive peut augmenter la concentration d'estradiol en circulation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- **Considérations posologiques**

Les estrogènes sont typiquement prescrits selon un cycle de 25 jours de médicament suivi de 5 jours sans, ou selon une thérapie continue sans interruption. Le traitement peut être initié par le client à un moment du jour lui convenant. La répétition de dosage doit suivre le régime choisi.

- **Posologie recommandée et modification posologique**

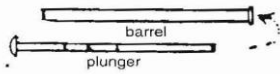
Le dosage recommandé est de 2.0 à 4.0 g par jour, intravaginal, ajusté à la quantité la plus basse pour contrôler les symptômes. La crème vaginale ESTRAGYN est prévue pour un usage à court terme.

Les estrogènes sont typiquement prescrits de façon cyclique trois semaines avec la crème vaginale ESTRAGYN et une semaine sans la crème.

- **Dose oubliée**

Si une dose a été clairement oubliée, il est plus sûr de reprendre à l'heure de la prochaine dose. Ne doublez pas la dose.

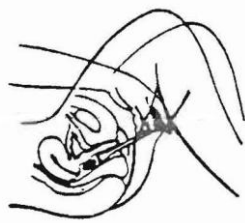
- **Administration**



La crème vaginale Neo--Estrone est administrée en utilisant l'applicateur vaginal fourni, qui se compose d'un piston calibré et d'un cylindre. L'applicateur est calibré par incréments de demi-gramme afin de mesurer et livrer 0.5 à 4.0 grammes de crème.

Instructions pour l'usage approprié de l'applicateur vaginal fourni: avant de percer le tube, visser l'applicateur à l'ouverture du tube. Répétez ceci au moins à deux reprises afin que l'applicateur devienne facile à visser.

Remplissez l'applicateur en opérant comme suit : Percer le tube avec le bouchon inversé. Bien visser le baril de l'applicateur à l'ouverture du tube tout en ayant le plongeur enfoncé. Presser le tube pour remplir le baril de crème. Remplir l'applicateur de la quantité voulue en alignant la ligne calibrée du plongeur avec le bout du baril.



Insertion d'une crème vaginale : vous devriez prendre la position reposante sur le dos. Se servant d'une main ou l'autre, tenir le baril de l'applicateur entre le pouce et l'index. Ne pas actionner le plongeur avant que l'applicateur soit en position dans le vagin. Dirigeant l'applicateur un peu vers le bas, soigneusement l'insérer profond dans le vagin. À ce moment-ci pousser la crème dans le vagin. Retirer l'applicateur du vagin lorsque la crème est déposée.

Soins de l'applicateur : Séparer le plongeur du baril en le retirant complètement. Bien laver les deux sections de l'applicateur sous le robinet en permettant à l'eau de circuler à travers le baril. La stérilisation de l'applicateur n'est pas nécessaire et ne pas utiliser l'eau trop chaude car celle-ci peut endommager l'applicateur. Bien sécher l'applicateur et le ranger dans un endroit propre.

Mise en garde--- l'utilisation d'un applicateur doit se faire sous l'avis du médecin traitant.

La crème vaginale Neo--Estrone devrait être prescrite avec un dosage approprié de progestatif pour des femmes avec un utérus intact afin d'empêcher l'hyperplasie et le carcinome endométriaux. La thérapie de progestatif n'est pas exigée en tant qu'élément de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes qui ont déjà subi une hystérectomie.

SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

De nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, des malaises mammaires, une rétention aqueuse, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

Traitement en cas de surdosage

Un traitement symptomatique devrait être présenté.

En cas de surdosage suspecté, veuillez contacter votre centre d'antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- **Mode d'action**

Les médicaments d'estrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils peuvent agir directement à la surface de la cellule via un mécanisme non récepteur d'estrogène ou directement avec le récepteur d'estrogène à l'intérieur de la cellule. Les estrogènes se diffusent à travers la membrane cellulaire et se répandent à travers la cellule, se lient à et activent un récepteur nucléaire d'estrogène, une protéine d'ADN qui se trouve dans les tissus réceptifs à l'estrogènes. Le récepteur d'estrogène activé se lie à des séquences d'ADN précises ou à des éléments hormonaux actifs, qui favorisent la transcription de gènes adjacents, ce qui mène aux effets observés. Des récepteurs d'estrogènes ont été identifiés dans les parois des vaisseaux sanguins, les tissus du système reproductif, du sein et de l'hypophyse, l'hypothalamus, le foie et les os de femmes.

- **Pharmacodynamique**

Les estrogènes sont importants dans le développement et le maintien du système reproducteur féminin et les caractéristiques sexuelles secondaires. Ils stimulent la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. Indirectement, ils contribuent à la formation du squelette au maintien du tonus et de l'élasticité des structures génitales urinaires, au changement des épiphyses des os longs qui déterminent la poussée de croissance pubertaire et la fin de celle-ci, la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Les estrogènes, en association étroite avec d'autres hormones tel que la progestérone, jouent un rôle complexe dans le cycle menstruel. Les estrogènes affectent aussi la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Une diminution d'estrogène endogène se passe après la ménopause suite au déclin de la fonction ovarienne et peut causer une atrophie vulvo-vaginale symptomatique.

- **Pharmacocinétique**

Absorption

L'Estrone est soluble dans l'eau et peut être facilement absorbée dans le système sanguin à travers la peau et les membranes muqueuses

Distribution

La distribution d'estrone exogène est similaire à celle de l'estrogène endogène. Les estrogènes sont distribués à travers le corps et se retrouvent généralement en plus grande concentration dans les organes ciblés d'hormones sexuelles. Les estrogènes circulent dans le sang, le plus souvent liées aux globulins liants d'hormones sexuelles.

Métabolisme

L'hormone absorbée est métabolisée par le foie comme une hormone endogène. Des processus métaboliques complexes créent une conversion équilibrée et dynamique entre estrone et œstradiol et entre formes estérifiées et non-estérifiées.

Les estrogènes administrés par voie vaginale ne sont pas assujettis à un métabolisme de premier passage, mais seront métabolisés et recyclés « entéro-hépathiquement » par le foie. Le métabolisme et l'inactivation se font généralement dans le foie. Les estrogènes sont excrétés dans la bile mais sont résorbés par l'intestin et retourné au foie à travers le système venoportal. Les conjugués d'estrogènes solubles dans l'eau sont fortement acides et sont ionisés dans les liquides organiques, ce qui favorise l'excrétion à travers les reins puisque la réabsorption tubulaire est minimale.

Excrétion

Une partie de l'estrogène est excrété dans la bile pour être résorbé via l'intestin pour revenir au foie. Durant le parcours de recirculation entéro-hépathique, les estrogènes sont désulfurés et re-sulfurés, se dégradent en devenant des estrogènes moins actifs, comme l'estriole, sont oxydés pour devenir des substances non œstrogéniques qui réagissent avec le métabolisme catécholamine et sont conjugués avec des acides glucoroniques pour être excrétés dans l'urine.

- **Populations particulières et états pathologiques**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été faite dans les populations spéciales avec rein ou foie endommagé.

Pharmacologie des œstrogènes

On retrouve trois estrogènes principaux dans le corps humain qui sont le 17β-estradiol, l'estrone et l'estradiol. L'estradiol le plus puissant et produit par les follicules ovariens pendant les années de fertilité. Cependant, à la ménopause, la plus grande partie des estrogènes proviennent de la conversion de l' androsténone à l'oestrone par les tissus périphériques.

Dans le cas d'oestrone dans une crème vaginale, l'estrogène est présent pour se lier à tout récepteur d'estrogène présent dans les tissus le vagin. Malgré que la quantité disponible par traitement soit minime, l'utilisation concomittant d'un progestatif est nécessaire comme précaution pour protéger contre l'hyperplasie endométriale chez la femme avec un utérus intact.

ENTREPOSAGE ET STABILITE

Conserver à la température de la pièce entre 15 et 30 degrés centigrades ; évitez la congélation car cela peut détruire les propriétés de la crème.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème vaginale ESTRAGYN est une crème contenant 0.1% d'estrone. Si c'est utilisé de façon continue, réduisez le dosage à la plus petite quantité possible pour contrôler les symptômes. La crème vaginale ESTRAGYN est disponible seulement dans une concentration de 0.1% p/p d'oestrone.

Les ingrédients non médicinaux sont Les suivants : arlancel 165, myristate d'isopropyle, méthylparaben, huile minérale, stéarate Peg 40, propylparaben, monostéarate de sorbitanne, acide stéarique, eau.

La crème vaginale ESTRAGYN est disponible en tubes de 45 g et vient avec un applicateur de 0 à 4 g calibrés en incréments de 0.5 g. Inclus dans la boîte se retrouvent les instructions détaillés sur l'utilisation et les soins hygiéniques pour l'applicateur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Estrone

Nom chimique : Estra-1,3,5(10)-trien-17-one,3-hydroxy-3-hydroyestra-1,3,5(10)-trien-17-one [53-16-7]

Formule moléculaire : C₁₈H₂₂O₂

Mass moléculaire : 270.66 g/mol

Formule développée :

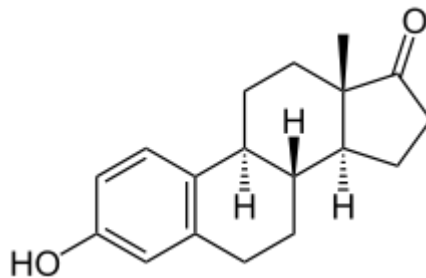


Figure 1 - Estrone

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Il n'a pas eu d'essais cliniques pivotaux qui soient spécifiques à l'utilisation de la crème vaginale ESTRAGYN. De plus, il n'y a pas une abondance d'études publiées sur l'utilisation par voie vaginale de l'estrogène en thérapie. Les estrogènes actuellement disponibles sont des estrogènes conjugués, le 17-beta-estradiol et l'estrone. Aussi, ils ont une variété de systèmes d'application, tels que la crème vaginale, les tablettes vaginales ou les anneaux vaginaux. Cependant, ces estrogènes vaginaux à basse teneur ont en commun le fait qu'ils vont atténuer les symptômes d'atrophie vaginale. Les recherches à ce jour démontrent une amélioration cytologique et subjective après un traitement à faible teneur de durée relativement courte.^{10, 11, 12} On arrive au même constat dans la collaboration Cochrane: *Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review)*.¹³ Dans une évaluation subjective, on note des différences à noter entre les groupes recevant des estrogènes comparés à ceux avec un hydratant non estrogénique. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre groupes recevant de

l'estrogène quant à l'évaluation de l'atrophie, la pâleur, la *petechiae*, la friabilité et la sécheresse. Dans une évaluation cytologique, il n'y a pas de différence marquante entre ces groupes pour l'index karyopknotique, la valeur de maturation et l'index de santé vaginale. En termes de sécurité, il n'y a pas eu de différence entre ces groupes quant aux conséquences telles que l'hyperplasie, la prolifération de l'endomètre ou l'épaisseur endométriale. Les auteurs nous avertissent et soulignent que toute interprétation doit tenir en considération que la revue est basée sur les résultats combinés de divers essais donc des variations en procédure, en nombre de participants et par conséquent des variations significatives en résultats. Aussi, ces études ne tiennent pas compte des effets à long terme des traitements. Donc, un traitement prolongé doit inclure une surveillance accrue.¹³

Il a aussi été démontré que les hormones à application intravaginale sont absorbées systémiquement. Vu ces découvertes sur la thérapie par remplacement d'hormone, l'OMS s'inquiète du lien entre l'estrogène et le cancer du sein. Cependant, cette étude n'inclut pas l'application vaginale d'estrogène à basse teneur. Les données publiées par Dew J.E. et al. ne semblent pas associer l'application vaginale topicale d'estrogène avec un risque accru du cancer du sein. Mais cette étude est trop petite en nombre pour être concluante.¹⁴ Kendall et al. dans les *Annals of Oncology Janvier 2006* a pu constater une augmentation des niveaux d'estradiol des patientes en traitement avec des comprimés vaginaux à basse teneur. Ces patientes étaient classées à risques et prenaient des adjuvants inhibiteurs d'aromatases. Il en a conclu que le traitement est contraindiqué pour ce groupe de patientes.¹⁵ Aussi longtemps qu'il n'y a pas de plus grandes assurances, ces personnes à haut risque ne devront pas être candidates pour une thérapie intravaginale d'estrogène.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir actions et pharmacologie en clinique section partie I.

TOXICOLOGIE

L'administration à long terme d'estrogène naturelle ou synthétique chez certaines espèces d'animaux augmente la fréquence de carcinomes du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, du testicule et du foie.

RÉFÉRENCES :

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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):321-333
2. The Women's Health Initiative steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701 – 1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Grass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*.1998;280(7):605-613
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al for the HERS Research Group. 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.
6. 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):2651-2662.
7. 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):2947-2958.
8. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G, Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574):1703-10
9. Lacey JV, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw t, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort, *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(19): 1397-405.
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 pt 2): 722-727

11. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hannond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):215-218
12. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000;7(3):156-161
13. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001500.
14. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52
15. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology* 2006;17(4):584-587

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CRÈME VAGINALE ^PESTRAGYN® (Estrone USP, 0.1% p/p)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la crème vaginale ESTRAGYN, et il s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur la crème vaginale ESTRAGYN. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- le traitement des symptômes de ménopause
- le traitement des symptômes post-ménopause

La crème vaginale ESTRAGYN ne doit pas être utilisée par les femmes ayant un utérus intact à moins d'être prescrite avec un progestatif. La crème vaginale ESTRAGYN est prévue pour une utilisation à court terme.

La crème vaginale ESTRAGYN doit être prise sous la supervision d'un médecin avec un suivi d'au moins une fois par année afin d'identifier les effets secondaires associés à son utilisation.

La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, le médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement, et à intervalles réguliers par la suite, suivant les recommandations du médecin, qui pourrait aussi vous recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter avec soin des risques et des bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le THS.

Effets du médicament

L'estrone, qui est la matière active dans la crème vaginale ESTRAGYN, contribue à la prolifération des cellules épithéliales des parois du vagin, améliorant son élasticité et son épaisseur, aidant sa lubrification, et offrant un soulagement de la sécheresse et des démangeaisons.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser de la crème Vaginal ESTRAGYN :

Avant de vous servir de la crème vaginale ESTRAGYN, assurez-vous de signaler à votre médecin si vous avez les problèmes suivants, vu que cette crème ne doit pas être utilisés dans ces conditions :

- Hypersensibilité au médicament ou à tout autre ingrédient de la formulation ou à une composante du contenant. Pour la liste complète, consultez la section **Ingrédients médicinaux** et **Ingrédients non médicinaux**
- Anomalies fonctionnelles (maladie du foie grave) ou affections hépatiques, caractérisées par le non-retour à la normale des épreuves fonctionnelles hépatiques
- Si vous avez actuellement ou que vous avez déjà eu le cancer de l'utérus ou de l'endomètre (parois de l'utérus) ou tout autre cancer dépendant de l'estrogène.
- Hyperplasie endométriale (une prolifération des parois de l'utérus)
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédant du cancer de sein
- Saignements génitaux anormaux non diagnostiqués
- Grossesse confirmée ou soupçonnée
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p.ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) or thrombophlébite évolutive ou autres organes.
- Inflammation douloureuse de thrombophlébite des veines dans les jambes
- Perte partielle ou complète de vision causée par une maladie vasculaire ophthalmique

- Si vous allaitez
- Si vous utilisez des condoms au latex pour quelque raison que ce soit
- Si vous souffrez des migraines.

Ingrédients médicinaux

Estrone

Ingrédients non médicinaux

Arlacel 165, myristate d'isopropyle, paraben méthylique, d'huile minérale, chevillent 40 le stéarate, paraben propylique, monostéarate de sorbitane, acide stéarique, l'eau.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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

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

L'essai de la WHI a également révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) et traitées par *œstrogénothérapie simple* par voie orale.

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- La prise combinée d'œstrogènes et de progestatifs augmente le risque de souffrir d'un cancer du sein envahissant, d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.
- L'œstrogénothérapie simple augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.

- Les œstrogènes, combinés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits pour prévenir les cardiopathies ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace** et durant **la plus courte période** possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

Cancer du sein

Les résultats de l'essai clinique de la WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes traitées par placebo.

Les résultats de l'essai clinique de la WHI n'ont révélé aucune différence quant au risque de cancer du sein chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie, entre celles traitées par *œstrogénothérapie simple* et les autres traitées par placebo.

Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein, ou les femmes ayant déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (rayons X des seins) anormales, devraient consulter leur médecin avant de commencer un THS.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du THS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, suivant les recommandations de leur médecin.

Il est recommandé à toutes les femmes de subir un examen régulier des seins par un médecin et de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins. À cette fin, il est conseillé de revoir avec son médecin la technique d'auto-examen des seins.

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

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

Si votre utérus est intact, vous devez prendre un progestatif (autre médicament hormonal) régulièrement, pendant un certain nombre de jours par mois, afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

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

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas à risque de souffrir d'une hyperplasie

ou d'un carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

Cancer ovarien

Dans quelques études, l'utilisation d'estrogène seul ou avec progestatif pendant 5 ans ou plus a été associée à un plus grand risque de cancer ovarien.

Cardiopathies et accident vasculaire cérébral

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé que le risque d'accident vasculaire cérébral et de coronopathies était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez celles traitées par placebo.

Ces résultats ont également indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* que chez les sujets placebo; aucune différence n'a toutefois été observée entre les deux groupes, quant au risque de coronopathies.

Coagulation anormale

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

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* que chez les sujets placebo; aucune différence n'a cependant été observée, pour ce qui est du risque d'embolie pulmonaire.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et les surplus de poids importants. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes qui restent immobiles durant de longues périodes ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Il est recommandé de discuter avec son médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer de graves invalidités.

Cholécystopathies

La prise d'œstrogènes par les femmes postménopausées a été associée à un risque accru de cholécystopathies nécessitant une chirurgie.

Démence

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

Chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus et ayant subi une hystérectomie, la

WHIMS n'a révélé aucune différence quant au risque de démence entre les femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* et celles recevant le placebo.

Consultez votre médecin ou pharmacien AVANT d'utiliser la crème vaginal ESTRAGYN :

- si vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances ;
- si vous avez des antécédents personnels de pathologies mammaires (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- si vous avez souffert de saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- si vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- si vous avez des antécédents de maladies du foie, d'ictère (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- si vous avez des antécédents de migraines;
- si vous avez des antécédents d'hypertension;
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de cardiopathies ou d'accident vasculaire cérébral;
- si vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie; (convulsions);
- si vous avez des antécédents de maladie osseuse (incluant certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- si vous souffrez de diabète;
- si vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- si vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- si vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- si vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- si vous fumez;
- si vous utilisez des condoms de latex pour n'importe quelle raison, car ils ne sont pas compatibles avec l'huile minérale se retrouvant dans la crème vaginale Néo-Œstrone.
- Si on vous a dit que vous avez une condition appelée l'œdème angioneurotique héréditaire ou si vous avez eu des épisodes de gonflement rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires), ou de la région digestive.
- Si vous avez reçu un diagnostic de lupus
- Si vous avez reçu un diagnostic de perte d'audition due à l'otosclérose
- si vous allaitez

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Interaction médicinal

Certains médicaments (tels que les médicaments pour l'hypertension, le diabète, les caillots, la somnolence, l'anxiété, les crises cardio et cérébraux vasculaires, des anti-douleur et la

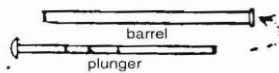
tuberculose) peuvent affecter les effets de la crème vaginale ESTRAGYN. La crème vaginale ESTRAGYN peut aussi affecter les autres médicaments.

Mentionnez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes médicinales. (Tels que le mille pertuis)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

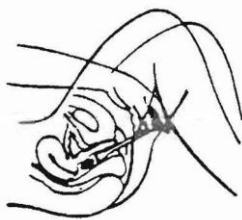
Le dosage est de 2 à 4 g par jour par voie vaginale. Utilisez de façon cyclique trois semaines avec une semaine sans dose et arrêtez le traitement le plus tôt possible. Si vous l'utilisez de façon continue, réduisez le dosage à la dose efficace la plus basse possible. Utilisez selon les instructions du médecin. La crème vaginale ESTRAGYN est prévue pour un usage à court terme.



L'applicateur fourni dans cet emballage est spécifiquement conçu pour permettre une bonne insertion d'une crème vaginale. L'applicateur consiste en un baril et un plongeur calibré.

Instructions pour l'usage approprié de l'applicateur vaginal fourni: avant de percer le tube, visser l'applicateur à l'ouverture du tube. Répétez ceci au moins à deux reprises afin que l'applicateur devienne facile à visser.

Remplissez l'applicateur en opérant comme suit : Percer le tube avec le bouchon inversé. Bien visser le baril de l'applicateur à l'ouverture du tube tout en ayant le plongeur enfoncé. Presser le tube pour remplir le baril de crème. Remplir l'applicateur de la quantité voulue en alignant la ligne calibrée du plongeur avec le bout du baril.



Insertion d'une crème vaginale : vous devriez prendre la position reposante sur le dos. Se servant d'une main ou l'autre, tenir le baril de l'applicateur entre le pouce et l'index. Ne pas actionner le plongeur avant que l'applicateur soit en position dans le vagin. Dirigeant l'applicateur un peu vers le bas, soigneusement l'insérer profond dans le vagin. À ce moment-ci pousser la crème dans le vagin. Retirer l'applicateur du vagin lorsque la crème est déposée.

Soins de l'applicateur : Séparer le plongeur du baril en le retirant complètement. Bien laver les deux sections de l'applicateur sous le robinet en permettant à l'eau de circuler à travers le baril. La stérilisation de l'applicateur n'est pas nécessaire et ne pas utiliser l'eau trop chaude car celle-ci peut endommager l'applicateur. Bien sécher l'applicateur et le ranger dans un endroit propre.

Mise en garde--- l'utilisation d'un applicateur doit se faire sous l'avis du médecin traitant.

Surdosage

Les quantités excessives d'estrogène peuvent causer la nausées, des crampes abdominales, des maux de tête, l'étourdissement ou un malaise général.

Pour la gestion d'un surdosage suspecté, veuillez contacter votre centre d'antipoison régional.

Dose oubliée

Si vous ratez une dose, il est mieux attendre la prochaine dose. Ne jamais doubler la dose.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables automodérateurs

Des pertes vaginales ont été associées aux crèmes vaginales estrogéniques
Arrêtez l'utilisation et parlez-en à votre médecin si ces conditions persistent au-delà de quelques jours.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables associés aux thérapies de remplacement d'hormone. Si une de ces conditions se présente où il est indiqué d'arrêter, faites-le.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
<Fréquence (courant ou rare)>	Symptôme/effet indésirable possible	Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		√	
	Masses mammaires		√	
	Douleur thoracique constrictive ou lourdeur dans la poitrine			√
	Douleur ou enflure dans les jambes			√
	Humeur triste persistante			√
	Douleur vive dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			√
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			√

	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			√
	Saignements vaginaux imprévus		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère)			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise de la crème vaginale ESTRAGYN, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conserver à la température de la pièce entre 15 et 30 degrés centigrades. Évitez la congélation car ceci peut causer une séparation de la crème et détruire ses propriétés.

Gardez hors de portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves ou inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir été victime d'une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Vigilance du Canada par :

En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Téléphone, sans frais : 1-866-234-2345

Télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789

Courrier ordinaire :

Programme de vigilance du Canada

Santé Canada

AL 0710C

Ottawa, Ontario, K1A 0K9

NOTE : Si vous avez besoin d'information relativement à la gestion des effets secondaires, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé. Le programme de vigilance du Canada ne fournit pas de conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la pleine monographie du produit destinée aux professionnels de la santé peuvent être obtenus en appelant Triton Pharma Inc. à 1 - 800-481-0226

Ce feuillet a été préparé par Triton Pharma Inc.

DATE

Le 27 juillet 2010