

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **ESTROGEL**<sup>®</sup>

Estradiol 17  $\beta$  (sous forme d'estradiol semi-hydraté)

Gel transdermique

à 0,06 %

Œstrogène

<sup>®</sup> ESTROGEL est une marque déposée de  
Merck Canada Inc.  
Kirkland (Québec) H9H 4M7

Date de rédaction : le 31 janvier 2011

Date de révision :

N<sup>o</sup> de contrôle : 144497

## 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 USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE .....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
TOXICOLOGIE .....	33
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>38</b>

**ESTROGEL<sup>®</sup>**  
**(Estradiol 17  $\beta$  sous forme d'estradiol semi-hydraté)**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Transdermique	Gel à 0,06 %	Carbopol 980, triéthanolamine, éthanol et eau purifiée

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ESTROGEL<sup>®</sup> (estradiol 17  $\beta$ ) est indiqué :

- dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive visant à suppléer à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale associée à des symptômes ménopausiques et postménopausiques, comme les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et la vaginite atrophique.

Chez les femmes non hystérectomisées, ESTROGEL<sup>®</sup> doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

**Personnes âgées :** Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'ESTROGEL<sup>®</sup> chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

**Enfants :** ESTROGEL<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

**La prise d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, est contre-indiquée en présence des affections ou dans les situations ci-dessous.**

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.
- Trouble ou maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des épreuves hépatiques ne sont pas normaux.
- Tumeur maligne avérée ou soupçonnée, tributaire des œstrogènes ou de la progestérone, par exemple cancer de l'endomètre.
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Cancer du sein avéré ou soupçonné ou antécédents de cancer du sein.

- Saignements génitaux anormaux inexpliqués.
- Grossesse avérée ou soupçonnée.
- Présence d'une affection résultant d'une thrombo-embolie artérielle (par exemple, un accident vasculaire cérébral [AVC], un infarctus du myocarde, une coronaropathie), ou antécédents d'une telle affection.
- Présence de thrombo-embolie veineuse avérée ou antécédents d'une telle affection (par exemple, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou présence de thrombophlébite.
- Perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires.
- Allaitement.
- Migraine commune.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai clinique « Women's Health Initiative » (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé du traitement associant *œstrogènes et progestatif* (n = 16 608) et de *l'œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes en postménopause âgées de 50 à 79 ans<sup>4, 43-44</sup>.

Les résultats du volet de cet essai portant sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* (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 en postménopause ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équinés (ŒCÉ, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes ayant reçu un placebo<sup>44</sup>.

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 ŒCÉ seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles ayant reçu un placebo<sup>43</sup>.

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***

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'une hormonothérapie substitutive (HTS) (œstrogènes en association avec un progestatif) chez une femme ménopausée est associé à une augmentation du risque de cancer du sein envahissant.

Dans le volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'essai WHI, on a noté, dans une population de 10 000 femmes sur une période d'un an :

- 8 cas additionnels de cancer du sein envahissant (38 chez les femmes recevant l'HTS d'association versus 30 chez les femmes recevant un placebo)<sup>45</sup>.

Les résultats de l'essai WHI ont également révélé que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes prenant des œstrogènes associés à un progestatif étaient semblables sur le plan histologique à ceux qui ont été observés dans le groupe placebo, mais que les tumeurs étaient plus volumineuses (moyenne [ÉT] de 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9] respectivement,  $p = 0,04$ ), et que la maladie en était à un stade plus avancé dans le groupe sous HTS. Le pourcentage de femmes ayant obtenu des résultats anormaux à la mammographie (recommandations visant un suivi plus régulier, observation douteuse ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) était considérablement plus élevé dans le groupe ayant pris des œstrogènes associés à un progestatif que dans le groupe placebo. Cette différence s'est manifestée un an après le début de l'étude et a persisté au cours des années suivantes<sup>4</sup>.

Dans le volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, on n'a noté aucune différence statistiquement significative quant au taux de cancer envahissant du sein chez les femmes hystérectomisées ayant reçu des ŒCÉ, comparativement à celles du groupe placebo<sup>44</sup>.

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

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

Il importe également de prendre en compte les autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des menstruations, une première grossesse tardive rendue à terme et une ménopause tardive.

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

Les bienfaits globaux et les risques possibles de l'HTS doivent être attentivement étudiés et abordés avec les patientes. Il est essentiel d'informer la patiente de l'augmentation modeste du

risque de cancer du sein après 4 années de traitement associant œstrogènes et progestatif (d'après les résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits du traitement.

Les autres doses d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone ainsi que l'association d'autres types d'œstrogènes et de progestatifs n'ont pas été étudiées dans le cadre de l'essai WHI. En l'absence de données comparables, on doit tenir pour acquis que les risques sont similaires.

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

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

Lorsqu'elle repose uniquement sur la prise d'œstrogènes, l'hormonothérapie accroît le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre (chez les femmes non hystérectomisées).

En outre, plusieurs études ont fait état d'une augmentation du risque de carcinome de l'endomètre chez l'humain lorsque l'œstrogénothérapie n'est pas compensée par l'emploi d'une hormone progestative. Toutefois, l'administration d'un progestatif pendant au moins les 12 à 14 derniers jours d'une œstrogénothérapie substitutive cyclique protège l'endomètre contre l'hyperplasie et ramène le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre au même degré que celui auquel sont exposées les femmes qui ne suivent pas ce type de traitement.

Des études morphologiques et biochimiques ont révélé que l'administration d'un traitement progestatif durant 12 à 14 jours permet une maîtrise optimale de l'activité mitotique de l'endomètre. Comme l'ajout d'un progestatif à une œstrogénothérapie substitutive peut comporter certains risques supplémentaires, il est important de consulter la notice du fabricant. Les effets à longue échéance dépendent en général de la dose et du type de progestatif prescrit.

Chez les femmes non hystérectomisées, les œstrogènes doivent être prescrits en association avec une dose adéquate d'hormone progestative afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

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

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

### **Système cardiovasculaire**

Les résultats des études « Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies » (HERS et HERS II) et de l'essai « Women's Health Initiative » (WHI) révèlent que l'emploi d'un traitement associant *œstrogènes et progestatif* est associé à une augmentation du risque de coronaropathie chez la femme ménopausée<sup>45, 19, 15</sup>. Selon les résultats de l'essai WHI, l'emploi des *œstrogènes*

*seuls* et celui du traitement *associant œstrogènes et progestatif* sont tous deux liés à une augmentation du risque d'AVC chez la femme ménopausée<sup>45,44</sup>.

### **Résultats de l'essai WHI**

Dans le cadre du volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'essai WHI mené auprès d'une population de 10 000 femmes durant un an, on a noté :

- 8 cas additionnels d'AVC (29 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 21 dans le groupe placebo);
- 7 cas additionnels de coronaropathie (37 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 30 dans le groupe placebo)<sup>45</sup>.

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

- 12 cas additionnels d'AVC (44 chez les femmes recevant l'*œstrogénothérapie seule* contre 32 dans le groupe placebo);
- l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathie<sup>44</sup>.

### **Résultats des études HERS et HERS II**

Lors de l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, on a réuni des femmes en post-ménopause atteintes d'une cardiopathie avérée (n = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet de l'HTS sur la prévention secondaire de la coronaropathie. Le traitement composé de 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués équins (CECE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) administrés par voie orale n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECE/MPA n'a pas réduit le taux global d'événements liés aux coronaropathies chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. De tels événements ont été plus nombreux dans le groupe recevant l'HTS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas pendant les années suivantes<sup>19</sup>. À la suite de l'étude HERS, 2 321 femmes ont consenti à participer à une phase de prolongation ouverte, soit HERS II. Pour cette phase, la période de suivi supplémentaire moyenne était de 2,7 ans, ce qui portait le suivi total à 6,8 ans. À la fin de cette période, l'hormonothérapie ne réduisait toujours pas le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une coronaropathie<sup>15</sup>.

### **Tension artérielle**

On note parfois une hausse de la tension artérielle chez les femmes recevant une HTS. La tension artérielle doit donc être surveillée pendant toute la durée du traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes habituellement normotendues ou hypertendues devrait faire l'objet d'un suivi; l'HTS pourrait devoir être interrompue.

### **Oto-rhino-laryngologie**

#### ***Otospongiose***

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

## **Système endocrinien/métabolisme**

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

Un amoindrissement de la tolérance au glucose et une altération du métabolisme des lipides ont été observés chez un grand pourcentage de patientes en péri-ménopause ou en post-ménopause. En conséquence, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin qu'on puisse déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, et plus particulièrement des triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. De plus, on recommande que des mesures soient prises pour abaisser le taux de lipides avant l'instauration du traitement.

### ***Métabolisme des dérivés pyrroliques***

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

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

Étant donné que l'emploi prolongé d'œstrogènes agit sur le métabolisme du calcium et du phosphore, il importe d'y avoir recours avec prudence dans les cas d'ostéopathie métabolique ou maligne associée à une hypercalcémie, de même que dans les cas d'insuffisance rénale.

### ***Hypothyroïdie***

La fonction thyroïdienne des patientes qui doivent suivre un traitement substitutif des hormones thyroïdiennes et qui prennent également des œstrogènes doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour s'assurer que le taux d'hormones thyroïdiennes de ces patientes demeure acceptable (voir la rubrique *Interactions médicament-épreuves de laboratoire*).

## **Système génito-urinaire**

### ***Saignements vaginaux***

Pendant le traitement, la présence de saignements vaginaux inexplicables en raison de leur persistance, de leur irrégularité ou de leur abondance, justifie la prise de mesures diagnostiques pour déterminer s'il s'agit d'un cancer de l'utérus, et le traitement doit être réévalué.

### ***Léiomyome utérin***

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

### ***Endométriose***

L'œstrogénothérapie peut réveiller ou exacerber les signes et les symptômes d'une endométriose diagnostiquée antérieurement.

## **Système sanguin**

### ***Thromboembolie veineuse***

Selon les données épidémiologiques recueillies, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, par les femmes ménopausées est associée à une augmentation du risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Dans le groupe sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu une association œstrogènes et progestatif durant un an, on a noté 18 cas additionnels de thrombo-embolie veineuse, y compris 8 cas additionnels d'embolie pulmonaire<sup>45</sup>.

Dans le groupe *œstrogénothérapie simple* de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu l'œstrogénothérapie durant un an, on a noté 7 nouveaux cas de thromboembolie veineuse, bien qu'il n'y ait eu aucune différence significative sur le plan statistique pour ce qui est de l'incidence de l'embolie pulmonaire<sup>44</sup>.

Parmi les facteurs de risque généralement connus de TEV, on compte les antécédents personnels de tels troubles, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un proche parent assez jeune pourrait laisser croire à une prédisposition génétique), l'obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale importante ou d'un traumatisme. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, il faut porter un soin tout particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des varices devraient faire l'objet d'une surveillance plus étroite. Le médecin doit être à l'affût de la moindre manifestation de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont avérées ou soupçonnées, l'HTS doit être interrompue sans délai, étant donné le risque d'invalidité à long terme ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, l'œstrogénothérapie doit être interrompue au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale importante pouvant accroître le risque de thrombo-embolie, ou pendant des immobilisations prolongées.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

#### ***Maladies de la vésicule biliaire***

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

#### ***Hémangiomes hépatiques***

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

#### ***Ictère***

Il faut faire preuve de prudence chez les patientes qui ont des antécédents de troubles hépatiques et(ou) biliaires. On doit cesser le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestasique et en rechercher la cause.

### ***Exploration de la fonction hépatique***

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

### **Système immunitaire**

#### ***Œdème angioneurotique***

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

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

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.

### **Système nerveux**

#### ***Insuffisance cérébrovasculaire***

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

#### ***Démence***

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, le traitement associant *œstrogènes et progestatif* pourrait accroître le risque de démence probable chez les femmes de 65 ans ou plus.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), sous-étude clinique de l'essai WHI portant sur la mémoire, visait à déterminer si l'HTS postménopausique (composée d'une *association œstroènes et progestatif* ou d'*œstrogènes seuls* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) qui ne présentaient pas de signe de démence au départ<sup>37, 38</sup>.

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

- 23 cas additionnels de démence probable (45 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 22 dans le groupe placebo)<sup>36</sup>.

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

- 12 cas additionnels de démence probable (37 chez les femmes recevant l'*œstrogénothérapie seule* contre 25 dans le groupe placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative<sup>38</sup>.

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

- 18 cas additionnels de démence possible (41 chez les femmes recevant l'*association œstrogènes et progestatif* ou l'*œstrogénothérapie seule* contre 23 dans le groupe placebo)<sup>38</sup>.

### ***Épilepsie***

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

### **Fonction rénale**

#### ***Rétention liquidienne***

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

### **Peau**

#### ***Sensibilisation de contact***

Les produits appliqués sur la peau peuvent causer une sensibilisation. Même si ce phénomène est extrêmement rare, on doit avertir les patientes qui manifestent ce type de sensibilisation qu'elles pourraient avoir une réaction d'hypersensibilité grave si elles continuaient à utiliser le gel.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** ESTROGEL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Les œstrogènes et les progestatifs peuvent tous deux avoir des répercussions sur le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

**Femmes qui allaitent :** ESTROGEL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

**Enfants :** ESTROGEL<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux enfants.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune étude clinique n'a été menée pour étudier l'effet d'ESTROGEL<sup>®</sup> sur les femmes âgées de plus de 65 ans.

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

#### **Examen physique**

Avant de commencer à prendre ESTROGEL<sup>®</sup>, la patiente doit subir un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. Les seins et les organes pelviens doivent faire l'objet des examens adéquats, et un test de Papanicolaou doit être réalisé. Une biopsie de l'endomètre doit être pratiquée uniquement lorsque les circonstances le commandent. Les examens et analyses de base doivent comprendre la mammographie, la détermination des taux

sanguins de glucose, de calcium, de triglycérides et de cholestérol, de même qu'une exploration fonctionnelle du foie.

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

*Il est important d'encourager les patientes à pratiquer fréquemment l'auto-examen des seins.*

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour ce qui a trait à l'induction potentielle de tumeurs malignes et aux effets indésirables comparables à ceux des contraceptifs oraux.

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

### **Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique**

Altération des résultats des tests de coagulation (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire**)

### **Troubles cardiaques**

Palpitations; augmentation de la tension artérielle (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**); thrombose coronarienne

### **Troubles endocriniens**

Augmentation de la glycémie et diminution de la tolérance au glucose

### **Troubles oculaires**

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

### **Troubles gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements et malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement)

### **Troubles généraux et problèmes au site d'administration**

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

### **Troubles hépatobiliaires**

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

### **Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif**

Possibilité de douleurs ostéomusculaires, y compris des douleurs aux jambes non liées à une affection thrombo-embolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines)

### **Troubles du système nerveux**

Exacerbation des crises de migraine, céphalées, étourdissements et névrite

### **Troubles psychiatriques**

Dépression, nervosité et irritabilité

### **Troubles rénaux et urinaires**

Cystite, dysurie, rétention sodique et œdème

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

Métrorragies, microrragie; modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons et écoulements vaginaux, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, manifestations rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale, gonflement et sensibilité mammaires

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

Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme et acné

### **Troubles vasculaires**

Cas isolés de thrombophlébite et troubles thrombo-emboliques

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

Le tableau 1 illustre les événements indésirables signalés par les patients dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de deux ans mené dans un seul centre auprès de groupes parallèles (titre : Percutaneous Oestradiol as prophylaxis in early postmenopausal women). Cet essai visait à examiner l'efficacité et l'innocuité d'ESTROGEL<sup>®</sup> administré seul ou en association, soit avec de la progestérone micronisée, soit avec du calcium, dans le traitement des symptômes postménopausiques, comparativement au placebo. Au total, 57 patientes ont été réparties de façon aléatoire en 4 groupes pour recevoir l'un des traitements suivants : (1) ESTROGEL<sup>®</sup> à 5 g (3 mg d'E<sub>2</sub>) + un comprimé de placebo par jour (n = 15), (2) ESTROGEL<sup>®</sup> à 5 g (3 mg d'E<sub>2</sub>) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale par jour (n = 14), (3) placebo (par voie percutanée) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale

par jour (n = 15), (4) placebo (voies percutanée et orale) (n = 13). Après un an, les patientes qui recevaient ESTROGEL<sup>®</sup> ont également reçu de la progestérone micronisée du jour 13 au jour 24 de chaque mois.

**Tableau 1 – Événements indésirables signalés par au moins une patiente de chaque groupe : Manifestations par groupe de traitement**

<b>Événement indésirable signalé</b>	<b>ESTROGEL® n (%)</b>	<b>ESTROGEL®+ calcium n (%)</b>	<b>Calcium n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Troubles gastro-intestinaux	1 (6,7 %)	2 (14,3 %)	5 (33,3 %)	2 (15,4 %)
Trouble de saignement utérin et érosion vaginale	2 (13,3 %)	2 (14,3 %)	1 (6,7 %)	0
Sécheresse vulvovaginale	0	0	2 (13,3 %)	1 (7,7 %)
Bouffées de chaleur	0	0	0	1 (7,7 %)
Arthralgie	1 (6,7 %)	0	0	0
Tumeur bénigne du sein	0	0	0	1 (7,7 %)
Mélanome malin de l'œil	0	0	1 (6,7 %)	0
Ulcère du duodénum	0	0	0	1 (7,7 %)
Anémie	0	0	0	1 (7,7 %)
Prurit et érythème au site d'application	1 (6,7 %)	0	1 (6,7 %)	0

Au total, 21 patientes ont signalé des événements indésirables, qui sont présentés dans le Tableau 1. Des malaises gastro-intestinaux ont été signalés par 10 patientes, 2 dans le groupe

placebo, 5 dans le groupe calcium seul, 1 dans le groupe ESTROGEL<sup>®</sup> seul et 2 dans le groupe ESTROGEL<sup>®</sup> + calcium. Les effets gastro-intestinaux ont été attribués à la supplémentation en calcium. Par ailleurs, deux cas de prurit associé à un érythème au site d'application ont été signalés : 1 cas dans le groupe ESTROGEL<sup>®</sup> (cette patiente s'est retirée de l'essai avant la fin du premier mois de traitement) et 1 cas dans le groupe calcium (cette patiente a signalé un prurit associé à de l'érythème au site d'application durant les 3 à 6 premiers mois du traitement). Des troubles de saignements utérins associés à de l'érosion vaginale ont été signalés par 4 patientes traitées par ESTROGEL<sup>®</sup> ou par ESTROGEL<sup>®</sup> + calcium. Aucune variation significative n'a été signalée sur le plan des paramètres des épreuves de laboratoire.

Si ces manifestations persistent, le recours à l'hormonothérapie substitutive doit être remis en question.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (par exemple, les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des œstrogènes administrés par voie orale.

### **Interactions médicament-médicament**

Les paragraphes suivants contiennent des renseignements sur les interactions médicamenteuses associées aux préparations à base d'éthinylœstradiol (notamment, les contraceptifs oraux) qui ont été rapportées dans la documentation publique (Tableaux 2 et 3). On ignore si ces interactions se produisent avec des médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes.

Il est recommandé de surveiller les patientes au cours du traitement.

**Tableau 2 – Médicaments qui peuvent avoir un effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol**

Médicament	Réf.	Mode d'action proposé	Effet
Acétaminophène	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Anticonvulsivants phénobarbital phénytoïne carbamazépine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol
Acide ascorbique	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Atorvastatine	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol augmentent de 20 %.
Rifampine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol. Les études pharmacocinétiques n'ont pas permis d'associer la prise d'antibiotiques (autres que la rifampine) à un effet constant sur les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes synthétiques.
Troglitazone	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol baissent de 30 %.

**Tableau 3 - Modification du mode d'action des médicaments pris en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex. des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol)**

Médicament	Réf.	Effet
Acétaminophène	Documentation	Diminution des concentrations plasmatiques d'acétaminophène
Acide clofibrrique	Documentation	Augmentation de la clairance de l'acide clofibrrique
Cyclosporine	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de cyclosporine
Morphine	Documentation	Augmentation de la clairance de la morphine
Prednisolone	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de prednisolone
Acide salicylique	Documentation	Augmentation de la clairance de l'acide salicylique
Témazepam	Documentation	Augmentation de la clairance du témazepam
Théophylline	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline

Les médicaments contenant de l'éthinylœstradiol peuvent inhiber la biotransformation d'autres composés ou provoquer la conjugaison d'autres composés.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions entre ESTROGEL<sup>®</sup> et les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

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

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

### **Effets du médicament observés sur les épreuves de laboratoire**

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

- augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; hausse des taux de fibrinogène et intensification de l'activité du fibrinogène; augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégation plaquettaire provoquée par la noradrénaline; diminution des taux d'antithrombine III;
- hausse des taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), d'où une augmentation de la concentration totale d'une hormone thyroïdienne dans le sang (T<sub>4</sub>), démontrée par chromatographie ou par dosage radio-immunologique; diminution de la fixation de la T<sub>3</sub> libre sur résine échangeuse d'ions témoignant de la hausse de la concentration de TBG; aucune modification de la concentration de T<sub>4</sub> libre;
- les concentrations sériques d'autres protéines de liaison peuvent être plus élevées, par ex., la transcortine (CBG) et la protéine porteuse de stéroïdes sexuels (SHBG), d'où une hausse des concentrations de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels dans le sang; les concentrations d'hormones libres ou actives sur le plan biologique restent les mêmes;
- intolérance au glucose;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

L'administration d'ESTROGEL<sup>®</sup>, seul ou en association avec la progestérone micronisée par voie orale, n'exerce aucun effet sur l'antithrombine III. Chez des femmes ménopausées traitées durant trois mois par ESTROGEL<sup>®</sup> et par la progestérone micronisée par voie orale, on n'a constaté aucune modification importante de la numération plaquettaire, du thromboélastogramme, des facteurs II, VII, IX et X, du temps de prothrombine, du fibrinogène, de l'antithrombine III et du plasminogène. On n'a pas davantage remarqué de tendance à l'hypercoagulabilité. On a observé une diminution modérée de l'agrégation plaquettaire sans symptôme clinique associé. Le fait d'associer la progestérone micronisée par voie orale à ESTROGEL<sup>®</sup> n'occasionne aucun déséquilibre entre les prostanoïdes vasoactifs que sont la PGI<sub>2</sub> et le TXA<sub>2</sub>.

Une étude a révélé que l'estradiol administré par voie transdermique favorise l'effet anticoagulant dû à la protéine C activée (sensibilité à la protéine C activée), phénomène probablement imputable à la diminution de la concentration du facteur VIII.

Les essais cliniques ayant porté sur l'estradiol administré par voie transdermique ont révélé que cette hormone n'avait pas entraîné d'augmentation des concentrations de SHBG, ou avait entraîné une augmentation moins marquée que celle provoquée par les œstrogènes conjugués par voie orale.

Une étude a révélé que l'administration d'estradiol par voie transdermique n'était pas associée à une augmentation significative des concentrations de TBG et de CBG dans le sang.

Les résultats des analyses mentionnées ci-dessus ne doivent être jugés fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines. Tout pathologiste appelé à faire l'examen de prélèvements provenant d'une patiente qui reçoit une HTS doit savoir que la patiente reçoit le traitement en question.

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

En raison de la méthode d'auto-application cutanée du médicament, l'absorption d'ESTROGEL<sup>®</sup> présente une variabilité interindividuelle; on recommande donc de procéder à un dosage sérique de l'estradiol peu après le début du traitement. Ce dosage doit se faire une fois que la patiente maîtrise bien sa technique d'application d'ESTROGEL<sup>®</sup> et qu'elle se présente à sa visite de contrôle. Le dosage devrait donner un taux sérique d'estradiol comparable à celui normalement produit par les ovaires avant la ménopause, au milieu de la phase folliculaire du cycle menstruel (soit de 150 à 400 pmol/L).

Les femmes qui ne prennent pas d'œstrogènes par voie orale peuvent commencer leur traitement par ESTROGEL<sup>®</sup> sans attendre. Par contre, pour celles qui ont une œstrogénothérapie par voie orale en cours, le traitement par ESTROGEL<sup>®</sup> peut être amorcé une semaine après l'arrêt de l'œstrogène par voie orale, ou plus tôt, si les symptômes réapparaissent avant la fin de ce délai.

Afin de prévenir l'hyperplasie endométriale chez les femmes non hystérectomisées, un traitement progestatif devra être parallèlement administré, de façon séquentielle, durant au moins 12 à 14 jours, par cycle.

Chez les femmes hystérectomisées, ou encore chez celles dont les signes et les symptômes de carence œstrogénique posent problème pendant la période sans traitement, un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué.

On n'a signalé aucun cas de transfert d'estradiol important sur le plan biologique entre une patiente traitée par ESTROGEL<sup>®</sup> et son partenaire sexuel masculin.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose de départ habituellement recommandée pour ESTROGEL<sup>®</sup> est de 2,5 g par jour, administrée de façon cyclique, c'est-à-dire du jour 1 au jour 25 de chaque mois civil ou du jour 1 au jour 21 d'un cycle de 28 jours.

Si besoin est, on doit adapter la dose d'ESTROGEL<sup>®</sup> pour maîtriser efficacement les symptômes. On doit cependant attendre deux mois complets de traitement avant de tenter de modifier la posologie. En général, une sensibilité mammaire ou l'apparition de métrorragies indiquent que la dose administrée est trop élevée et qu'elle doit être diminuée. À l'inverse, si la dose administrée ne parvient pas à éliminer les signes et les symptômes de carence œstrogénique, on peut prescrire une dose plus élevée. Pour le traitement d'entretien, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli, la dose d'ESTROGEL<sup>®</sup> manquée doit être prise dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il convient de sauter la dose oubliée et de prendre seulement la dose habituelle. Ne jamais doubler la dose d'ESTROGEL<sup>®</sup>.

### **Administration**

#### **Flacon-doseur de gel transdermique ESTROGEL<sup>®</sup>**

Deux pressions sur le poussoir du flacon-doseur libèrent 2,5 g de gel (1,5 mg d'E<sub>2</sub>). Tout le gel doit être appliqué à la main sur une grande surface cutanée (> 2 000 cm<sup>2</sup>), en une couche mince et uniforme.

Pour mesurer une dose de 2,5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup> (1,5 mg d'E<sub>2</sub>), enfoncer fermement le poussoir une première fois et appliquer le gel sur un bras. Procéder de la même manière pour l'autre bras. On recommande d'appliquer ESTROGEL<sup>®</sup> sur les deux bras. On peut également l'appliquer sur l'abdomen ou la face interne des cuisses. Il n'est pas nécessaire de changer régulièrement l'endroit où le gel est appliqué. **Ne pas appliquer ESTROGEL<sup>®</sup> sur les seins.** Ne pas l'appliquer non plus sur le visage, ni sur une peau irritée ou abîmée. Laisser sécher le gel pendant 2 minutes environ avant de s'habiller. ESTROGEL<sup>®</sup> est inodore et ne tache pas.

Quand le flacon-doseur est neuf, il est possible que l'on doive amorcer la pompe en enfonçant le poussoir une ou deux fois. La première dose qui en sortira risque d'être inexacte et on doit la jeter. Le flacon-doseur renferme une quantité suffisante de gel pour environ 1 mois de traitement (c.-à-d. 64 doses mesurées). Après ce laps de temps, la quantité de gel libérée risque d'être insuffisante; on doit donc se procurer un nouveau flacon-doseur.

Chez les femmes non hystérectomisées, ESTROGEL<sup>®</sup> doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative aux fins de prévention de l'hyperplasie et du carcinome de l'endomètre. L'adjonction d'un progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes hystérectomisées.

## **SURDOSAGE**

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre anti-poison de la région.**

### **Symptômes**

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

ESTROGEL<sup>®</sup> ne contient aucun progestatif. Toutefois, dans les cas où ESTROGEL<sup>®</sup> a été administré de manière concomitante avec un progestatif (acétate de noréthindrone), les cas de surdose se sont caractérisés par une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

### **Traitement**

Le traitement doit être déterminé en fonction des symptômes.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

ESTROGEL<sup>®</sup> est un gel hydro-alcoolique, administré par voie transdermique, contenant 0,06 % d'estradiol 17  $\beta$  (E<sub>2</sub>), une hormone physiologique.

### **Profil pharmacodynamique**

Les femmes ménopausées qui suivent un traitement avec ESTROGEL<sup>®</sup> obtiennent un soulagement rapide et efficace de leurs symptômes climériques, comme les bouffées vasomotrices, l'atrophie vaginale et l'insomnie. L'administration concomitante d'un progestatif ne diminue pas l'efficacité d'ESTROGEL<sup>®</sup> pour ce qui est de soulager les symptômes climériques, sans compter qu'elle constitue une méthode efficace pour prévenir l'hyperplasie endométriale occasionnée par la prise d'œstrogènes.

En général, l'administration d'ESTROGEL<sup>®</sup> en association avec un substitut de la progestérone n'a pas d'influence majeure sur les tensions artérielles systolique et diastolique ni sur la fréquence cardiaque des femmes normotendues. Une seule étude ouverte, portant sur des femmes normotendues et hypertendues a rapporté, après 3 ans de traitement, une baisse minime, mais statistiquement significative, de la tension artérielle (laquelle est demeurée dans les limites normales). L'administration d'ESTROGEL<sup>®</sup> ne modifie pas de façon notable le taux de rénine, même chez les sujets diabétiques.

L'administration d'ESTROGEL<sup>®</sup> est dépourvue d'effet majeur sur le métabolisme glucidique, même chez les femmes atteintes d'un diabète non insulino-dépendant.

## Pharmacocinétique

L'administration percutanée d'ESTROGEL<sup>®</sup> produit des concentrations plasmatiques d'estradiol et d'estrone analogues à celles que l'on observe pendant la phase folliculaire du cycle ovarien.

### **Absorption**

À la suite de son application cutanée chez l'humain, ESTROGEL<sup>®</sup> pénètre rapidement dans la couche cornée, puis diffuse lentement, pendant plusieurs heures, dans l'épiderme et le derme. Ensuite, il passe dans le système sanguin. ESTROGEL<sup>®</sup> sèche dans les 2 à 5 minutes qui suivent son application sur la peau.

Au total, 17 femmes ménopausées ont appliqué une dose quotidienne de 2,5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup> sur la face postérieure d'un de leurs bras, du poignet jusqu'à l'épaule, durant 14 jours consécutifs.

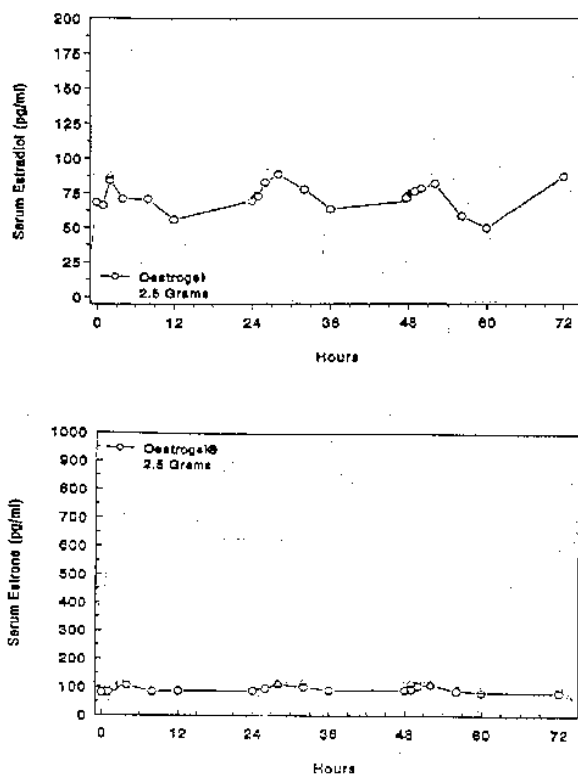
Au jour 12, les concentrations sériques maximales d'estradiol et d'estrone s'établissaient à 117 pg/mL et à 128 pg/mL, respectivement. La même journée, après l'administration d'une dose de 2,5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup>, les concentrations sériques moyennes d'estradiol et d'estrone en fonction du temps se chiffraient respectivement à 76,8 pg/mL et à 95,7 pg/mL, pour l'ensemble de l'intervalle posologique de 24 heures.

Jour	Paramètre	Estradiol	Estrone	Ratio estradiol/estrone
11	C <sub>max</sub>	114 pg/mL (44) (417 pmoles/L)	128 pg/mL (57) (473 pmoles/L)	1,02 (42) -
	T <sub>max</sub>	9,50 (102)	7,83 (106)	0,85 (42)
	ASC (0-24 heures)	1 745 (40)	2 343 (56)	-
	C <sub>m</sub>	72,2 pg/mL (39) (264 pmoles/L)	92,8 pg/mL (57) (343 pmoles/L)	
12	C <sub>max</sub>	117 pg/mL (42) (428 pmoles/L)	128 pg/mL (57) (473 pmoles/L)	1,09 (55) -
	T <sub>max</sub>	6,75 (126)	12,7 (70)	0,81 (38)
	ASC (0-24 heures)	1 684 (37)	2 326 (54)	-
	C <sub>m</sub>	76,8 pg/mL (30) (281 pmoles/L)	95,7 pg/mL (53) (354 pmoles /L)	
13	C <sub>max</sub>	117 pg/mL (51) (428 pmoles /L)	123 pg/mL (63) (455 pmoles/L)	1,08 (35) -
	T <sub>max</sub>	7,92 (124)	6,50 (111)	0,81 (33)
	ASC (0-24 heures)	1 624 (55)	2 142 (62)	-
	C <sub>m</sub>	70,7 pg/mL (50) (259 pmoles/L)	88,3 pg/mL (60) (326 pmoles/L)	

C <sub>max</sub>	Concentration sérique maximale (pg/mL)
T <sub>max</sub>	Temps écoulé jusqu'à l'obtention de la concentration maximale (h)
ASC (0-24 heures)	Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, entre 0 et 24 heures
C <sub>m</sub>	Concentration sérique moyenne (pg/mL)

Les figures 1 et 2 illustrent les courbes de la concentration moyenne d'estradiol et d'estrone en fonction du temps.

**Figures 1 et 2 – Concentration sérique d'estradiol et d'estrone en fonction du temps du 11<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> jour suivant la prise de doses réitérées de 2,5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup> chez des femmes ménopausées**



Serum Estradiol = Estradiol sérique (pg/mL)

Serum Estrone = Estrone sérique (pg/mL)

2.5 Grams = 2,5 grammes

Hours = Heures

L'administration percutanée quotidienne d'ESTROGEL<sup>®</sup> se traduit par des taux plasmatiques d'estradiol croissants, qui culminent après 4 ou 5 jours de traitement, puis restent relativement stables par la suite.

### Distribution

La distribution des œstrogènes exogènes et celle des œstrogènes endogènes sont similaires. Les œstrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement plus concentrés dans

les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine.

### **Métabolisme**

Qu'ils soient exogènes ou endogènes, les œstrogènes sont biotransformés de la même façon. Les œstrogènes présents dans le sang résultent d'un équilibre dynamique entre leurs diverses interconversions métaboliques. Ces transformations se produisent surtout dans le foie.

L'estradiol est converti, de manière réversible, en estrone, et ces deux substances peuvent être transformées en estriol, principal métabolite des œstrogènes qui est éliminé par les reins. Les œstrogènes suivent un cycle entéro-hépatique, par sulfo- ou glucuro-conjugaison au niveau du foie, puis une excrétion par voie biliaire des dérivés conjugués dans l'intestin, une hydrolyse au niveau de l'intestin suivie d'une réabsorption. Chez la femme ménopausée, les formes sulfoconjuguées, essentiellement du sulfate d'estrone, comptent pour une grande partie des œstrogènes du sang et servent en quelque sorte de réservoir, puisque ces œstrogènes peuvent redevenir actifs. L'estradiol contenu dans ESTROGEL<sup>®</sup> ne subit pas l'effet de premier passage hépatique; on ignore la portée de cette observation sur le plan clinique.

### **Excrétion**

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

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

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'ESTROGEL<sup>®</sup> chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

#### **Enfants**

ESTROGEL<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux enfants.

#### **Sexe**

ESTROGEL<sup>®</sup> doit être utilisé uniquement par des femmes.

### **Pharmacologie des œstrogènes**

L'administration quotidienne d'une dose de 2,5 g ou de 5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup> (correspondant respectivement à 1,5 mg et à 3 mg d'estradiol) se traduit par une concentration sérique moyenne d'estradiol d'environ 80 pg/mL (294 pmol/L) et 150 pg/mL (551 pmol/L), respectivement.

L'application d'ESTROGEL<sup>®</sup> entraîne également une hausse du taux sérique d'estrone, réalisant un ratio estradiol/estrone égal environ à 1. Par conséquent, après l'utilisation d'ESTROGEL<sup>®</sup>, les taux sériques obtenus tant pour l'estradiol que pour l'estrone, de même que le ratio estradiol/estrone dans le sérum, correspondent aux taux physiologiques observés durant la phase folliculaire du cycle menstruel normal.

L'œstrogène exerce un effet proportionnel à la dose administrée sur la mitose (prolifération) de l'endomètre. Lorsqu'elle n'est pas compensée par l'administration d'un progestatif, la prise d'œstrogènes peut augmenter le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Par

conséquent, ESTROGEL<sup>®</sup> doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative aux femmes non hystérectomisées.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée des enfants.

#### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Administration**.

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

ESTROGEL<sup>®</sup> renferme 0,06 % d'estradiol 17  $\beta$  (sous forme d'estradiol hémihydraté) dans un gel hydro-alcoolique spécialement conçu pour procurer une absorption continue du principe actif.

Les ingrédients non médicinaux sont le carbopol 980, la triéthanolamine, l'éthanol et l'eau purifiée.

ESTROGEL<sup>®</sup> se présente en flacon-doseur de 80 g. Chaque pression du poussoir libère 1,25 g de gel (soit 0,75 mg d'estradiol 17  $\beta$ ).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

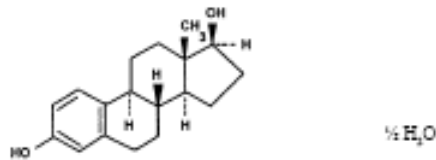
Dénomination commune : Estradiol 17  $\beta$  (sous forme d'estradiol semi-hydraté)

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

Formule moléculaire : 281,4

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

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Forme physique : Poudre cristalline inodore de couleur blanche ou crème

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau; peu soluble dans les huiles végétales; soluble dans l'alcool, l'acétone, le dioxane, le chloroforme et dans les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.

Point de fusion (intervalle) : 173 °C – 179 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Essais visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité

#### Données démographiques et méthodologie

**Tableau 4 – Sommaire des données démographiques sur les patientes ayant participé aux essais cliniques sur l'administration de l'estradiol 17 β dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive**

Essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Répartition des sujets	Plages d'âges	Sexe
Essai Dupont	Essai à répartition aléatoire, à simple insu et contrôlé portant sur un traitement actif	A : Estradiol 17 β (2,5 g/jour, voie percutanée) B : (Estrogènes conjugués oraux (0,625 mg/jour, voie orale) La dose d'estradiol 17 β et d'œstrogènes conjugués par voie orale a été ajustée au cours des 3 premiers cycles en fonction des symptômes cliniques. Le traitement a été administré du jour 1 au jour 25 d'un cycle de 28 jours durant 6 mois. Aux jours 12 à 25, une dose de 200 mg de progestérone micronisée a été administrée par voie orale (chez les patientes non hystérectomisées).	A : 32 <sup>a</sup> B : 31 <sup>b</sup>	A : 37-59 B : 34-60	Féminin
Essai March	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené dans un seul centre	A : Estradiol 17 β (2,5 g/jour, voie percutanée); B : Gel placebo (voie percutanée) Traitement administré 3 semaines par mois durant une période de 3 mois.	A : 22 B : 22	48-50	Féminin
Essai Christiansen	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé mené auprès de groupes parallèles dans un seul centre	A : Estradiol 17 β (5 g/jour; voie percutanée) + comprimé placebo (chaque jour) B : Estradiol 17 β (5 g/jour; voie percutanée) + comprimé de calcium (1 000 mg/jour) C : Comprimé de calcium (1 000 mg/jour) + placebo (voie percutanée) D : Placebo (voie percutanée et voie orale) Estradiol 17 β/placebo par voie percutanée du jour 1 au jour 24 d'un cycle de 28 jours. De la progestérone a été offerte ouvertement aux sujets recevant l'estradiol 17 β (A, B) après la première année de traitement, du jour 13 au jour 24 de chaque mois.	A : 15 B : 14 C : 15 D : 13	49-51	Féminin

<sup>a</sup> 16 femmes hystérectomisées en postménopause; 16 femmes non hystérectomisées en postménopause

<sup>b</sup> 15 femmes hystérectomisées en postménopause; 16 femmes non hystérectomisées en postménopause

## **Essais pivots**

### **Essai Dupont**

Un essai contrôlé à simple insu et à répartition aléatoire a été mené dans le but de comparer l'efficacité de l'estradiol 17  $\beta$  à celle des œstrogènes conjugués par voie orale dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive (comprenant ou non l'adjonction de la progestérone micronisée par voie orale) d'une durée de 6 mois. Les paramètres d'efficacité étaient déterminés par la surveillance des symptômes climatériques, la transformation de l'endomètre et les profils endocriniens. En tout, 63 femmes en postménopause et en bonne santé ont participé à cet essai dans le cadre duquel de l'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) ou des œstrogènes conjugués par voie orale (0,625 mg) ont été administrés chaque jour à des femmes hystérectomisées (31 femmes, dont 16 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ ) et des femmes non hystérectomisées (32 femmes, dont 16 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ ) du jour 1 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Les femmes non hystérectomisées ont également reçu 200 mg de progestérone micronisée par voie orale du jour 12 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Aucune patiente n'a abandonné le traitement avant la fin de l'essai. La posologie de l'estradiol 17  $\beta$  et celle des œstrogènes conjugués oraux ont été ajustées au cours des trois premiers cycles en fonction des symptômes cliniques.

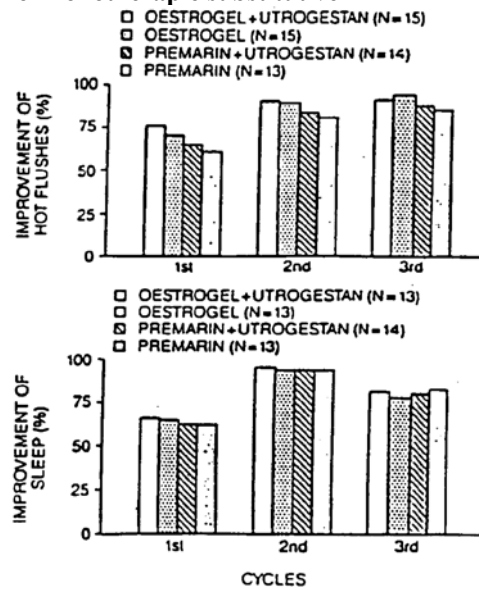
L'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) administré avec ou sans progestérone s'est révélé efficace pour soulager les symptômes climatériques chez 56 % des femmes. La prise d'œstrogènes conjugués oraux (0,625 mg) avec ou sans progestérone a donné lieu à un soulagement des symptômes chez 56 % et 40 % des patientes, respectivement. Après le premier cycle, la dose d'estradiol 17  $\beta$  a été ajustée à 3,75 g chez 34 % des femmes, alors que 24 % des femmes recevant des œstrogènes conjugués par voie orale ont nécessité une augmentation à 0,9 mg. Au début du 3<sup>e</sup> cycle, la dose d'estradiol 17  $\beta$  a été augmentée à 5 g chez 9 % des femmes, alors que la dose d'œstrogènes conjugués par voie orale a dû être augmentée à 1,25 mg chez 26 % des femmes pour réduire davantage ou éliminer les bouffées de chaleur et améliorer la qualité du sommeil en réduisant les sueurs nocturnes (Figure 3).

L'estradiol 17  $\beta$  et les œstrogènes conjugués par voie orale, administrés ou non avec de la progestérone micronisée, ont tous deux entraîné une réduction des bouffées de chaleur et de l'insomnie causée par les sueurs nocturnes. Le pourcentage de patientes dont l'état s'est amélioré est devenu de plus en plus important au cours des trois premiers cycles grâce à l'ajustement de la dose d'œstrogènes (Figure 3). Sur le plan de l'asthénie, l'amélioration a été plus marquée chez les femmes recevant l'association d'estradiol 17  $\beta$  et de progestérone micronisée, tel que déterminé lors du 2<sup>e</sup> cycle de traitement ( $p=0,01$ ). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement pendant les cycles 1, 3 et 6 (Figure 4). Parmi les cas d'atrophie grave ou modérée de la muqueuse vaginale diagnostiqués avant le traitement, 80 % (8/10), 100 % (5/5), 93 % (13/14) et 73 % (11/15) étaient revenus à la normale à la fin du 6<sup>e</sup> cycle d'administration d'estradiol 17  $\beta$  en monothérapie, d'œstrogènes conjugués à prise orale en monothérapie, d'estradiol 17  $\beta$  + progestérone micronisée et d'œstrogènes conjugués oraux + progestérone micronisée, respectivement (Figure 5). L'estradiol 17  $\beta$  et les œstrogènes conjugués par voie orale ont tous deux procuré un soulagement des symptômes climatériques et atrophiques urogénitaux.

L'administration de l'estradiol 17  $\beta$  a donné lieu à des concentrations sériques d'estradiol 17  $\beta$

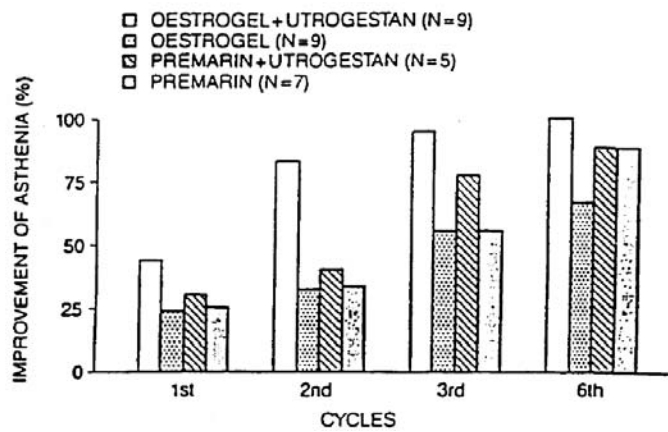
(E<sub>2</sub>) et d'estrone (E<sub>1</sub>) conformes aux paramètres préménopausiques. Le ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> chez les patientes ayant reçu l'estradiol 17 β a été à peu près égal à la norme physiologique de 1 (1,192), alors qu'il a été beaucoup plus faible parmi les patientes qui avaient reçu les œstrogènes conjugués par voie orale (0,137). Les concentrations sériques d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante ont pu être abaissées grâce à la prise des deux préparations œstrogéniques, mais elles sont tout de même demeurées supérieures aux valeurs préménopausiques. L'ajout de la progestérone micronisée au traitement a accru l'effet inhibiteur de l'estradiol 17 β et des œstrogènes conjugués par voie orale sur l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante. Aucune variation de la concentration d'angiotensinogène n'a été signalée chez les patientes recevant l'estradiol 17 β, alors qu'une augmentation de 2,5 fois a été observée chez les femmes recevant des œstrogènes conjugués par voie orale, avec ou sans progestérone. Les patientes qui ont reçu la progestérone micronisée par voie orale, peu importe la préparation œstrogénique à laquelle elle était associée, ont présenté une concentration d'aldostérone accrue. Aucun symptôme clinique ou effet indésirable n'a été associé à l'augmentation des concentrations d'aldostérone et d'angiotensinogène; y compris l'absence de variation significative de la tension artérielle diastolique et de la tension artérielle systolique ou du poids. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après trois jours ou plus de traitement à la progestérone, et aucune patiente n'a présenté d'hyperplasie kystique ou glandulaire. L'inhibition de la prolifération de l'endomètre observée chez les patientes recevant 200 mg de progestérone micronisée en association avec de l'estradiol 17 β ou des œstrogènes conjugués par voie orale a semblé suffisante chez toutes les patientes. La plupart des patientes (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, et 34 % d'entre elles ont présenté des saignements de retrait réguliers. Selon les données dont on dispose à l'heure actuelle, l'estradiol 17 β administré en association avec de la progestérone micronisée par voie orale procure un soulagement efficace des symptômes climateriques et urogénitaux sans incidence sur la fonction hépatique, tout en maintenant le ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> sérique conforme à la norme physiologique de 1,0.

**Figure 3 - Pourcentage de réduction des bouffées de chaleur et d'amélioration de la qualité du sommeil au cours des trois premiers cycles d'hormonothérapie substitutive**



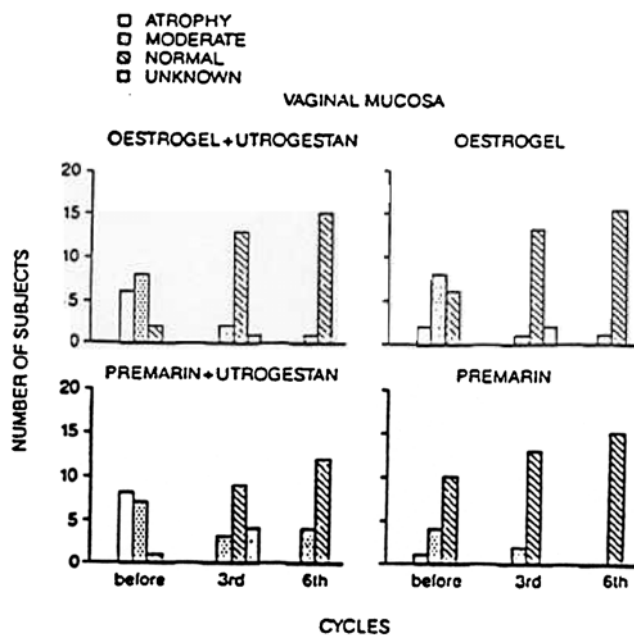
Improvement of Hot Flushes = Réduction des bouffées de chaleur  
 Improvement of sleep = Amélioration de la qualité du sommeil

**Figure 4 - Pourcentage de réduction de l'asthénie (cycles 1 à 6)**



Improvement of asthenia = Réduction de l'asthénie

Figure 5 - Effet de l'hormonothérapie substitutive sur la muqueuse vaginale



**Atrophy = Atrophie**

**Moderate = Modéré**

**Normal = Normal**

**Unknown = Inconnu**

**Vaginal mucosa = Muqueuse vaginale**

**Number of subjects = Nombre de sujets**

**Before = Avant le traitement; 3rd = 3<sup>e</sup> ; 6th = 6<sup>e</sup>**

### Essai de March

Un autre essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) à celles du placebo dans le traitement des symptômes ménopausiques d'intensité modérée à grave. La méthodologie du protocole était la suivante : essai d'une durée de 14 semaines, dont une période préliminaire de 2 semaines et une période de traitement à double insu de 12 semaines au cours de laquelle les patientes ont reçu soit de l'estradiol 17  $\beta$ , soit un placebo sous forme de gel. Parmi les 44 patientes qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire dans le cadre de l'essai, 22 ont reçu 2,5 g d'estradiol 17  $\beta$  3 semaines par mois pendant une période de 3 mois, et 22 ont reçu un placebo. Huit patientes n'ont pas mené l'essai à terme ou n'ont pas pu être évaluées pour déterminer l'efficacité du traitement.

Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réponse significativement plus importante sur le plan des symptômes vasomoteurs, comparativement aux patientes du groupe placebo. À l'issue des 3 mois de traitement, 95 % des patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réduction de l'intensité de leurs symptômes vasomoteurs, comparativement 39 % des patientes du groupe placebo. Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises vasomotrices, comparativement

aux patientes du groupe placebo. En tout, 65 à 85 % des patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté moins d'épisodes de bouffées de chaleur, comparativement à 30 % des patientes du groupe placebo. L'activité hormonale (telle que déterminée au moyen de la cytologie vaginale) et les taux d'estradiol ont été marqués par une augmentation statistiquement significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$ , comparativement aux patientes du groupe placebo. Les taux d'hormone folliculostimulante ont été réduits de façon significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$ , comparativement aux patientes du groupe placebo.

Les effets indésirables, d'intensité légère à modérée, étaient conformes à ceux associés à l'œstrogénothérapie substitutive. Parmi les 16 patientes qui ont présenté des effets indésirables, 6 recevaient de l'estradiol 17  $\beta$ . Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont signalé un peu plus d'effets indésirables que les patientes du groupe placebo.

### **Essai Christiansen**

Un troisième essai à répartition aléatoire, à double insu et mené auprès de groupes parallèles, a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'estradiol 17  $\beta$  administré seul ou en association avec du calcium, avec ou sans progestérone micronisée, dans le traitement des symptômes de la ménopause, comparativement à l'administration de calcium seul ou d'un placebo.

Parmi les 57 patientes qui ont participé à l'essai, d'une durée de 2 ans, 29 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ . Au cours de la deuxième année, de la progestérone a été ajoutée ouvertement au traitement des patients ayant reçu l'estradiol 17  $\beta$ . L'efficacité et l'innocuité ont été déterminées grâce à l'évaluation des symptômes de la ménopause à l'aide de l'indice de Kupperman et de paramètres de laboratoire. Douze patientes ont abandonné le traitement avant la fin de l'essai; 9 d'entre elles recevaient de l'estradiol 17  $\beta$ .

Les groupes recevant l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réduction significative de leurs symptômes ménopausiques. L'estradiol 17  $\beta$  a eu une incidence sur les bouffées de chaleur, l'insomnie et la nervosité. En ce qui a trait à l'intensité des symptômes vasomoteurs, la différence entre les traitements était statistiquement significative à chaque visite (sauf à la visite du mois 15). Les patientes du groupe placebo et du groupe calcium avaient au moins 70 % plus de risques de présenter un plus grand nombre de symptômes que les patientes des groupes estradiol 17  $\beta$ . Au mois 12, l'ajout de la progestérone par voie orale chez les patientes sous estradiol 17  $\beta$  n'a pas semblé avoir d'effet sur les symptômes ménopausiques.

L'effet indésirable le plus souvent signalé était un malaise gastro-intestinal secondaire à la supplémentation en calcium. Deux cas de prurit et d'érythème au site d'application ont également été signalés.

L'essai révèle que l'estradiol 17  $\beta$  est efficace et sûr dans le traitement des symptômes ménopausiques.

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** (Partie I).

## TOXICOLOGIE

L'administration percutanée d'estradiol 17  $\beta$  à des rates, à raison de 0,5 g/animal/jour durant 13 semaines, a entraîné la suppression du cycle œstral normal après 4 semaines et l'installation d'un œstrus permanent après 12 semaines. Une dose plus forte, soit de 2,5 g/animal/jour, a entraîné la suppression du cycle œstral normal après 2 semaines et l'installation d'un œstrus permanent après 4 semaines. La stimulation œstrogénique s'est accompagnée d'une diminution du poids des ovaires de 12 % et d'une augmentation du poids de l'utérus de 60 %. L'examen histologique de 19 organes n'a fait ressortir aucune modification permettant de conclure un effet toxique.

Dans un modèle d'expérimentation utilisant le cobaye, l'application d'estradiol 17  $\beta$  (à 0,06 %) n'a pas causé de dermatite allergique chez cet animal. On n'a observé aucune irritation cutanée importante à la suite de l'application de 0,5 g d'estradiol 17  $\beta$  (à 0,06 %) sur une surface cutanée intacte ou abrasée d'un pouce carré chez le lapin.

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes de synthèse et d'œstrogènes naturels augmente la fréquence des carcinomes du sein, du col de l'utérus, du vagin et du foie. L'administration percutanée d'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g/100 g et 7,5 g/100 g de poids corporel) à des rates a produit des effets thérapeutiques sur l'utérus et le vagin, celles-ci montrant des signes d'œstrus sans effets secondaires de nature hyperplasique.

## RÉFÉRENCES

1. Barrat J. Comparison of the effects of oral and percutaneous administration of estradiol on triglyceride plasma levels in menopausal women. Unpublished.
2. Barrett-Connor E. Hormone replacement and cancer. *Br Med Bull* 1992;48:345-55.
3. Beral V, Million W, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;69(9574):1703-10.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass 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):3243-53.
5. Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B. Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17 $\beta$ -estradiol. *Thromb Haemost* 1983;49:245.
6. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
7. De Lignieres B, Vincens M. Digestive absorption of progesterone administered orally to women. Unpublished article prepared for Besins-Iscovesco 1984.
8. De Lignieres B. Progestogens in the climacteric: Mechanism of action - water, salt metabolism and blood pressure. *International Proceedings J* 1989;1:93-9. In: Lobo RA, Whitehead MI, specialty editors. *Proceedings of the Consensus Development Conference on Progestogens*; 1988 Sep; Naples, Florida.
9. Dupont A, Dupont P, Cusan L, Tremblay M, Rioux J, Cloutier D, et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas* 1991;13:297-311.
10. Elkik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttann F, Guyenne PN, Corvol P, et al. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:888-92.
11. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. L-norgestrel and progesterone have different influences on plasma lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1983;13:447-53.
12. Feldman RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 1969;52:89-94.
13. Fenichel P, Balarac N, Isetta M, Melandri E, Tran DK, Bayle J, et al. Effects of an association of percutaneous estradiol and oral micronized progesterone on hemostasis

during perimenopause. Rev Fr Gynecol Obstet 1982;77:93-7.

14. Foidart JM, Dombrowicz N, de Lignieres B. Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol (Oestrogel<sup>®</sup>) or conjugated estrogens (Premarin<sup>®</sup>). In: Dusitsin N, Notelovitz M, editors. Physiological Hormone Replacement Therapy. Proceedings of a Symposium held at the 6th International Congress on the Menopause; 1990 Oct; Bangkok, Thailand. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1990. p. 99-107.
15. 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.
16. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007;13(5):453-63.
17. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996;348:983-7.
18. Hassager C, Riis BJ, Strøm V, Guyene TT, Christiansen C. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. Circulation 1987;76:753-8.
19. 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):605-13.
20. Jensen J, Riis BJ, Strøm V, Nilas L, Christiansen C. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1987;156:66-71.
21. Jensen PB, Jensen J, Riis BJ, Rødbro P, Strøm V, Christiansen C. Climacteric symptoms after oral and percutaneous hormone replacement therapy. Maturitas 1987;9:207-15.
22. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996;348:981-3.
23. Kornafel KL, March CM. Estradiol gel in the treatment of menopausal symptoms: A placebo-controlled double-blind case study of efficacy and safety. South Med J 1992;85:270.

24. Lacey JV Jr, 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.
25. Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M. Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res* 1990;22:345-51.
26. Lyrenas S, Carlstöm K, Backström, von Shoultz B. A comparison of serum oestrogen levels after percutaneous and oral administration of oestradiol-17 $\beta$ . *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:181-7.
27. Mean Term Toxicity of Estradiol via the Injectable and Percutaneous routes in the Female rat. *SIR International*; 1984 Jan 3; Montrouge, France.
28. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, de Lignieres B, Cusan L, Dupont P, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:373-9.
29. Mosnier-Pudar H, Faguer B, Guyenne TT, Tchobroutsky G. Effets de la substitution par 17  $\beta$  estradiol percutané et progestérone orale sur la tension artérielle et les paramètres métaboliques chez des patientes ménopausées diabétiques non insulino-dépendantes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991;84:1111-5.
30. Moyer DL, de Lignières B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993;59:992-7.
31. Nilsson B, Holst J, Von Schoultz B. Serum levels of unbound 17 $\beta$ -oestradiol during oral and percutaneous postmenopausal replacement therapy. *Br J Obst Gyn* 1984;91:1031-6.
32. Prince DL. Report on the guinea pig hypersensitivity study for Oestrogel active lot #ZLEA. Fairfield (NJ): Gibraltar Biological Laboratories Inc.; 1987. Report No.: 41907.
33. Report on the acute toxicity of Oestrogel active lot #ZLEA (skin irritation). Fairfield (NJ): Gibraltar Biological Laboratories Inc.; 1987. Study No. 757-192-800.
34. Riis BJ, Thomsen K, Strøm V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:61-5.
35. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2548-56.

36. Scott RT Jr, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: A crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991;77:758-64.
37. 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.
38. 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.
39. Simon JA, Hodgen GD, Archer DF. Are there significant differences between patch and gel cutaneous estradiol therapy? In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, Facchinetti F, editors. *Recent Research on Gynecological Endocrinology*. Vol 2. Casterton Hall: Parthenon Publishing: 1988. p. 317-24.
40. Sitruk-ware R, de Lignieres B, Basdevant A, Mauvais-Jarvis P. Absorption of percutaneous oestradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1980;2:207-11.
41. Toxicopharmacological survey (Oestrogel). Paris, France: Laboratories Besins-Iscovesco.
42. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, Van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-7.
43. Wendker H, Schaefer H, Zesch A. Penetration kinetics and distribution of topically applied oestrogens. *Arch Dermatol Res* 1976;256:67-74.
44. 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):1701-12.
45. Writing Group for the WHI 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;288:321-33.
46. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):641-51.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



(Estradiol 17  $\beta$ , sous forme d'estradiol semi-hydraté)

#### IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'ESTROGEL® (estradiol 17  $\beta$ ) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ESTROGEL®.

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à utiliser ESTROGEL® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il vous informera sur les risques possibles de l'hormonothérapie substitutive révélés par l'étude de la *Women's Health Initiative*.

Les renseignements fournis dans ce feuillet ne remplacent pas les conseils de votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement. Si vous avez des questions ou des préoccupations, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament

L'emploi d'ESTROGEL® est approuvé dans la situation suivante :

- œstrogénothérapie substitutive chez les femmes en ménopause qui présentent des symptômes ménopausiques, dont les bouffées de chaleur, les perturbations du sommeil et la sécheresse vaginale.

**ESTROGEL® ne doit pas être utilisé par des femmes non hystérectomisées (qui n'ont pas subi l'ablation de l'utérus) à moins qu'il soit prescrit en association avec un progestatif.**

ESTROGEL® ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin; un suivi régulier (au moins une fois par année) doit être prévu pour permettre de repérer tout effet secondaire du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Il se peut qu'à cette occasion, le médecin vérifie votre pression sanguine et qu'il procède à un test de Papanicolaou (test Pap) ainsi qu'à un examen de vos seins et à un examen gynécologique. Vous devriez subir

une mammographie avant de commencer votre traitement, puis aux intervalles réguliers recommandés par votre médecin. Ce dernier pourrait également demander que certaines analyses sanguines soient faites.

Vous devriez discuter sérieusement des risques et des avantages de l'hormonothérapie substitutive (HTS) avec votre médecin. Il faudrait discuter régulièrement avec lui de la nécessité de poursuivre l'HTS.

##### Les effets de ce médicament

###### À PROPOS DE LA MÉNOPAUSE

La ménopause n'est pas une maladie. La ménopause est une période naturelle et prédéterminée de la vie d'une femme coïncidant avec la diminution de la production des hormones féminines, les œstrogènes et la progestérone, par les ovaires. Chez la plupart des femmes, cette période survient entre 45 ans et 55 ans. Elle peut avoir lieu plus tôt en cas d'ablation chirurgicale des ovaires.

Les symptômes associés à la ménopause varient d'une femme à l'autre. Les symptômes les plus courants sont les bouffées de chaleur/bouffées vasomotrices. Parmi les symptômes que certaines femmes peuvent présenter après la ménopause, on compte l'insomnie (réduction de la qualité du sommeil) et l'atrophie vaginale (sécheresse). Votre médecin peut vous fournir de l'information additionnelle sur la ménopause.

Le principe actif d'ESTROGEL® est l'estradiol, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en bonne santé qui sont en âge d'avoir des enfants, l'estradiol est le principal œstrogène produit par les ovaires. Deux pressions sur le poussoir du flacon-doseur ESTROGEL® libèrent 2,5 grammes de gel contenant 1,5 milligramme de l'œstrogène qu'on appelle « estradiol ». Le gel doit être appliqué sur une grande surface de la peau (> 2 000 cm<sup>2</sup>), par exemple les deux bras. Ce gel sera rapidement absorbé par les couches sous-jacentes de la peau. Au fil du temps, l'estradiol sera lentement libéré dans la circulation sanguine.

ESTROGEL® ne contient pas de progestatif.

Pour obtenir de l'information sur la dose à prendre et sur la fréquence de la prise, consultez la section *UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT* ci-dessous.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas ESTROGEL® si :

- vous avez une maladie du foie;

- vous avez déjà eu un cancer du sein ou un cancer de l'endomètre (cancer de l'utérus);
- vous avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (prolifération exagérée de la couche interne de l'utérus);
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inexpliqués ou inattendus;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez déjà eu une maladie coronarienne (y compris un infarctus) ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous avez des migraines;
- vous avez des antécédents de formation de caillots de sang;
- vous présentez une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- vous avez perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux;
- vous êtes atteinte d'un cancer hormonodépendant ou on soupçonne que vous l'êtes;
- vous avez eu une réaction allergique ou une réaction inhabituelle à ESTROGEL<sup>®</sup> ou à l'une de ses composantes (voir l'information sur les ingrédients médicinaux et non médicinaux ci-dessous).

#### L'ingrédient médicinal

L'ingrédient médicinal d'ESTROGEL<sup>®</sup> est l'estradiol 17 β.

#### Les ingrédients non médicinaux

Carbopol 980, éthanol, eau purifiée et triéthanolamine.

#### La présentation

ESTROGEL<sup>®</sup> est offert en flacon-doseur de 80 g. Chaque pression sur le poussoir libère 1,25 g de gel (0,75 mg d'estradiol 17 β).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

L'étude Women's Health Initiative (WHI) est une étude clinique d'envergure visant à évaluer les bienfaits et les risques liés au traitement associant œstrogènes + progestatif par voie orale et à l'*œstrogénothérapie simple*, comparativement au placebo (pilule ne contenant pas d'ingrédient actif) chez les femmes en postménopause.

Selon les résultats de l'étude WHI, l'*association œstrogènes + progestatif* par voie orale est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'AVC, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (formation de caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre) chez les femmes en postménopause.

L'étude de la WHI révèle également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru de thrombose veineuse profonde chez les femmes en postménopause ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).

Par conséquent, une attention particulière doit être accordée aux éléments suivants :

- le risque accru de cancer envahissant du sein, de crise cardiaque, d'AVC et de formation de caillots de sang dans les poumons et dans les veines de gros calibre associé au traitement œstrogènes + progestatif;
- le risque accru d'AVC et de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre associé à l'*œstrogénothérapie simple*.
- le fait que les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies du cœur ou les AVC.
- le fait que les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être utilisés **à la plus faible dose efficace et durant la période la plus courte** possible. Un suivi médical régulier est recommandé.

#### Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo.

Selon les résultats de l'étude WHI, il n'y a aucune différence au niveau du risque de cancer du sein entre les femmes en postménopause qui ont déjà subi une

hystérectomie et qui prennent des *œstrogènes seuls* et celles qui prennent un placebo.

Les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ne doivent pas prendre des *œstrogènes*.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses aux seins, celles qui ont subi des biopsies mammaires ou qui ont obtenu un résultat anormal à une mammographie (radiographie des seins) doivent consulter leur médecin avant d'entreprendre une hormonothérapie.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début de l'hormonothérapie substitutive, et à intervalles réguliers pendant le traitement selon les recommandations du médecin.

L'examen régulier des seins par un médecin ainsi que la pratique régulière de l'auto-examen des seins sont recommandés à toutes les femmes. Demandez à votre médecin de vérifier votre technique d'auto-examen.

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

Le recours à l'*œstrogénothérapie simple* par les femmes en postménopause non hystérectomisées est associé à une augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus), ce qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la couche interne de l'utérus).

Si vous n'avez pas subi d'hystérectomie, vous devez prendre un progestatif (autre hormone) de façon régulière durant un certain nombre de jours chaque mois pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

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

Si vous avez subi une ablation de l'utérus, vous ne risquez pas l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre. C'est pourquoi le traitement progestatif n'est généralement pas requis chez les femmes hystérectomisées.

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

Certaines études ont révélé que le traitement aux *œstrogènes* pendant une durée de 5 ans ou plus, administrés seuls ou en association avec un *progestatif*, est associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

#### **Maladies du cœur et AVC**

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo.

Les résultats de l'étude de la WHI révèlent également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru d'AVC chez les femmes hystérectomisées en postménopause, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence sur le plan du risque de maladie coronarienne chez cette population de femmes.

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

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo. Les résultats de l'étude WHI révèlent également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre chez les femmes hystérectomisées en postménopause, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence pour ce qui est du risque de formation de caillots de sang dans les poumons.

Le risque de formation de caillots de sang augmente en fonction de l'âge, des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, du tabagisme et d'un excès de poids important. Le risque de formation de caillots de sang augmente également de façon temporaire en cas d'immobilisation prolongée et par suite d'une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre médecin des facteurs de risque liés à la formation de caillots de sang puisque ces derniers peuvent mettre la vie en danger ou causer des déficiences graves.

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

Chez les femmes en postménopause, l'*œstrogénothérapie* a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

#### **Démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles)**

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) a été réalisée dans le cadre de l'essai WHI. Selon cette recherche, le traitement associant *œstrogènes + progestatif* par voie orale est associé à un risque accru de démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles) chez les

femmes âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo. L'étude WHIMS n'a toutefois pas révélé de différence sur le plan du risque de démence associée à l'œstrogénothérapie simple chez les femmes hystérectomisées en postménopause âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo.

### Sensibilité de contact

Appliquer des produits sur la peau peut donner lieu à des réactions de sensibilité de contact. Bien qu'extrêmement rares, les réactions de sensibilité de la peau peuvent se transformer en réaction d'hypersensibilité grave en cas d'utilisation continue du gel.

### AVANT d'entreprendre un traitement par ESTROGEL<sup>®</sup>, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu une maladie du foie, des tumeurs au foie ou une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), ou des démangeaisons en rapport avec la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse;
- vous avez déjà eu une maladie des seins (y compris des masses sur les seins) et/ou subi une biopsie des seins, ou si une femme de votre famille a déjà eu un cancer du sein;
- vous avez déjà eu une hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus);
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inexplicables ou inhabituels;
- vous avez déjà ressenti une pression ou une douleur dans le ventre ou la région pelvienne;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins (tissu anormalement épais dans l'utérus) ou d'endométriose (anomalie de la couche interne de l'utérus);
- vous avez des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'AVC ou des antécédents familiaux de formation de caillots de sang;
- vous avez des migraines;
- vous avez des antécédents personnels de thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- vous avez partiellement ou complètement perdu la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous avez déjà eu des réactions allergiques ou des réactions d'intolérance à ESTROGEL<sup>®</sup> ou à l'un de ses ingrédients, ou à tout autre médicament ou substance;
- vous fumez;
- vous faites de l'hypertension artérielle;
- vous avez déjà eu une maladie des reins, fait de l'asthme ou de l'épilepsie (convulsions);
- vous avez eu une maladie des os (y compris certains problèmes métaboliques ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;

- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie touchant un pigment du sang);
- vous avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides (type de graisse dans le sang);
- vous avez déjà fait une dépression;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou si vous avez connu des épisodes d'enflure des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du système digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de perte de l'audition causée par une ostospongiose;
- vous allaitez.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### Les médicaments qui peuvent interagir avec ESTROGEL<sup>®</sup> comprennent :

Les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine, l'atorvastatine, les antibiotiques, l'aminoglutéthimide, certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. le millepertuis), le phénobarbital, la phénytoïne, la troglitazone, l'acide ascorbique, l'acétaminophène, les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol, les progestatifs.

Les œstrogènes peuvent réduire l'efficacité des anticoagulants (substances qui empêchent la coagulation du sang), des antidiabétiques (médicaments contre le diabète) et les antihypertenseurs (médicaments contre l'hypertension artérielle).

Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qu'on se procure avec une ordonnance ou en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes médicinales, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### N'appliquez pas ESTROGEL<sup>®</sup> sur les seins pour éviter les effets indésirables et l'inconfort.

N'appliquez pas ESTROGEL<sup>®</sup> sur le visage ni sur une peau irritée ou abîmée.

### Posologie habituelle

La posologie recommandée d'ESTROGEL<sup>®</sup> est de 2,5 g, soit deux pressions du poussoir du flacon-doseur par jour du jour 1 au jour 25 de chaque mois ou du jour 1 au jour 21 d'un cycle de 28 jours. ESTROGEL<sup>®</sup> peut être appliqué le matin ou le soir après la douche ou le bain, de préférence environ à la même heure chaque jour. Si vous n'êtes plus menstruée ou que vos menstruations sont devenues irrégulières, vous pouvez entreprendre le traitement par ESTROGEL<sup>®</sup> à n'importe quel moment.

**Sous la supervision de votre médecin**, votre dose d'ESTROGEL<sup>®</sup> peut être ajustée pour répondre à vos besoins particuliers. Les tentatives d'ajustement posologique doivent être faites après deux mois de traitement. Une sensibilité des seins et/ou des saignements inattendus indiquent généralement que la dose est trop forte et qu'il faut la réduire. En revanche, si la dose choisie ne parvient pas à maîtriser vos symptômes de ménopause, la posologie pourrait être ajustée à la hausse.

Vous devriez discuter régulièrement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre l'œstrogénothérapie.

### QUAND ET COMMENT APPLIQUER ESTROGEL<sup>®</sup>

#### Flacon-doseur ESTROGEL<sup>®</sup>

- Enlevez le gros capuchon du flacon-doseur. S'il s'agit d'un flacon-doseur neuf, enfoncez le poussoir une ou deux fois pour amorcer la pompe et jetez le gel qui en sort.
- Enfoncez le poussoir une première fois en recueillant le gel dans votre main. Appliquez le gel sur un bras, comme sur l'illustration. Enfoncez le poussoir une deuxième fois, et étendez cette fois le gel sur l'autre bras.
- Assurez-vous d'avoir les mains propres au moment d'appliquer ESTROGEL<sup>®</sup> sur votre peau, qui doit être propre et sèche. Vous devez étendre le gel sur une grande surface de peau (au moins 2 000 cm<sup>2</sup>), ce qui correspond environ à 4 fois la grandeur de votre main. On recommande d'appliquer ESTROGEL<sup>®</sup> sur les deux bras, comme le montre l'illustration. Si vous le préférez, vous pouvez appliquer le gel sur une autre partie du corps, comme l'abdomen ou la face interne des cuisses. Cependant, il n'est pas nécessaire de changer régulièrement l'endroit où vous appliquez le gel. **N'appliquez pas ESTROGEL<sup>®</sup> sur les seins, car cela pourrait causer des effets indésirables et de l'inconfort.** Ne l'appliquez pas non plus sur le visage, ni sur une peau irritée ou abîmée.
- Laissez sécher le gel pendant 2 minutes avant de vous habiller. ESTROGEL<sup>®</sup> est inodore et ne tache pas.
- Le flacon-doseur renferme une quantité suffisante de gel pour environ 1 mois (c.-à-d. 64 doses mesurées) à la dose recommandée de deux pressions par jour (2,5 g). La quantité de gel libérée par la suite risque d'être insuffisante, c'est pourquoi vous devriez vous procurer un nouveau flacon-doseur.
- Remettez toujours le petit capuchon sur l'embout du poussoir et le gros capuchon sur le flacon-doseur après usage.



**Surdose**

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

Les symptômes suivants peuvent apparaître lorsqu'une personne prend accidentellement une trop grande quantité d'ESTROGEL® : nausées (envie subite de vomir), sensibilité aux seins, rétention d'eau, crampes abdominales, maux de tête, étourdissements, ballonnements et, chez la femme, saignements vaginaux.

En cas de surdose ou d'ingestion accidentelle d'ESTROGEL®, consultez votre médecin et(ou) le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose d'ESTROGEL® manquée doit être prise dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il convient de sauter la dose oubliée et de prendre seulement la dose habituelle. Ne doublez pas la dose d'ESTROGEL®. Dans le doute, consultez votre fournisseur de soins de santé.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Dans de très rares cas, le traitement par ESTROGEL® peut entraîner des irritations de la peau. Selon la dose d'ESTROGEL® et la sensibilité de la patiente, les effets secondaires suivants sont possibles :

- saignements génitaux ou microrragie (léger saignement vaginal) entre les menstruations normales;
- maux de tête ou humeur dépressive
- sensibilité ou gonflement des seins;
- rétention d'eau (ballonnements, enflure);
- hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus);
- nausée (envie subite de vomir), maux de ventre (crampes, pression, douleur);
- trouble de la vésicule biliaire, altération de la fonction du foie
- crampes menstruelles;
- démangeaisons et écoulement vaginaux;
- douleur durant les relations sexuelles;
- douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner;
- syndrome prémenstruel (SPM);
- inflammation de la vessie;
- marques ou taches brunes sur la peau exposée (masque de grossesse);
- éruptions sur la peau, nodules ou bosses rouges sensibles ou autres réactions de la peau;
- perte de cheveux, présence excessive de poils;

- acné;
- palpitations (impression déplaisante de sentir le cœur battre fort et inégalement);
- accentuation des varices (veines visibles et proéminentes);
- nervosité;
- fatigue;
- irritabilité;
- intolérance aux lentilles cornéennes;
- changement de l'appétit et du poids;
- changement du désir sexuel;
- douleur dans les articulations et les muscles, d'une durée habituelle de 3 à 6 semaines seulement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence	Symptôme/ effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Augmentation anormale de la coagulation			√
	Augmentation de la tension artérielle		√	
	Maux de ventre, nausées ou vomissements		√	
	Masses aux seins		√	
	Douleur thoracique en étai ou serrement			√
	Douleur ou enflure de la jambe			√
	Humeur maussade persistante			√
	Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou essoufflements soudains			√
	Perte soudaine partielle ou complète de la vue			√
	Migraine			√
	Mal de tête intense et soudain ou			√

	aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissement, perte de conscience, altération de la vue ou de la parole ou encore faiblesse ou insensibilité touchant un bras ou une jambe			
	Saignements vaginaux inattendus		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'emploi d'ESTROGEL<sup>®</sup>, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le capuchon doit toujours être remis correctement sur le flacon d'ESTROGEL<sup>®</sup>, et le produit doit être conservé à la température ambiante (15-30 °C). La date à partir de laquelle il ne faut plus utiliser le flacon-doseur est indiquée après l'abréviation « Pér. » (pour « date de péremption »).

Gardez hors de la portée des enfants.

### RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX À NE PAS OUBLIER

1. Ce médicament vous a été prescrit pour traiter le problème de santé que vous présentez actuellement. Ne l'utilisez pas pour autre chose.
2. Ne permettez pas à d'autres personnes de prendre vos médicaments et n'utilisez pas les médicaments qui ont été prescrits à quelqu'un d'autre.
3. Assurez-vous de nommer à tous les médecins qui vous soignent les médicaments que vous prenez. Portez toujours sur vous une carte de renseignements médicaux indiquant le nom des médicaments que vous prenez. Cette information peut se révéler très importante en cas d'accident.
4. Rapportez tous les médicaments inutilisés à votre pharmacien, qui prendra les mesures nécessaires pour qu'ils soient détruits de façon sécuritaire.
5. Assurez-vous que les personnes qui vivent avec vous ou qui prennent soin de vous lisent ce feuillet de renseignements.

### SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire part à Canada Vigilance aux coordonnées ci-dessous :

Site Web : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)  
 Téléphone (numéro sans frais) : 1 866 234-2345  
 Télécopieur (numéro sans frais) : 1 866 678-6789  
 Envoi postal affranchi :

Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 Indice postal 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**REMARQUE :** Pour savoir comment prendre en charge votre effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'informer Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit auprès du promoteur.

Merck Canada Inc.  
 Kirkland (Québec) H9H 4M7  
 1 800 463-5442

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

© 2011, Merck Canada Inc. Tous droits réservés.

Dernière révision : le **31 janvier 2011**

<sup>®</sup>ESTROGEL est une marque déposée de Merck Canada Inc.