

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

OGEN*

(estropiate)

Comprimés à 0,75, 1,5 et 3,0 mg

Estrogène

Pfizer Canada Inc.
17300, route Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
Le 25 mai 2009

N° de contrôle : 120830

* Pharmacia Enterprises S.A.
Pfizer Canada Inc., licencié

© Pfizer Canada Inc. 2009

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	21
BIBLIOGRAPHIE.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

OGEN*

estropipate

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé dosé à 0,75, 1,5 et 3 mg	Lactose (<i>Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien / Métabolisme, sous Autres affections</i>).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OGEN (estropipate, USP) est indiqué pour le traitement des symptômes ménopausiques et postménopausiques. Chez les femmes dont l'utérus est intact, OGEN doit être accompagné d'un progestatif à la dose appropriée, le rôle de ce dernier étant de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre.

Enfants (< 16 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité d'OGEN chez l'enfant (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, sous Enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

Les estrogènes et les associations estroprogestatives sont contre-indiqués dans les cas énumérés ci-dessous.

- Dysfonctionnement ou affections hépatiques, tant que les résultats d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Néoplasie hormonodépendante (estrogènes ou progestérone) connue ou présumée, telle qu'un cancer de l'endomètre
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé ou antécédents de cancer du sein
- Hyperplasie de l'endomètre
- Saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués
- Grossesse confirmée ou présumée
- Présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou coronaropathie)

- Migraine classique
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive
- Cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique
- Hypersensibilité au médicament, à l'un de ses excipients ou à l'un des composants du contenant. *Pour obtenir une liste complète, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Dans le cadre de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*), on a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement par voie orale associant des *estrogènes et un progestatif* (n = 16 608) ou comportant des *estrogènes seuls* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{21, 24, 27}.

On a observé dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHI (âge moyen de 63,3 ans) un risque accru d'*infarctus du myocarde* (IM), d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant reçu pendant 5,2 ans un traitement d'association par des estrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour et de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo²¹.

On a observé dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI (âge moyen de 63,6 ans) un risque accru d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu pendant 6,8 ans un traitement par des estrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo²⁷.

Par conséquent, il est très important de tenir compte des recommandations ci-après au moment de prescrire OGEN :

- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, **ne doivent pas** être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** dans les indications approuvées.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits durant la **plus courte période possible** dans les indications approuvées.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

D'après les données épidémiologiques actuelles, l'emploi d'un traitement associant des *estrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru de cancer du sein invasif.

Dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHI, chez les 10 000 femmes ayant suivi cette HTS d'association pendant 1 an, on a relevé – par rapport au placebo :

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 pour l'HTS d'association et 30 pour le placebo²¹).

D'après les résultats de l'étude WHI, les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe de traitement par l'association estroprogestative étaient semblables sur le plan histologique à ceux qui se sont déclarés dans le groupe placebo, mais les tumeurs étaient plus grosses (moyenne [ET], 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9], respectivement; $p = 0,04$) et la maladie avait atteint un stade plus avancé par comparaison aux cancers diagnostiqués dans le groupe placebo.

Le pourcentage de femmes affichant des anomalies à la mammographie (recommandation de suivi à court terme ou anomalie suspecte ou fortement évocatrice de cancer) était significativement plus élevé dans le groupe de traitement par l'association estroprogestative que dans le groupe placebo. Cet écart est apparu après 1 an et s'est maintenu chaque année par la suite²⁴.

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI, on n'a pas décelé de différence statistiquement significative des taux de cancer du sein invasif chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par des estrogènes conjugués équinés comparativement aux témoins ayant reçu un placebo²⁷.

On conseille de ne pas prescrire d'estrogènes aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou à celles qui en ont déjà souffert (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des estrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré), ou un trouble mammaire lié à un accroissement du risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique à la biopsie). Il convient également d'évaluer les autres facteurs de risque connus de cancer du sein : nulliparité, obésité, apparition précoce des règles, âge avancé à la première grossesse menée à terme et ménopause tardive.

On recommande au médecin traitant de faire passer une mammographie à sa patiente avant la mise en route de l'hormonothérapie substitutive et de répéter cet examen à intervalles réguliers durant le traitement, s'il le juge nécessaire en tenant compte des risques perçus chez la patiente.

Les bienfaits généraux et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être envisagés sous tous les angles et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Il est important d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après 4 ans d'une hormonothérapie estroprogestative (d'après les résultats de l'étude WHI) et de soulever ce risque en fonction des bienfaits connus du traitement.

Le médecin doit également conseiller à la patiente d'effectuer l'autoexamen des seins à intervalles réguliers.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre

L'estrogénothérapie substitutive employée seule augmente le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre (chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie). Chez les femmes dont l'utérus est intact, OGEN doit être accompagné d'un progestatif à la dose appropriée, le rôle de ce dernier étant de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.

Cancer de l’ovaire

Selon certaines études épidémiologiques récentes, l’emploi d’une hormonothérapie substitutive (par les estrogènes seuls et par une association estroprogestative), et plus particulièrement d’une HTS se prolongeant pendant 5 ans ou plus, a été associé à un risque accru de cancer de l’ovaire.

Système cardiovasculaire

Les résultats des études HERS, HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et WHI (*Women’s Health Initiative*) révèlent que l’emploi d’un traitement associant des *estrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru de maladie coronarienne^{21,22, 23}. Les résultats de l’étude WHI indiquent pour leur part que l’emploi d’un traitement comportant des *estrogènes seuls* ou associant des *estrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru d’accident vasculaire cérébral^{21, 27}.

Résultats de l’étude WHI

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant des *estrogènes et un progestatif* pendant 1 an dans le cadre de l’étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

- 8 cas de plus d’accident vasculaire cérébral (29 par rapport à 21);
- 7 cas de plus de maladie coronarienne (37 par rapport à 30)²¹.

Chez 10 000 femmes hystérectomisées ayant suivi une HTS comportant des *estrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l’étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

- 12 cas de plus d’accident vasculaire cérébral (44 par rapport à 32);
- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie coronarienne²⁷.

Résultats des études HERS et HERS II

L’étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique comparatif avec placebo mené après répartition aléatoire et consacré à la prévention secondaire de la coronaropathie, a été réalisée chez des femmes ménopausées qui présentaient des antécédents établis de maladie cardiaque (n = 2763; âge moyen de 66,7 ans). Le traitement hormonal associant les estrogènes conjugués équins (ECE) administrés par voie orale à une dose de 0,625 mg par jour et l’acétate de médroxyprogestérone (AMP) à 2,5 mg par jour n’a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. En termes plus précis, dans le cadre d’un suivi moyen de 4,1 ans, le traitement associant les ECE et l’AMP n’a pas réduit la fréquence globale des manifestations coronariennes chez les femmes ménopausées atteintes d’une coronaropathie établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe ayant reçu le placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes²².

Parmi les femmes admises à l’étude HERS, 2321 ont consenti à prendre part à une phase de prolongation sans insu (HERS II). La durée moyenne du suivi de l’étude HERS II est de 2,7 ans, pour totaliser un suivi moyen de 6,8 ans. Après 6,8 ans, l’hormonothérapie n’a pas permis de réduire le risque d’accident cardiovasculaire chez les femmes atteintes d’une maladie coronarienne²³.

Tension artérielle

L'hormonothérapie substitutive entraîne parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant l'HTS. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes normotendues ou hypertendues avant le traitement doit être évaluée, et il se peut que l'on doive mettre fin à l'HTS.

Oreilles/nez/gorge

Otosclérose

Il faut user de prudence quand on administre des estrogènes à des patientes atteintes d'otosclérose.

Système endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en périménopause. Il faut surveiller de près les diabétiques ou les patientes prédisposées au diabète pour dépister toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides et, en particulier, du taux sanguin de triglycérides.

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. On recommande aussi de prendre des mesures pour abaisser la lipidémie avant d'amorcer le traitement.

Synthèse de l'hème

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

Avec ou sans progestatif administré en concomitance, les estrogènes en administration prolongée influencent le métabolisme du calcium et du phosphore; ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de troubles du métabolisme ou de maladie osseuse maligne accompagnée d'hypercalcémie de même que chez celles qui souffrent d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des estrogènes doivent subir une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne, afin d'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans une plage acceptable (*voir la rubrique*

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

Autres affections

OGEN renferme du lactose. Chez les patientes atteintes d'affections héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase et la malabsorption du glucose-galactose, la gravité du cas doit être prise en sérieuse considération avant de prescrire OGEN. Ces patientes doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Appareil génito-urinaire

Saignement vaginal

En présence d'un saignement vaginal jugé anormal en raison de sa durée, de son irrégularité ou de son abondance pendant le traitement, on devra procéder à des épreuves diagnostiques, afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus, et on devra réévaluer le traitement.

Fibromyome utérin

La prise d'estrogènes peut faire augmenter la taille d'un fibromyome utérin existant. En présence d'une augmentation de volume, d'une douleur ou d'une sensibilité du fibromyome utérin, on doit cesser l'administration du médicament et procéder aux examens appropriés.

Endométriose

La prise d'estrogènes peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à une endométriose déjà diagnostiquée.

Appareil circulatoire

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques actuelles révèlent que l'emploi d'estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, est lié à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) chez les femmes ménopausées.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant *des estrogènes et un progestatif* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, y compris 8 cas de plus d'embolie pulmonaire²¹.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS comportant *des estrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de thromboembolie veineuse, sans observer toutefois de différence statistiquement significative pour ce qui est de la fréquence de l'embolie pulmonaire²⁷.

Parmi les facteurs de risque de TEV généralement admis, mentionnons les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut être le signe d'une prédisposition génétique), l'obésité morbide (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le tabagisme augmente le risque de TEV, qui s'accroît également avec l'âge.

Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme important peuvent accroître le risque de TEV de façon temporaire. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, on accordera une attention particulière aux mesures prophylactiques visant à prévenir la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, il convient de surveiller étroitement les patientes qui présentent des varices. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). En présence de telles manifestations ou lorsqu'on en soupçonne l'existence, il faut cesser immédiatement l'hormonothérapie compte tenu du risque d'invalidité prolongée ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, on interrompra l'administration des estrogènes, avec ou sans progestatif, au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Cholécystopathie

On a signalé chez les femmes ménopausées qui reçoivent des estrogènes un risque de 2 à 4 fois plus élevé d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Hémangiome hépatique

Il faut être particulièrement prudent quand on administre des estrogènes aux femmes ayant un hémangiome hépatique, car ils peuvent aggraver cette malformation.

Ictère

La prudence s'impose lors du traitement de patientes ayant des antécédents d'affections hépatiques et/ou biliaires. Si un ictère cholestatique se manifeste durant le traitement, on doit mettre fin à ce dernier et faire les examens appropriés.

Bilan de la fonction hépatique

Il convient d'établir un bilan périodique de la fonction hépatique dans les cas présumés de maladie hépatique. *Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir la rubrique **Surveillance et épreuves de laboratoire**.*

Systeme immunitaire

Œdème angioneurotique

Les estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les signes et les symptômes de l'œdème angioneurotique, particulièrement chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette affection.

Lupus érythémateux disséminé

Il faut être particulièrement prudent quand on administre ce médicament aux femmes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé.

Systeme nerveux

Insuffisance vasculaire cérébrale

L'apparition de troubles de la vision, de migraine classique, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

Démence

Les données épidémiologiques actuelles révèlent que l'emploi d'un traitement associant *des estrogènes et un progestatif* chez les femmes âgées de 65 ans et plus peut accroître le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une étude clinique secondaire, réalisée dans le cadre de l'étude WHI, avait pour but d'évaluer si l'hormonothérapie substitutive (administration par voie orale *d'estrogènes et d'un progestatif* ou *d'estrogènes seuls*) réduisait le

risque de démence chez des femmes ménopausées de 65 ans et plus (plage de 65 à 79 ans) qui ne souffraient pas de démence au départ^{25, 26}.

Dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu chaque jour un traitement associant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, ou un placebo, pendant 4,05 ans en moyenne.

L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

- 23 cas de plus de démence probable (45 avec l'HTS d'association et 22 avec le placebo)²⁵.

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu chaque jour 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

- 12 cas de plus de démence probable (37 avec les estrogènes seuls et 25 avec le placebo), mais cette différence n'a pas franchi le seuil de signification statistique²⁶.

Lorsqu'on réunit les données recueillies dans les 2 groupes de traitement de l'étude WHIMS (*estrogènes et progestatif* et *estrogènes seuls*), conformément au protocole original, on obtient pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an le résultat suivant :

- 18 cas de plus de démence probable (41 avec *les estrogènes et le progestatif* ou *les estrogènes seuls* et 23 avec le placebo)²⁶.

Épilepsie

Il faut être particulièrement prudent chez les femmes atteintes d'épilepsie, car les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent exacerber cette maladie. Il faut mettre fin au traitement quand la fréquence des crises convulsives augmente.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les estrogènes peuvent entraîner une rétention liquidienne. Par conséquent, la prudence s'impose dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, ou d'asthme. Si, au cours du traitement, en présence de l'un de ces troubles, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en fonction du cas qui se présente.

Populations particulières

Femmes qui allaitent : On a démontré que l'administration d'estrogènes aux femmes qui allaitent réduisait la quantité et la qualité du lait maternel. On a retrouvé des quantités mesurables d'estrogènes dans le lait de femmes qui prenaient OGEN. On déconseille donc d'administrer OGEN aux femmes qui allaitent.

Enfants : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'OGEN chez les enfants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'administrer OGEN (estropiate, USP), on doit procéder à un examen physique complet incluant la prise de la tension artérielle, l'examen des seins et des organes génitaux et un test de Papanicolaou. On doit procéder à une biopsie de l'endomètre au besoin seulement. Les épreuves

initiales doivent comprendre une mammographie, la mesure de la glycémie, de la calcémie, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie, ainsi que l'évaluation de la fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder au moins 1 fois par année à un examen. Les examens appropriés doivent être effectués régulièrement, à une fréquence déterminée par le médecin.

Il convient de discuter avec la patiente de l'importance de l'autoexamen régulier des seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Les réactions indésirables suivantes ont été signalées avec le traitement estroprogestatif en général :

Troubles sanguins et lymphatiques

Modification des résultats des épreuves de coagulation (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire*).

Troubles cardiovasculaires

Palpitations, élévation de la tension artérielle (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) et thrombose coronarienne.

Troubles endocriniens

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

Troubles oculaires

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

Troubles digestifs

Nausées, vomissements et malaises abdominaux (crampes, tension, douleur et ballonnement).

Troubles généraux et atteinte au point d'administration

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

Troubles hépatobiliaires

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

Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif

Douleur musculosquelettique, y compris une douleur à la jambe n'ayant aucun lien avec une thromboembolie, habituellement transitoire : de 3 à 6 semaines.

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, céphalées, étourdissements et névrite.

Troubles mentaux

Dépression mentale, nervosité et irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodée et œdème.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires

Métrorragie, microrragie, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modifications des érosions cervicales et de la quantité de sécrétions cervicales, gonflement des seins et sensibilité mammaire.

Atteintes cutanées ou sous-cutanées

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, perte des cheveux, hirsutisme et acné.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et de thromboembolie.

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

On a rapporté les effets suivants chez des patientes ayant reçu OGEN : ulcération buccale, ulcération de la langue, troubles de la démarche, hyperglycémie, réduction de la mobilité, troubles cognitifs, convulsions, troubles alimentaires, incontinence, dyspnée et prurit. Soulignons que la nature de la pharmacovigilance est telle qu'il est difficile de déterminer si les effets signalés sont véritablement imputables à OGEN et d'établir de manière certaine le lien de causalité pour chaque cas.

Si les symptômes indésirables persistent, on doit remettre en question le recours à l'HTS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Les préparations comme les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine peuvent, par induction des enzymes hépatiques, nuire à l'activité des estrogènes administrés par voie orale.

Interactions médicament-médicament

La section ci-dessous contient des renseignements sur les interactions médicamenteuses associées aux produits contenant de l'éthinylestradiol (et plus particulièrement les contraceptifs oraux) qui ont été signalées dans les publications. On ne sait pas si de telles interactions peuvent survenir avec des médicaments contenant d'autres estrogènes. Il est recommandé de surveiller le traitement.

1. La biotransformation de l'éthinylestradiol est accrue par l'administration de rifampine et d'anticonvulsivants tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine. L'administration concomitante de troglitazone et de certains médicaments contenant de l'éthinylestradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol) réduit les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 30 %.

L'acide ascorbique et l'acétaminophène peuvent augmenter l'aire sous la courbe (ASC) et/ou les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol. L'administration concomitante d'atorvastatine et de certains médicaments contenant de l'éthinylestradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol) augmente de 20 % l'ASC de l'éthinylestradiol.

Les études cliniques de pharmacocinétique n'ont pas fait ressortir d'effet constant des antibiotiques (autres que la rifampine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

2. Les médicaments contenant de l'éthinylestradiol peuvent inhiber la biotransformation d'autres substances. On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques de cyclosporine, de prednisolone et de théophylline avec l'administration concomitante de certains médicaments contenant de l'éthinylestradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol). Les médicaments à base d'éthinylestradiol peuvent en outre induire la conjugaison d'autres composés.

Une diminution des concentrations plasmatiques d'acétaminophène et une augmentation de la clairance du témazépam, de l'acide salicylique, de la morphine et de l'acide clofibrigue ont été observées lorsque ces médicaments étaient administrés avec certains médicaments à base d'éthinylestradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol).

Interactions médicament-aliment

OGEN n'a fait l'objet d'aucune étude sur le risque d'interaction avec des aliments. On sait cependant que les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique du 17 β -estradiol, ce qui peut entraîner des effets indésirables.

Interactions médicament-herbe médicinale

Certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis), vendus sans ordonnance, pourraient entraver le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des associations estroprogestatives.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître l'ensemble des médicaments en vente libre qu'utilise la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels offerts au grand public dans les magasins de produits naturels.

Interactions médicament-mode de vie

L'abus d'alcool durant une HTS peut entraîner une hausse de la concentration d'estradiol dans le sang circulant.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les produits contenant des estrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests des fonctions endocrinienne et hépatique :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine; diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la TBG (globuline fixant la thyroxine), et donc, du taux total de l'hormone thyroïdienne (T4) circulante mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; diminution du T3 capté sur résine, témoignant du taux élevé de TBG; le taux de T4 libre demeure inchangé;
- le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (ou transcortine, globuline liant les corticostéroïdes) et la SHBG (globuline liant les stéroïdes sexuels), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; les concentrations des hormones libres ou biologiquement actives demeurent inchangées;
- intolérance au glucose;
- augmentation du taux sérique de triglycérides et de phospholipides.

Pour que les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus puissent être considérés comme fiables, il faut que le traitement ait été interrompu pendant 2 à 4 semaines. Au moment de confier des spécimens au pathologiste, on doit l'informer du fait que la patiente suit une HTS.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En général, on recommande l'administration cyclique des estrogènes (pendant 21 à 25 jours suivis d'un congé thérapeutique de 5 à 7 jours) en association avec un progestatif chez les femmes dont l'utérus est intact, afin de réduire le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Des saignements de sevrage se produisent couramment vers la fin du congé thérapeutique. L'ajout d'une quantité de progestatif suffisante pour provoquer la transformation de l'endomètre s'impose chez les patientes recevant une quantité d'estrogènes non compensés suffisante pour provoquer des saignements vaginaux ou une hyperplasie de l'endomètre. La présence d'un saignement vaginal anormal chez ces patientes nécessite évidemment l'application immédiate de mesures diagnostiques appropriées.

Posologie recommandée et réglage posologique

Comme pour la plupart des médicaments, il faut adopter la posologie la plus faible permettant de maîtriser les symptômes. Il convient également d'évaluer périodiquement la nécessité de l'estrogénothérapie.

OGEN (estropipate, USP) est indiqué dans divers états de carence en estrogènes. La posologie quotidienne usuelle varie de 0,75 mg à 3,0 mg d'estropipate (OGEN). Au besoin, il faut régler la dose en fonction de la réponse de la patiente au traitement.

Chez les femmes non hystérectomisées, il est recommandé de prescrire OGEN avec une dose appropriée de progestatif, afin de prévenir le risque d'hyperplasie et/ou de cancer de l'endomètre. Par contre, chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas nécessaire d'inclure de progestatif dans l'hormonothérapie de substitution.

Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose du médicament, elle doit la prendre dès qu'elle constate son oubli, sauf s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose. Dans ce cas, elle doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante comme d'habitude. La patiente ne doit pas prendre deux doses à la fois pour compenser celle qui a été oubliée.

Administration

OGEN (estropipate, USP) se prend par la voie orale.

SURDOSAGE

Symptômes

De nombreux cas d'ingestion, chez de jeunes enfants, de doses élevées de substances estrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des estrogènes n'ont pas produit d'effet nocif aigu de nature grave. Chez la femme, un surdosage d'estrogènes peut toutefois causer des nausées, une douleur aux seins, de la rétention hydrique, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

Traitement

Traiter les symptômes.

Communiquer avec le centre antipoison régional pour obtenir de l'information sur le traitement des cas présumés de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'effet thérapeutique d'OGEN (estropipate, USP) est attribuable à l'estrone, qui est l'un des trois principaux estrogènes humains, les deux autres étant l'estradiol et l'estriol. Les estrogènes sont des stéroïdes hormonaux. Dans l'organisme, l'estradiol est rapidement hydrolysé en estrone, et l'estrone à son tour peut être hydratée en une substance moins active, l'estriol. Ces transformations se produisent rapidement, principalement dans le foie, où l'estrone peut aussi être retransformée librement en estradiol.

Les estrogènes agissent en régulant la transcription d'un certain nombre de gènes. Ils diffusent à travers la membrane cellulaire, se répandent dans la cellule et se lient au récepteur nucléaire des estrogènes, une protéine que l'on trouve dans les tissus estrogéno-sensibles et qui se fixe à l'ADN. Une fois activés par la liaison, ces récepteurs se lient à des séquences d'ADN particulières, ce qui mène à la transcription des gènes adjacents et aboutit aux effets observés. On a retrouvé des

récepteurs des estrogènes dans les tissus de l'appareil reproducteur, du sein, de l'hypophyse, de l'hypothalamus, du foie et des os de la femme.

Pharmacodynamie

Les estrogènes jouent un rôle important dans le développement et l'entretien de l'appareil reproducteur de la femme et des caractères sexuels secondaires. Ils favorisent la croissance et le développement du vagin, de l'utérus et des trompes de Fallope, ainsi que le développement des seins. Les estrogènes participent indirectement à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures génito-urinaires, aux modifications des épiphyses des os longs qui permettent la poussée de croissance pubertaire et son arrêt, à la pousse des poils pubiens et axillaires et à la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Tout comme d'autres hormones telles que la progestérone, les estrogènes participent étroitement au processus menstruel. Les estrogènes agissent aussi sur la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Après la ménopause, on observe une déplétion des estrogènes endogènes, consécutive à une baisse de l'activité ovarienne, qui peut entraîner une atrophie vulvovaginale symptomatique.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption par les voies digestives des estrogènes administrés par voie orale est ordinairement rapide et complète.

Au cours d'une étude croisée, après répartition aléatoire de 8 femmes ménopausées âgées de 51 à 60 ans, on a comparé la pharmacocinétique du sulfate d'estrone-pipérazine (2,5 mg/jour) à celle du valérate d'estradiol (2 mg/jour). On a fait des prélèvements de sang les jours 1 et 21 de l'étude, afin de mesurer les concentrations d'estrone (E_1), d'estradiol (E_2), de sulfate d'estrone (E_1S), de sulfate d'estradiol (E_2S) et de sulfate d'estriol (E_3S) par dosage radio-immunologique. En moyenne, les concentrations maximales de ces cinq substances dans le sang circulant sont atteintes entre 4,4 et 9,8 heures après l'administration. Après une dose unique de 2,5 mg de sulfate d'estrone-pipérazine, les concentrations d' E_1 et d' E_2 , mesurées par dosage radio-immunologique, ont augmenté durant une période approximative de 6,4 à 9,8 heures pour atteindre un maximum de 1,3 et de 0,25 nmol/L, respectivement.

Distribution : Dans la circulation, l'estrone se lie aux protéines dans une proportion de 50 à 80 %, habituellement sous une forme conjuguée au sulfate.

Biotransformation : Les estrogènes sont inactivés principalement dans le foie. En effet, au cours de leur cycle hépatique, ils se décomposent en métabolites moins actifs et se conjuguent avec les acides sulfurique et glucuronique.

Excrétion : Dans un cycle menstruel normal, l'excrétion quotidienne moyenne d'estrogènes endogènes atteint son maximum au moment de l'ovulation, soit 29 µg d'estriol, 21 µg d'estrone et 8 µg d'estradiol (au total, 58 µg). Chez la femme en bonne santé, l'excrétion quotidienne moyenne de ces trois estrogènes n'est que de 6 µg après la ménopause.

Durant les premières 24 heures après l'administration, 50 % de l'estrone ou de l'estradiol sont excrétés par voie rénale, 10 % se retrouvent dans les selles et le reste est réabsorbé.

Les demi-vies d'élimination de l'estrone (E_1), de l'estradiol (E_2) et du sulfate d'estrone (E_1S) sont de 18,5, 34,7 et 11,8 heures, respectivement.

Pharmacologie de l'estrogène

OGEN (estropipate, USP) est une substance estrogénique naturelle préparée à partir d'estrone cristalline purifiée, solubilisée sous forme de sulfate et stabilisée par la pipérazine. Assez hydrosoluble, elle est presque inodore et insipide. La pipérazine entrant dans la composition d'OGEN n'est pas suffisante pour exercer un effet médicamenteux; son ajout assure la solubilité, la stabilité et la puissance uniforme du sulfate d'estrone.

Après la ménopause, quand les ovaires ont cessé de fonctionner, l'organisme continue de produire une petite quantité de 17 β -estradiol, par aromatisation de l'androstènedione en estrone et, dans une moindre mesure, par transformation de la testostérone en 17 β -estradiol. L'estrone se transforme en 17 β -estradiol sous la médiation de la 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase. Les deux enzymes (aromatase et déshydrogénase) sont normalement présentes dans les adipocytes, le foie et les muscles. Chez les femmes non ménopausées, le rapport des concentrations plasmatiques de 17 β -estradiol (E₂) et d'estrone (E₁) (c'est-à-dire le rapport E₂/E₁) varie entre 0,5 et 2, selon la phase du cycle menstruel. Chez les femmes ménopausées non traitées, le rapport E₂/E₁ est inférieur à 0,5.

L'arrêt de la synthèse ovarienne de 17 β -estradiol après la ménopause peut avoir les effets suivants : instabilité de la thermorégulation provoquant des bouffées de chaleur qui s'associent à une perturbation du sommeil et à une diaphorèse; accélération de la perte osseuse (trabéculaire et corticale) menant à l'ostéoporose; altération du métabolisme des lipides et atrophie génito-urinaire causant de la dyspareunie et de l'incontinence urinaire.

Durant un traitement prolongé, il faut prévenir l'hyperplasie de l'endomètre chez les patientes dont l'utérus est intact. Selon des données publiées, 12 à 14 jours de traitement séquentiel par un progestatif durant un traitement de substitution estrogénique réduisent l'apparition d'hyperplasie de l'endomètre et par conséquent, des saignements irréguliers et des cancers de l'endomètre, comparativement à un traitement estrogénique seul.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver ce produit à la température ambiante, soit de 15 à 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OGEN (estropipate, USP) est présenté dans les teneurs suivantes :

- OGEN (0,75 mg d'estropipate, équivalant à 0,625 mg de sulfate d'estrone sodique), comprimé sécable jaune, de forme ovale, portant l'inscription « U » gravée sur une moitié et « 3772 » gravée sur l'autre, en flacons de 100 comprimés.

OGEN (1,5 mg d'estropipate, équivalant à 1,25 mg de sulfate d'estrone sodique), comprimé sécable pêche, de forme ovale, portant l'inscription « U » gravée sur une moitié et « 3773 »

gravée sur l'autre, en plaquettes alvéolées de 20 comprimés (5 plaquettes par boîte) et en flacons de 100 comprimés.

- OGEN (3,0 mg d'estropipate, équivalent à 2,5 mg de sulfate d'estrone sodique), comprimé sécable bleu, de forme ovale, portant l'inscription « U » gravée sur une moitié et « 3774 » gravée sur l'autre, en plaquettes alvéolées de 20 comprimés (5 plaquettes par boîte) et en flacons de 100 comprimés.

Composition

Chaque comprimé OGEN (estropipate, USP) contient un principe actif, l'estropipate, USP, à l'une des teneurs suivantes : 0,75 mg, 1,5 mg ou 3,0 mg.

Il renferme également les excipients suivants : lactose monohydraté et/ou lactose anhydre, stéarate de magnésium, phosphate de potassium dibasique, trométhamine, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, cire d'huile végétale hydrogénée, eau purifiée et alcool.

OGEN à 0,75 mg contient également du jaune FD et C n° 10 et du jaune FD et C n° 6.

OGEN à 1,5 mg contient également du jaune FD et C n° 6.

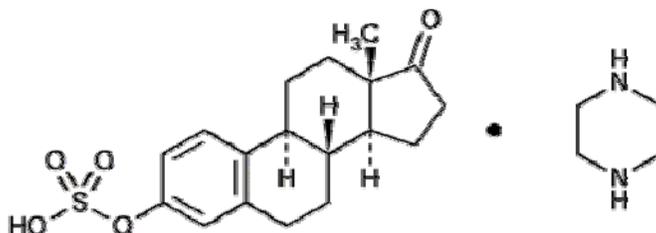
OGEN à 3,0 mg contient également du bleu FD et C n° 2.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	estropipate
Nom chimique :	3-(sulfooxy)estra-1,3,5(10)-trién-17-one, composé avec la pipérazine (1:1)
Formule moléculaire:	$C_{18}H_{22}O_5S \cdot C_4H_{10}N_2$
Masse moléculaire :	436,57
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Forme physique :	Poudre fine, cristalline, de couleur blanche à jaunâtre
Solubilité :	Très légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool
Point de fusion :	190 °C

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités des essais

Les résultats des études décrites ci-dessous ont été publiés dans la littérature médicale.

Dans le cadre d'une étude avec permutation menée à double insu auprès de 168 femmes symptomatiques (dont 131 ont achevé l'étude), dont la moyenne d'âge était de 49 ans (min. : 31; max. : 78), on a comparé l'estropipate à 3,0 mg à un estrogène conjugué équin (ECE) à 1,25 mg pour le traitement des symptômes ménopausiques. Précisons qu'après avoir administré un traitement par l'estropipate ou l'ECE pendant un premier cycle de 21 jours, puis procédé à la permutation des traitements durant un second cycle de 21 jours, on a démontré que les deux traitements éliminaient ou atténuaient considérablement les symptômes ménopausiques. L'absence de bouffées vasomotrices et de sueurs a été signalée par 45 % et 56 % des patientes, respectivement, durant l'un ou l'autre des cycles de traitement. Des résultats semblables ont été obtenus pour les symptômes tels que céphalées (46 %), insomnie (53 %), dépression (47 %) et anxiété (38 %). Trente-cinq des 131 patientes ont signalé des effets indésirables durant leur traitement par l'estropipate. La tension mammaire, les nausées, l'œdème, le gain pondéral et le manque d'énergie figuraient parmi les effets indésirables courants qui ont été signalés.

Dans une étude avec permutation menée à double insu auprès de 40 femmes ménopausées, âgées de 38 à 46 ans, (les 40 participantes ont achevé l'étude), on a comparé l'efficacité clinique de l'estropipate à celle de l'éthinylestradiol pour le traitement des symptômes ménopausiques. Un placebo a été administré durant les 21 premiers jours, suivi d'un congé thérapeutique de 7 jours. Vingt patientes ont reçu de l'estropipate à raison de 3,0 mg par jour, et les 20 autres patientes ont reçu de l'éthinylestradiol à raison de 0,03 mg par jour, toutes pendant 21 jours consécutifs suivis d'un congé thérapeutique de 7 jours avant la permutation des traitements. L'absence de bouffées vasomotrices a été signalée par 50 % des patientes, tandis que 52,5 % ont indiqué ne pas avoir été incommodées par des sueurs durant le traitement actif. Un pourcentage plus élevé de patientes a signalé que les bouffées vasomotrices et les sueurs étaient significativement moins intenses durant le traitement par l'estropipate ($p < 0,05$). L'insomnie, la dépression et l'anxiété étaient soulagées de façon significative ($p < 0,05$) et dans une mesure semblable par les deux traitements.

Un essai clinique comparatif avec placebo de 8 semaines a été réalisé auprès de 20 femmes symptomatiques, âgées de 35 à 45 ans, dans le but de traiter les symptômes de la ménopause. Après répartition aléatoire, les patientes ont reçu le placebo ou l'estropipate à raison de 3,0 mg par jour. Des suivis hebdomadaires ont permis de déterminer le degré de soulagement des symptômes et de mesurer le taux plasmatique d'estradiol de manière à évaluer la réussite du traitement. Chez toutes les patientes ayant reçu l'estropipate, le taux plasmatique d'estradiol a augmenté, et cette augmentation s'est accompagnée d'un soulagement des symptômes. Dans le groupe témoin, on n'a observé ni élévation du taux plasmatique d'estradiol ni soulagement des symptômes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

TOXICOLOGIE

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'estrogènes naturels ou de synthèse fait augmenter la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Royal College of General Practitioners. Oral contraception and thrombo-embolic disease. *J Coll Gen Pract* 1967;13:267-279.
2. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Br Med J* 1968;2:193-199.
3. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease: a further report. *Br Med J* 1969; 2:651-657.
4. Sartwell PR, Masi AT, Arthes FG, Greene GR, Smith HE. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiological case-control study. *Am J Epidemiol* 1969;90:365-380.
5. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. *Br Med J* 1970;2:203-209.
6. Herbst *et al.* Adenocarcinoma of the vagina. *N Eng J Med* 1971;284:878-881.
7. Lozman H, Barlow AL, Levitt DG. Piperazine estrone sulphate and conjugated estrogens equine in the treatment of the menopausal syndrome. *South MJ* 1971;64(9):1143-1149.
8. Cooper W, Marnie M, Daw E. A clinical trial of piperazine oestrone sulphate (Harmogen) in the treatment of menopausal symptoms. *Curr Med Res Opin* 1974;2:260-263.
9. Daw E. Duration of effect of treatment of menopausal symptoms by oestrogen fraction. *Curr Med Res Opin* 1975;3:22-25.
10. Daw E. Recent concepts in the treatment of menopausal symptoms. *Practitioner* 1975;215:501-507.
11. Aylward M, Maddock J, Lewis PA, Rees PL. Oestrogen replacement therapy and blood clotting. *Curr Med Res Opin* 1977;4:83-100.
12. Anderson ABM, Sklovsky E, Sayers L, Steele PA, Turnbull AC. Comparison of serum oestrogen concentrations in post-menopausal women taking oestrone sulphate and oestradiol. *Br Med J* 1978;1:140-142.
13. Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, Davies JL, Tonascia JA, Brown C, *et al.* Endometrial cancer and estrogen use. *N Eng J Med* 1979;300(1):9-13.
14. Wren BG, Routledge DA. Blood pressure changes oestrogens in climacteric women. *Med J Aust* 1981;(Nov):528-531.
15. Wren BG, Routledge DA. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas* 1983;5:135-142.
16. Wren BG, Brown LB, Routledge DA. Differential clinical response to oestrogens after menopause. *Med J Aust* 1982;2:329-332.
17. Padwick ML, Pyrse-Davies J, Whitehead MI. A simple method of determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Eng J Med* 1986;315:930-934.
18. Harris ST, Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC, Karp SK, McConnell AM, *et al.* The effects of estrone (Ogen) on spinal bone density of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:1980-1984.

19. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson K, *et al.* Prevention of Postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Eng J Med* 1991;325:1189-1195.
20. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson K, *et al.* Prevention of Postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Eng J Med* 1991;325:1189-1195.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;228(3):321-333.
22. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* for the Heart and Estrogen-progestin Replacement study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-613.
23. Grady S, 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(I):49-57.
24. 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):3243-3253.
25. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(20):2651-2662.
26. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al.* Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.
27. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701 – 1712.
28. 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.
29. 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

OGEN* (estropiate)

Comprimés à 0,75, 1,5 et 3,0 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la «monographie de produit» publiée par suite de l'homologation d'OGEN pour la vente au Canada, 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'OGEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

OGEN sert au traitement des symptômes de la ménopause.

Le traitement par OGEN doit se dérouler sous la supervision d'un médecin et faire l'objet d'un suivi périodique. Vous devez consulter votre médecin au moins 1 fois par année, afin qu'il puisse déceler tout effet secondaire associé à l'emploi de ce médicament. Votre première visite de suivi doit avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Lors de cette visite, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et vous faire passer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen gynécologique. Vous devez passer une mammographie avant d'entreprendre le traitement puis à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Votre médecin pourrait aussi vous prescrire des analyses de sang.

Vous devez discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive (HTS). Informez-vous régulièrement de la nécessité de poursuivre l'HTS auprès de votre médecin.

Les effets de ce médicament :

OGEN contient un estrogène synthétique qui est semblable aux estrogènes que fabriquent les ovaires de la femme. OGEN soulage les symptômes de la ménopause.

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

Vous ne devez pas prendre d'estrogènes si vous souffrez ou si vous avez déjà souffert des affections suivantes :

- Certains types de cancer, notamment le cancer du sein, le cancer de l'utérus ou le cancer de l'endomètre (paroi interne de l'utérus)
- Hyperplasie de l'endomètre (croissance exagérée de la muqueuse de l'utérus)
- Thrombophlébite (inflammation des varices) ou formation anormale de caillots dans vos vaisseaux sanguins ou encore, antécédents d'un tel problème. Un tel état peut causer une

inflammation douloureuse des veines (thrombophlébite) ou le blocage d'une veine dans une jambe (thrombose veineuse profonde), dans un poumon (embolie pulmonaire) ou dans un autre organe.

- Accident cérébrovasculaire ou crise cardiaque
- Migraines
- Maladie du cœur
- Maladie du foie
- Saignement vaginal inhabituel
- En période de grossesse
- Perte de vision partielle ou complète due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- Allergie connue ou soupçonnée à OGEN ou à l'un des ingrédients de ce médicament

L'ingrédient médicamenteux :

Estropiate

Les ingrédients non médicinaux importants :

Alcool, dioxyde de silicium colloïdal, jaune FD et C n° 10, jaune FD et C n° 6, bleu FD et C n° 2, cire d'huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et/ou lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, phosphate de potassium dibasique, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique et trométhamine.

OGEN à 0,75 mg contient également du jaune FD et C n° 10 et du jaune FD et C n° 6.

OGEN à 1,5 mg contient également du jaune FD et C n° 6.

OGEN à 3,0 mg contient également du bleu FD et C n° 2.

La présentation :

OGEN à 0,75 mg (0,75 mg d'estropiate, soit 0,625 mg de sulfate d'estrone sodique) est un comprimé sécable jaune, de forme ovale.

OGEN à 1,5 mg (1,5 mg d'estropiate, soit 1,25 mg de sulfate d'estrone sodique) est un comprimé sécable pêche, de forme ovale.

OGEN à 3,0 mg (3,0 mg d'estropiate, soit 2,5 mg de sulfate d'estrone sodique) est un comprimé sécable bleu, de forme ovale.

Les comprimés OGEN contiennent 0,75 mg, 1,5 mg ou 3,0 mg d'estropiate.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel; vous ne devez pas en donner à d'autres personnes, car cela risque de leur nuire, même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres.

Mises en garde et précautions importantes

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) est un essai clinique d'envergure qui a été réalisé en vue d'évaluer les bienfaits et les risques d'un traitement par voie orale associant des estrogènes et un progestatif ou comportant des estrogènes seuls, par comparaison à un placebo (une pilule qui ne renferme aucun ingrédient actif), chez des femmes ménopausées. L'étude WHI a fait ressortir un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident cérébrovasculaire, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées ayant reçu des estrogènes et un progestatif.

L'étude WHI a également fait ressortir un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) qui ont reçu des estrogènes seuls.

Par conséquent, vous devez sérieusement prendre en considération ce qui suit :

- L'emploi d'estrogènes associés à un progestatif comporte un risque accru de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- L'emploi d'estrogènes seuls comporte un risque accru d'accident cérébrovasculaire et de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les estrogènes, seuls ou associés à un progestatif, ne doivent pas être utilisés dans le but de prévenir une maladie du cœur ou un accident vasculaire cérébral.
- Les estrogènes, seuls ou associés à un progestatif, doivent être utilisés à la **plus faible dose efficace** et durant la **plus courte période** possible. Un suivi médical régulier est recommandé.

Cancer du sein – Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant reçu des estrogènes et un progestatif, comparativement aux femmes ayant reçu le placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui ont été traitées par des estrogènes seuls comparativement aux femmes ayant reçu le placebo.

Les femmes qui ont des antécédents de cancer du sein ne doivent pas prendre d'estrogènes.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de masses dans les seins, de biopsies mammaires ou de résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) doivent consulter leur médecin avant d'entreprendre une HTS.

Les femmes doivent passer une mammographie avant d'entreprendre une HTS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon le jugement du médecin. L'examen périodique des seins par un médecin et l'autoexamen régulier des seins sont recommandés chez toutes les femmes. Vous devriez revoir avec votre médecin la technique d'autoexamen des seins.

Croissance excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus – L'utilisation d'estrogènes seuls chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

Si vous avez encore votre utérus, il est conseillé de prendre un progestatif (une autre hormone) régulièrement durant un certain nombre de jours chaque mois, afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez parler à votre médecin concernant la prise d'un progestatif et les facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), vous n'êtes pas exposée au risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

Par conséquent, les femmes ayant subi une hystérectomie n'ont généralement pas besoin d'un traitement par un progestatif.

Cancer de l'ovaire – Selon certaines études, lorsque le traitement par des estrogènes seuls ou des estrogènes et un progestatif durait 5 ans ou plus, il s'associait à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Maladie du cœur et accident cérébrovasculaire – Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru d'accident cérébrovasculaire et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées traitées par l'association d'estrogène et de progestatif, comparativement au placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI ont mis en évidence un risque accru d'accident cérébrovasculaire, mais n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de maladie coronarienne, chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et qui étaient traitées par des estrogènes seuls, comparativement au placebo.

Coagulation anormale du sang – Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines chez les femmes ménopausées traitées par l'association d'estrogènes et d'un progestatif, comparativement au placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI ont mis en évidence un risque accru de formation de caillots de sang dans les grosses veines, mais n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de formation de caillots de sang dans les poumons, chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et qui étaient traitées par des estrogènes seuls,

comparativement au placebo.

Le risque de formation de caillots de sang augmente avec l'âge. Il existe d'autres facteurs de risque, notamment les antécédents de caillots de sang chez vous ou un membre de la famille, l'usage du tabac et l'excès de poids important. De plus, le risque de caillots augmente temporairement chez les personnes qui demeurent immobiles pendant de longues périodes et après une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez avoir une discussion avec votre médecin concernant les risques de formation de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou entraîner une grave invalidité.

Troubles de la vésicule biliaire – L'utilisation d'estrogènes chez la femme ménopausée a été associée à un risque accru de troubles de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence – La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une étude secondaire menée à la suite de l'étude WHI, a fait ressortir un risque accru de démence (perte de la mémoire et du fonctionnement intellectuel) chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui prenaient par voie orale des estrogènes et de la progestérone, comparativement au placebo. Par contre, l'étude n'a fait ressortir aucune différence en ce qui concerne la démence chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient subi une hystérectomie et qui prenaient par voie orale des estrogènes seuls, comparativement au placebo.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OGEN si :

- vous avez déjà fait une allergie ou une intolérance à un médicament ou à d'autres substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris des bosses dans les seins) et/ou avez déjà subi une biopsie des seins, ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou de cause inconnue;
- vous avez des antécédents de fibrome de l'utérus ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de tumeurs au foie ou de jaunisse (jaunissement des yeux et/ou de la peau) ou de démangeaisons liés à l'emploi d'estrogènes ou s'étant manifestés durant la grossesse;
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée œdème angioneurotique héréditaire, ou œdème de Quincke, ou vous avez déjà subi une enflure soudaine des mains, des pieds, de la face, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de surdité causée par une otosclérose;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous faites de l'hypertension (haute pression);

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de formation de caillots de sang, ou avez déjà fait une crise cardiaque ou un accident cérébrovasculaire;
- vous avez des antécédents de maladie des reins, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques et cancers qui affectent les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie de l'hémoglobine);
- votre taux de cholestérol ou d'autres matières grasses (comme les triglycérides) dans le sang est élevé.
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les produits à base d'herbes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments (comme les agents pour traiter la haute pression, le diabète, les caillots sanguins, l'insomnie, l'anxiété, l'épilepsie, la douleur et la tuberculose) peuvent empêcher **OGEN** d'agir. **OGEN** peut aussi affecter l'action d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

- Prenez **OGEN** en suivant les instructions du médecin ou du pharmacien.
- Avalez le comprimé tout rond, avec de l'eau.
- Consultez régulièrement votre médecin, c'est-à-dire tous les 3 à 6 mois, pour savoir si vous avez toujours besoin d'**OGEN** pour soulager vos symptômes.
- La dose quotidienne habituelle se situe entre 0,75 et 3,0 mg. Votre médecin devrait ajuster la dose d'**OGEN** au besoin, en fonction des effets obtenus.

Dose oubliée :

Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée. Il est important de prendre **OGEN** régulièrement à la même heure chaque jour. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à condition que quelques heures seulement se soient écoulées depuis l'heure de prise prévue. Si le nombre d'heures écoulées est plus grand ou si vous ne vous souvenez pas si vous avez pris ou non votre médicament, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure prévue.

Surdose :

Un surdosage d'estrogènes peut causer des nausées, des douleurs dans les seins, de la rétention d'eau, des ballonnements ou des saignements vaginaux. En cas de surdosage, appelez immédiatement votre médecin, l'hôpital ou le centre anti-poison.

Communiquez avec le centre antipoison de votre région pour obtenir de l'information en cas de surdosage.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, **OGEN** peut avoir des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : saignements vaginaux irréguliers, maux de tête, douleur aux seins, enflure par rétention d'eau, crampes abdominales, ballonnement et changement de l'appétit, du poids et de la libido.

D'autres effets secondaires sont possibles : hausse de la pression sanguine, problèmes de foie, taux élevé de sucre dans le sang, rétention liquidienne, augmentation de volume des tumeurs bénignes de l'utérus (fibromes), irritabilité, infections vaginales à champignons, acné, apparition de zones foncées sur la peau et perte des cheveux.

Si vous observez un effet secondaire non mentionné ci-dessus ou si n'importe lequel des effets susmentionnés persiste ou vous incommode, veuillez communiquer avec le médecin ou le pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	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	
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		√	
Bosse dans un sein		√	
Douleur constrictive ou sensation de lourdeur dans la poitrine			√
Douleur ou enflure d'une jambe			√
Tristesse persistante			√
Douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang ou essoufflement soudain			√
Perte de la vue partielle ou totale			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
Mal de tête soudain et intense ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vision ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
Saignement vaginal inattendu		√	
Jaunissement de la peau ou des yeux			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'OGEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver **OGEN** à une température entre 15 et 30 °C dans son emballage d'origine. Ne pas congeler.
- Toujours garder **OGEN** hors de la vue et de la portée des enfants.

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 graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par Internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet

par téléphone sans frais : 1-866-234-2345

par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada Inc. au : 1-800-463-6001.

Rédaction : Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5
Dernière révision : 25 mai 2009