

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr C.E.S.<sup>®</sup>

(comprimés d'estrogènes conjugués, DNC)

0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg et 1,25 mg

Estrogène

Valeant Canada limitée/Limited  
4787, rue Levy  
Montréal (Québec)  
H4R 2P9

Date de préparation :  
3 juin 2009

N<sup>o</sup> de contrôle de la demande d'homologation : 121115

# **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 .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
RÉFÉRENCES .....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>30</b>

# Pr C.E.S.<sup>®</sup>

## Estrogènes conjugués

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés / 0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg et 1,25 mg	<i>Lactose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne et métabolisme, sous Autres affections). Pour une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

C.E.S.<sup>®</sup> (comprimés d'estrogènes conjugués, DNC) est indiqué pour :

##### Chez les patientes

- Le soulagement des symptômes de la ménopause et de la postménopause, liés aux états de carence estrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale, y compris l'atrophie vaginale et vulvaire (avec ou sans prurit). **Lorsque prescrit uniquement pour le traitement de symptômes d'atrophie vulvaire ou vaginale, des produits d'application vaginale devraient être envisagés.**
- La prévention et le traitement de l'ostéoporose liée à une carence estrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale. Il s'agit d'un complément à d'autres mesures thérapeutiques importantes telles qu'un régime alimentaire adéquat, la prise de calcium et de vitamine D, le renoncement au tabagisme ainsi que des exercices réguliers des articulations portantes. On doit tenir compte des autres traitements disponibles au moment d'examiner la possibilité de prescrire C.E.S.<sup>®</sup> pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (voir l'encadré **Précautions**).
- L'hypo-estrogénie due à de l'hypogonadisme, à une castration ou à une insuffisance ovarienne primaire.
- La vaginite atrophique.

Chez les patientes non hystérectomisées, C.E.S.<sup>®</sup> devrait toujours être combiné à un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie/le carcinome de l'endomètre.

### Chez les patients de sexe masculin :

- Pour le cancer progressif inopérable de la prostate (en tant que traitement palliatif seulement lorsque la castration n'est pas réalisable, ou si elle échoue, ou si un épuisement thérapeutique survient à la suite d'une réaction à la castration).

**Gériatrie (> 65 ans) :** Voir indications ci-dessus.

**Pédiatrie (< 16 ans) :** C.E.S.<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le traitement avec C.E.S.<sup>®</sup> (estrogènes conjugués) est contre-indiqué chez les patientes souffrant d'un des troubles suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients des comprimés ou à l'une des composantes du contenant. Pour une liste complète, consulter la section Formes posologiques, Composition et conditionnement de la monographie du produit.
- Anomalies fonctionnelles ou troubles hépatiques, si les épreuves fonctionnelles hépatiques ne sont pas revenues à la normale.
- Néoplasie maligne estrogéno-dépendante confirmée ou suspectée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Cancer du sein connu, soupçonné ou antérieur.
- Saignements utérins anormaux d'origine non déterminée.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée (voir Populations spéciales, Femmes enceintes).
- Thromboembolie artérielle active ou antécédents de cette maladie (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronopathie).
- Thromboembolie veineuse active ou antécédents de cette maladie (telle que thrombose veineuse, embolie pulmonaire) ou thrombophlébite active.
- Perte partielle ou complète de la vue par suite d'affection vasculaire ophtalmique.
- Pendant l'allaitement, puisque les estrogènes se retrouvent dans le lait maternel.
- Migraine classique.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions sérieuses

L'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'*association d'estrogènes et de progestatifs* (n=16 608) et de l'*estrogénothérapie seule* (n=10 739) par voie orale à des femmes postménopausées âgées de 50 à 79 ans<sup>1-3</sup>.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association d'estrogènes et de progestatifs* (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer envahissant du sein*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes postménopausées recevant un traitement d'estrogènes conjugués d'origine équine (OCE, 0,625 mg/jour) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo<sup>1</sup>.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'*estrogénothérapie seule* (âge moyen de 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les patientes hystérectomisées traitées par OCE seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo<sup>2</sup>.

Les points suivants doivent donc être examinés avec attention au moment de prescrire ces médicaments :

- on ne doit **pas** prescrire d'estrogènes, avec ou sans progestatifs, pour le traitement préventif primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires;
- on doit prescrire de l'estrogène, avec ou sans progestatifs, à **la dose efficace la plus faible** de l'indication approuvée;
- on doit prescrire de l'estrogène, avec ou sans progestatifs, pendant **la plus courte période** possible pour l'indication approuvée.
- On doit tenir compte des autres traitements disponibles au moment d'examiner la possibilité de prescrire C.E.S.<sup>®</sup> pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

## Carcinogénèse et mutagénèse

### *Cancer du sein*

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'administration d'*estrogènes combinés à des progestatifs* à des femmes postménopausées est associée à une élévation du risque de cancer envahissant du sein.

Dans le volet de l'essai de la WHI portant sur *l'association d'estrogènes et de progestatifs*, sur 10 000 femmes traitées pendant un an, on a remarqué :

- huit cas supplémentaires de cancer envahissant du sein (38 femmes recevant un THS combiné contre 30 femmes recevant un placebo)<sup>1</sup>.

L'étude WHI a également révélé que les cancers envahissants du sein diagnostiqués dans le groupe des femmes recevant *des estrogènes combinés à des progestatifs* étaient similaires sur le plan histologique, mais plus larges (moyenne [écart type] 1,7 cm [1,1] comparativement à 1,5 cm [0,9] respectivement;  $p = 0,04$ ) et se trouvaient à une phase plus avancée par comparaison à ceux du groupe recevant le placebo. Le pourcentage de femmes présentant une mammographie anormale (examen recommandé à courts intervalles pendant le suivi, lors d'une anomalie ou d'une tumeur maligne suspecte) était significativement plus élevé dans le groupe recevant les *estrogènes combinés à des progestatifs* que dans le groupe placebo. Cette différence est apparue au cours de la première année et a montré le même profil chaque année ultérieure<sup>3</sup>.

Dans le volet de la WHI portant sur *l'estrogénothérapie seule*, on n'a relevé aucune différence statistiquement significative dans les taux de cancer envahissant du sein entre les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes conjugués d'origine équine et celles traitées par placebo<sup>2</sup>.

Il est recommandé de ne pas administrer d'estrogènes aux femmes souffrant ou ayant déjà souffert d'un cancer du sein (voir **Contre-indications**).

La prudence s'impose lorsque l'on prescrit des estrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque qu'on sait être associés au développement du cancer du sein, tels que d'importants antécédents familiaux de cancer du sein (chez des parents au premier degré) ou un trouble mammaire qui accroît les risques (résultats anormaux de mammographies et/ou hyperplasie atypique à la biopsie du sein).

On doit également évaluer d'autres facteurs de risque connus de développement du cancer du sein tels que la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé au moment de la première grossesse menée à terme ou au moment du début de la ménopause.

Pour les femmes jugées à risque élevé, il est recommandé de faire subir une mammographie avant le début du THS et à intervalles réguliers par la suite, selon le jugement du médecin traitant et les risques perçus dans chaque cas.

Le médecin doit peser les bienfaits par rapport aux risques du traitement hormonal substitutif et en discuter avec ses patientes. Il est important de discuter avec chaque patiente de la légère augmentation des cas de cancer du sein chez les femmes qui suivent un traitement d'estrogènes combinés à des progestatifs pendant plus de quatre ans (comme l'indiquent les résultats de l'étude WHI), en tenant compte des effets favorables reconnus de ce traitement.

Les conseils aux patientes doivent comprendre les instructions se rapportant à l'auto-examen régulier des seins.

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

Le THS d'estrogènes utilisés seuls augmente le risque d'hyperplasie/de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Chez ces patientes, les estrogènes doivent être prescrits en association avec une dose appropriée de progestatifs pour prévenir l'hyperplasie/le carcinome de l'endomètre.

### ***Cancer des ovaires***

Des études épidémiologiques récentes ont démontré que l'administration d'un traitement hormonal substitutif (estrogénothérapie seule ou estrogènes combinés à des progestatifs), surtout pendant 5 ans ou plus, a été associée à un risque accru de cancer des ovaires.

### **Cardiovasculaire**

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'utilisation d'*estrogènes combinés à des progestatifs* est associée à un risque accru de coronopathies chez les femmes postménopausées<sup>1,4,5</sup>. Les résultats de l'essai de la WHI indiquent également que l'*estrogénothérapie seule* et les *estrogènes combinés à des progestatifs* sont associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les femmes postménopausées<sup>1,2</sup>.

### ***Résultats de l'essai de la WHI***

Dans le volet de l'essai de la WHI portant sur *l'association d'estrogènes et de progestatifs*, sur 10 000 femmes traitées pendant un an, on a remarqué :

- 8 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes recevant un THS combiné contre 21 femmes recevant un placebo)
- 7 cas de plus de coronopathies (37 femmes recevant un THS combiné contre 30 femmes recevant un placebo)<sup>1</sup>.

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI sur *l'estrogénothérapie seule* chez des femmes hystérectomisées, on a remarqué :

- 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes recevant une *estrogénothérapie seule* contre 32 femmes recevant un placebo)
- qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les taux de coronopathies<sup>2</sup>.

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

Dans l'étude contrôlée par placebo et à répartition aléatoire intitulée *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), visant la prévention secondaire de maladies coronariennes (MC) et menée auprès de femmes postménopausées ayant une maladie cardiaque documentée (n = 2 763, âge moyen 66,7 ans), le traitement par voie orale de 0,625 mg/jour d'estrogènes conjugués d'origine équine (OCE) combinés à 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a montré aucun avantage sur le plan cardiovasculaire. Plus spécifiquement, le traitement d'OCE combiné à l'AMP n'a pas diminué chez les femmes postménopausées souffrant d'une maladie coronarienne active, le taux global de maladie coronarienne lors d'un suivi de 4,1 ans. Au cours de la première année de traitement, on a répertorié plus d'incidents de maladie coronarienne dans le groupe recevant le THS que dans le groupe placebo, mais pas dans les années subséquentes<sup>4</sup>.

Parmi les femmes qui ont participé à l'étude principale HERS, 2 321 ont consenti à participer à un essai ouvert prolongé de HERS, connu sous le nom de HERS II. On a ajouté un suivi de 2,7 années pour un total de 6,8 années. Le traitement hormonal n'a pas réduit le risque cardiovasculaire chez les femmes souffrant de maladies coronariennes après 6,8 années<sup>5</sup>.

### ***Tension artérielle***

Une élévation de la tension artérielle se produit parfois chez les femmes sous traitement hormonal substitutif. La surveillance de la tension artérielle s'impose donc pendant le THS. Toute élévation de la tension chez une personne auparavant normotendue ou hypertendue doit faire l'objet d'une évaluation et peut nécessiter l'arrêt du THS.

### **Oreilles/Nez/Gorge**

#### ***Otospongiose***

Les estrogènes doivent être utilisés avec précaution chez les patientes atteintes d'otospongiose.

### **Fonction endocrinienne et métabolisme**

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

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme lipidique a été observée chez un pourcentage important de femmes en péri-ménopause et en postménopause. Par conséquent, les femmes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler toute perturbation du métabolisme glucidique ou lipidique, notamment tout changement de la triglycéridémie.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale nécessitent une surveillance particulière. Des mesures hypolipémiantes sont recommandées avant de commencer le traitement dans ce cas.

#### ***Métabolisme de l'hème***

Les femmes atteintes de porphyrie nécessitent une surveillance particulière.

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

Étant donné que l'utilisation prolongée d'estrogènes influe sur le métabolisme du calcium et du phosphore, les estrogènes doivent être employés avec prudence dans les cas de maladies



métaboliques et d'affections osseuses malignes liées à l'hypercalcémie ainsi qu'en présence d'insuffisance rénale.

### ***Hypothyroïdie***

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des estrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent acceptables (voir **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**).

### ***Autres affections***

C.E.S.<sup>®</sup> contient du lactose. Chez les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un trouble d'absorption du glucose-galactose, la gravité de l'affection doit être examinée attentivement avant de prescrire C.E.S.<sup>®</sup>. Ces patientes doivent être suivies de près.

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Saignements vaginaux***

Tout saignement vaginal prolongé, irrégulier ou abondant, qui survient pendant le traitement, doit faire l'objet, sans délai, de mesures diagnostiques appropriées pour écarter la possibilité de tumeur maligne à l'utérus; il nécessite aussi une réévaluation du traitement.

#### ***Léiomyome utérin***

Un léiomyome utérin préexistant peut augmenter de volume pendant l'estrogénothérapie. La croissance, la douleur ou la sensibilité d'un léiomyome utérin exige l'arrêt du médicament et des examens appropriés.

#### ***Endométriose***

Des symptômes ou des signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose peuvent réapparaître ou s'aggraver avec la prise d'estrogènes.

### **Hématologie**

#### ***Thromboembolie veineuse***

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'administration d'estrogènes, avec ou sans progestatifs, à des femmes postménopausées est associée à une élévation du risque de thromboembolie veineuse (TEV).

Dans le volet de l'essai de la WHI portant sur l'*association d'estrogènes et de progestatifs*, sur 10 000 femmes traitées par THS combiné pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont 8 cas de plus d'embolie pulmonaire<sup>1</sup>.

Dans le cadre du volet de la WHI sur l'*estrogénothérapie seule*, sept cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés sur 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistique significative n'a toutefois été observée relativement au taux d'embolie pulmonaire<sup>2</sup>.

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont des antécédents personnels ou familiaux (l'occurrence d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité importante (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et un lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme.

Une immobilisation prolongée ou encore une chirurgie ou un traumatisme majeur peuvent augmenter temporairement le risque de TEV. Les femmes sous THS doivent faire l'objet d'une attention particulière en matière de mesures prophylactiques pour prévenir les TEV postopératoires. Les patientes qui présentent des varices sont aussi à surveiller de près. Le médecin doit être vigilant en ce qui a trait aux premières manifestations de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont confirmées ou soupçonnées, le traitement hormonal doit être interrompu sur-le-champ, compte tenu des risques d'invalidité à long terme et de mortalité qui y sont associés.

Lorsque possible, interrompre les estrogènes au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale majeure ou pendant une immobilisation prolongée, ces situations pouvant être associées à une augmentation du risque de thromboembolie.

### **Hépatique, biliaire ou pancréatique**

#### ***Troubles de la vésicule biliaire***

On a observé une augmentation de deux à quatre fois du risque de troubles de la vésicule biliaire entraînant une intervention chirurgicale chez les femmes postménopausées prenant de l'estrogène.

#### ***Angiomes hépatiques***

Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes qui présentent des angiomes hépatiques, car les estrogènes peuvent exacerber cet état.

#### ***Ictère***

La prudence s'impose dans le cas de patientes ayant des antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. L'apparition d'un ictère cholestatique au cours du traitement nécessite l'arrêt de celui-ci et des examens complémentaires pertinents.

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

Lorsque l'on soupçonne la présence d'une affection hépatique, il faut faire périodiquement des épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique. Pour de plus amples renseignements sur les épreuves d'exploration fonctionnelle endocrinienne et hépatique, voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

## **Fonction immunitaire**

### ***Œdème angioneurotique***

Les estrogènes peuvent provoquer des symptômes d'œdème angioneurotique ou aggraver l'intensité de tels symptômes, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

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

Des précautions particulières s'imposent chez les femmes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé.

## **Neurologie**

### ***Insuffisance cérébrovasculaire***

Il faut cesser l'administration du médicament si des troubles de la vue, des migraines classiques, une aphasie passagère, une paralysie ou une perte de conscience surviennent.

### ***Démence***

Des études récentes indiquent que l'utilisation d'*estrogènes combinés à des progestatifs* chez les femmes âgées de 65 ans et plus peut augmenter le risque de développer une démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude clinique de la WHI, qui visait à déterminer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association d'estrogènes et de progestatifs* ou *estrogénothérapie seule* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ<sup>6,7</sup>.

Dans le volet de la WHIMS portant sur l'*association d'estrogènes et de progestatifs* (n=4532), des femmes non hystérectomisées ont reçu un traitement quotidien composé soit de 0,625 mg d'estrogènes conjugués d'origine équine (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), soit d'un placebo, pendant en moyenne 4,05 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, ont indiqué :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes recevant un THS combiné contre 22 femmes recevant un placebo)<sup>6</sup>.

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*estrogénothérapie seule* (n=2947), des femmes hystérectomisées ont été traitées par la prise quotidienne soit de 0,625 mg d'OCE, soit du placebo, pendant une moyenne de 5,21 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, ont indiqué :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes ayant reçu une *estrogénothérapie seule* contre 25 ayant reçu le placebo); cette différence n'est toutefois pas significative sur le plan statistique<sup>7</sup>.

Finalement, la combinaison des deux volets de la WHIMS (*association d'estrogènes et de progestatifs et estrogénothérapie seule*), conformément au protocole initial de la WHIMS, a révélé, sur 10 000 femmes traitées pendant un an :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par l'*association d'estrogènes et de progestatifs* ou par *estrogénothérapie seule* contre 23 par placebo)<sup>7</sup>.

### ***Épilepsie***

Des précautions particulières s'imposent chez les femmes souffrant d'épilepsie, puisque l'administration d'estrogènes, avec ou sans progestatifs, peut exacerber cette affection.

### **Considérations péri-opératoires**

Lorsque possible, interrompre les estrogènes au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale majeure ou pendant une immobilisation prolongée, ces situations pouvant être associées à une augmentation du risque de thromboembolie.

### **Fonction rénale**

#### ***Rétention aqueuse***

Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique. La prudence est donc de mise dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal ou d'asthme. Si l'on diagnostique ou l'on soupçonne une aggravation de l'un des états mentionnés ci-dessus pendant le traitement, il y a lieu de réévaluer les avantages et les risques de ce traitement dans ce cas particulier.

### **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** L'estrogénothérapie administrée durant la grossesse est associée à un risque accru de troubles congénitaux de l'appareil reproducteur du fœtus. Il existe un risque accru d'adénose vaginale, de dysplasie malpighienne du col utérin et de cancer plus tard dans la vie, chez les enfants de sexe féminin, et d'anomalies uro-génitales chez les enfants de sexe masculin. Bien que certains de ces changements soient bénins, on ignore s'ils peuvent être précurseurs de tumeurs malignes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Femmes qui allaitent :** Les estrogènes ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement puisqu'ils se retrouvent dans le lait maternel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Avant d'instaurer un traitement de C.E.S.<sup>®</sup> (estrogènes conjugués), il faut procéder à un examen physique complet de la patiente comportant la mesure de la tension artérielle. Il faut également procéder à un examen approprié des seins et des organes pelviens ainsi qu'à un test de Papanicolaou. Il faut effectuer une biopsie de l'endomètre uniquement lorsque c'est indiqué. Le bilan de santé de départ doit comprendre une mammographie, le dosage de glucose, du calcium, des triglycérides et du cholestérol sanguins ainsi que les épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Il faut faire un premier examen de suivi dans un délai de trois à six mois après le début du traitement pour évaluer son effet. Par la suite, la patiente devra subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

*Le médecin devra également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen périodique des seins.*

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Voir **Mises en garde et précautions** au sujet de la possible induction de tumeurs malignes ou des effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées en rapport avec l'association d'estrogènes et de progestatifs en général :

### **Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques**

Modifications des épreuves de coagulation (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Interactions médicament-épreuves de laboratoire**).

### **Troubles cardiaques**

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

### **Troubles endocriniens**

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

### **Troubles de la vue**

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

### **Troubles gastro-intestinaux**

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

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

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

### **Troubles hépatobiliaires**

Troubles de la vésicule biliaire, altération asymptomatique des fonctions hépatiques, ictère cholestatique.

### **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Douleur musculosquelettique, y compris des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoires; durée de trois à six semaines).

**Troubles du système nerveux**

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

**Troubles psychiatriques**

Dépression, nervosité, irritabilité.

**Troubles rénaux et urinaires**

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

**Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires**

Métrorragies, microrragies, changements de l'écoulement menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, syndrome de type prémenstruel, réactivation d'une endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, gonflement et sensibilité des seins.

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

Chloasma ou mélasme, qui peut persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme, acné.

**Troubles vasculaires**

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

**Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

Données non disponibles.

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

Données non disponibles.

**Résultats hématologiques et biochimie cliniques anormaux**

Données non disponibles.

**Effets indésirables du médicament déterminés pendant la période de post-commercialisation**

Les effets indésirables suivants déterminés pendant la période de post-commercialisation ont été observés pour C.E.S. :

**Maladies cardiovasculaires**

Infarctus du myocarde, élévation de la tension artérielle, palpitations

**Troubles gastro-intestinaux**

Douleur abdominale, ballonnements, dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, troubles de la vésicule biliaire

**Troubles généraux et réactions au site d'administration**

Réaction allergique, maux de tête, bouffées de chaleur, efficacité insuffisante du médicament, transpiration, prise de poids, frissons, fatigue, étourdissements, sensation étrange, douleur

**Troubles de la vue**

Sécheresse oculaire

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs**

Arthralgie, crampes musculaires, douleurs aux jambes, bursite, aggravation de l'arthrite

**Tumeur bénigne, maligne ou non déterminée (y compris kystes et polypes)**

Cancer du sein

**Troubles du système nerveux**

Infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, faiblesse musculaire, déglutition difficile, paralysie faciale périphérique, troubles de la coordination, troubles de mémoire

**Troubles psychiatriques**

Colère, anxiété, insomnie, dépression, irritabilité, pensées anormales, manque de concentration

**Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires**

Métrorragie postménopause, hémorragie utérine, sensibilité des seins, troubles menstruels, vaginite atrophique, ménorragie

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

Chloasma, hyperpigmentation de la peau, éruption cutanée papuleuse, érythème, urticaire, prurit, dermite

**Troubles vasculaires**

Thrombose veineuse profonde

**Autres**

Épreuve de facteur antinucléaire positive

Si les symptômes de réactions indésirables persistent, la prescription d'un THS doit être réévaluée.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES****Aperçu**

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

Les médicaments ayant des effets sur les enzymes hépatiques (barbituriques, hydantoïne, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone ou rifampine) peuvent nuire à l'action des estrogènes administrés par voie orale.

### **Interactions médicament-médicament**

On trouvera ci-dessous des renseignements se rapportant aux interactions médicamenteuses avec les produits à base d'éthinylestradiol (les contraceptifs oraux en particulier) qui sont signalées dans la documentation médicale publiée. On ne sait pas si de telles interactions surviennent avec des produits à base d'autres sortes d'estrogènes. Un suivi thérapeutique est recommandé.

1. La rifampine et les anticonvulsivants tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine augmentent le métabolisme de l'éthinylestradiol. L'administration concomitante de troglitazone et certains produits médicamenteux contenant de l'éthinylestradiol (p. ex. contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol) réduit la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol de 30 %.

L'acide ascorbique et l'acétaminophène peuvent augmenter l'aire sous la courbe (ASC) ou la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol. L'administration concomitante d'atorvastatine et de certains produits médicamenteux contenant de l'éthinylestradiol (p. ex. contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol) augmente les valeurs de l'ASC pour l'éthinylestradiol de 20 %.

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

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

Une diminution de la concentration plasmatique d'acétaminophène et une accélération de l'élimination du témazépam, de l'acide salicylique, de la morphine et de l'acide clofibrigue ont été observées quand ces médicaments étaient administrés avec certains produits médicamenteux contenant de l'éthinylestradiol (p. ex. contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol).

### **Interactions médicament-aliment**

Comme dans le cas d'autres inhibiteurs du CYP3A4, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique de 17  $\beta$ -estradiol, ce qui peut provoquer des effets secondaires.



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

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

Les médecins et les autres professionnels de la santé devraient être informés des médicaments en vente libre pris par la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels mis à la disposition du public dans les magasins de produits naturels.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les produits contenant des estrogènes peuvent modifier les résultats de certains examens endocriniens et évaluations fonctionnelles hépatiques :

- augmentation du temps de Quick et du temps de cephaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des taux des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégation plaquettaire déclenchée par la norépinéphrine; diminution du taux d'antithrombine III;
- augmentation du taux de la globuline fixant la thyroxine (TBG), entraînant une augmentation du taux de l'hormone thyroïdienne totale circulante, déterminé par les taux de T<sub>4</sub> mesurés par chromatographie ou dosage radio-immunologique; diminution du taux de fixation de la T<sub>3</sub> libre sur résine échangeuse d'ions, traduisant une élévation du taux de la TBG; absence de modification du taux de la T<sub>4</sub> libre;
- il peut y avoir des augmentations des taux sériques d'autres protéines liantes telles que la transcortine (CBG) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), entraînant respectivement une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations d'hormone libre ou biologiquement active ne sont pas modifiées;
- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation des taux sériques de triglycérides et de phospholipides;

Les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus ne doivent pas être jugés fiables, à moins d'interruption préalable de l'hormonothérapie pendant deux à quatre semaines.

Quand des prélèvements sont envoyés au laboratoire, il faut avertir le pathologiste que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS).

### **Interactions médicament-style de vie**

La consommation aiguë d'alcool pendant le THS peut accroître les taux d'estradiol dans la circulation.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Les estrogènes conjugués peuvent être utilisés de façon continue, sans interruption, ou de façon cyclique (p. ex. cycle de 25 jours avec médicament, suivis de 5 jours sans médicament), le mode de traitement étant déterminé par l'état de chaque patiente.

Le mode de traitement continu, non cyclique, peut être indiqué pour les femmes hystérectomisées ou pour les femmes chez qui les signes et symptômes d'une carence estrogénique posent problème pendant l'intervalle sans médicament. Chez les femmes non hystérectomisées, il est recommandé d'administrer simultanément un progestatif pendant un **minimum** de 10 jours, mais de préférence pendant au moins 12 ou 14 jours par cycle, afin d'éviter une stimulation excessive de l'endomètre. De plus, l'administration d'un progestatif permet de réduire au minimum le risque d'hyperplasie de l'endomètre. En présence de saignements vaginaux anormaux ou imprévus, il faut recourir promptement à des méthodes diagnostiques afin d'éliminer la possibilité d'un cancer de l'utérus. Les progestatifs étant administrés pour réduire le risque de changements hyperplasiques de l'endomètre, il n'y a pas lieu d'en administrer aux patientes hystérectomisées.

### Posologie recommandée et modification posologique Posologie habituelle

*Symptômes de la ménopause* : de 0,625 à 1,25 mg/jour, de façon continue ou cyclique, selon les indications médicales. Augmenter ou diminuer la dose, selon la gravité des symptômes et la réaction de la patiente au traitement. Pour le traitement d'entretien, utiliser la dose efficace la plus faible.

*Ostéoporose (perte de la masse osseuse)* : 0,625 mg/jour.

#### *Hypo-estrogénie due à :*

1) Hypogonadisme chez la femme : dose de 0,3 à 0,625 mg/jour, administrée de façon continue ou cyclique (p. ex. 3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement), selon les besoins. Les doses sont ajustées en fonction de la gravité des symptômes et de la réceptivité de l'endomètre.

2) Castration chez la femme ou insuffisance ovarienne primaire: dose de 1,25 mg/jour, administrée de façon continue ou cyclique, selon les besoins. Augmenter ou diminuer la dose, selon la gravité des symptômes et la réaction de la patiente au traitement. Pour le traitement d'entretien, utiliser la dose efficace la plus faible.

*Vaginite atrophique* : dose de 0,3 à 1,25 mg/jour, selon la réaction tissulaire de chaque patiente. Administrer de façon continue ou cyclique, selon les besoins.

*Atrophie vulvaire* : dose de 0,3 à 1,25 mg/jour, selon la réaction tissulaire de chaque patiente. Administrer de façon continue ou cyclique, selon les besoins.

### **Dose oubliée**

Si la patiente oublie une dose, elle doit être prise dès que possible. Si c'est bientôt l'heure de la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la patiente doit prendre la dose suivante au moment prévu. La patiente ne doit pas prendre deux doses en même temps.

### **Administration**

Orale

Chez les femmes dont l'utérus est intact, C.E.S.<sup>®</sup> doit être prescrit en association avec une dose appropriée de progestatifs pour prévenir l'hyperplasie/le carcinome de l'endomètre. Il n'est pas nécessaire d'inclure des progestatifs dans un traitement hormonal substitutif pour les femmes hystérectomisées.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

### **Symptômes**

On a signalé de nombreux cas d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses de produits estrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des estrogènes et on n'a pas relevé d'effets nocifs aigus importants. Un surdosage d'estrogènes peut causer des nausées, une gêne aux seins, une rétention hydrique, un ballonnement ou une hémorragie vaginale chez les femmes.

### **Traitement**

Un traitement symptomatique doit être administré.

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

### **Mode d'action**

Les estrogènes conjugués sont une combinaison d'estrogènes tirés de stérols végétaux et contiennent les sels sodiques des sulfates hydrosolubles de l'estrogène. C.E.S.<sup>®</sup> (estrogènes conjugués) est tiré de stérols végétaux seulement. Les estrogènes conjugués contiennent de l'estrone, de l'équiline, de la 17- $\alpha$ -dihydroéquiline, du 17- $\alpha$ -estradiol, de l'équilénine et de la 17- $\alpha$ -dihydroéquilénine sous forme de sels de leurs esters de sulfate.

Les médicaments estrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils peuvent agir directement à la surface cellulaire par un mécanisme non tributaire des récepteurs estrogéniques ou directement avec les récepteurs estrogéniques intracellulaires. Les estrogènes traversent les membranes cellulaires, se distribuent dans la cellule, se fixent au récepteur estrogénique nucléaire, une protéine fixatrice de l'ADN ou aux éléments hormono-sensibles, et l'activent. Le récepteur estrogénique activé se fixe à des séquences spécifiques d'ADN ou aux éléments hormono-sensibles, qui accroissent la transcription des gènes adjacents

et entraînent les effets observés. On retrouve les récepteurs estrogéniques dans la paroi des vaisseaux sanguins, les tissus de l'appareil reproducteur, les seins, l'hypophyse, l'hypothalamus, le foie et les os de la femme.

Les estrogènes jouent un rôle important dans le développement des caractères sexuels secondaires et de l'appareil reproducteur féminin, ainsi que dans le fonctionnement de ce dernier. Par une action directe, ils stimulent la croissance et le développement de l'utérus, des trompes de Fallope et du vagin. En association avec d'autres hormones telles les hormones hypophysaires et la progestérone, ils assurent le développement des seins en stimulant la croissance des canaux galactophores, le développement du stroma et du tissu adipeux. Les estrogènes, en association étroite avec d'autres hormones, notamment la progestérone, jouent un rôle dans la phase ovulatoire du cycle menstruel et dans la grossesse, et stimulent la libération des gonadotrophines hypophysaires. Ils contribuent aussi à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures génito-urinaires, aux changements des épiphyses des os longs déterminant la poussée de croissance pubertaire jusqu'à la fin de celle-ci, et la pigmentation des mamelons et des organes génitaux.

### **Pharmacodynamique**

Les estrogènes conjugués utilisés en thérapie sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés dans le tractus gastro-intestinal après libération du médicament.

#### *Insuffisance d'estrogènes et symptômes vasomoteurs :*

Étant donné la diminution des hormones ovariennes, environ 75 % des femmes ménopausées présentent des symptômes vasomoteurs tels que des bouffées de chaleur et de la transpiration, et ces symptômes sont perçus peu importe que la ménopause soit d'origine chirurgicale ou spontanée. Les symptômes vasomoteurs peuvent apparaître avant l'arrêt des menstruations.

#### *Insuffisance d'estrogènes et ostéoporose :*

Le rythme de la perte osseuse s'accélère pendant plusieurs années après la ménopause, naturelle ou provoquée. Les estrogènes conjugués réduisent la perte osseuse postménopause. Une réduction allant jusqu'à 60 % des fractures de la hanche et du poignet chez les femmes qui avaient reçu des estrogènes dans les quelques années suivant la ménopause a été documentée dans le cadre d'études cas-témoins<sup>12</sup>. D'autres études suggèrent que les estrogènes réduisent le taux de fractures vertébrales<sup>13</sup>.

Chez les femmes postménopausées déjà atteintes d'ostéoporose et ayant subi des fractures des vertèbres, les estrogènes conjugués peuvent prévenir l'aggravation de la perte osseuse. Même si l'administration d'estrogènes est instaurée six ans après le début de la ménopause, elle permet de prévenir l'accentuation de la perte osseuse pendant toute la durée du traitement. Quand l'estrogénothérapie est cessée, la perte osseuse se poursuit à un rythme comparable à celui de la période suivant immédiatement la postménopause.

#### *Effets sur l'endomètre*

Un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, qui annonce possiblement un adénocarcinome de l'endomètre, a été associé à l'utilisation d'une estrogénothérapie non compensée<sup>14,15</sup>. Les résultats

d'études cliniques indiquent que l'ajout d'un progestatif à une estrogénothérapie substitutive réduit l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes dont l'utérus est intact, cela sans nuire à l'efficacité de estrogénothérapie substitutive pour ses indications approuvées.

#### *Effet sur les cycles des saignements*

Dans le cadre d'un traitement continu, des cycles des saignements tels qu'une absence de saignements ou des saignements irréguliers peuvent être observés. Toutefois, il s'agit souvent de légères microragies ou de saignements modérés.

### **Pharmacocinétique**

#### *Absorption :*

Les estrogènes conjugués utilisés en thérapie sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés dans le tractus gastro-intestinal après libération du médicament.

#### *Distribution :*

Les estrogènes exogènes et leurs esters subissent essentiellement dans l'organisme les mêmes transformations que les hormones endogènes. La conversion métabolique des estrogènes se fait principalement dans le foie (effet de premier passage), mais s'effectue aussi localement, dans des tissus cibles. Des processus métaboliques complexes créent un équilibre dynamique entre les estrogènes conjugués et les estrogènes non conjugués circulants qui subissent continuellement des interconversions, particulièrement entre l'estrone et l'estradiol et entre les formes estérifiées et les formes non estérifiées. Bien que les estrogènes naturellement présents dans la circulation sanguine se lient en grande partie à l'albumine et à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), seuls les estrogènes non liés pénètrent dans les cellules tissulaires cibles. Une quantité importante d'estrogènes circulants existe à l'état dérivé de sulfates, en particulier le sulfate d'estrone, qui sert de réservoir de circulation pour la formation de substances estrogéniques plus actives.

#### *Métabolisme :*

Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, les estrogènes naturels et leurs esters sont largement métabolisés (effet de premier passage) et empruntent la circulation sanguine principalement sous forme de sulfate d'estrone, avec de petites quantités d'autres formes d'estrogènes conjugués ou non. Il en résulte une puissance limitée lorsque le produit est administré par voie orale. Par contre, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol et les estrogènes non stéroïdiens sont dégradés très lentement dans le foie et les autres tissus, d'où leur grande puissance intrinsèque.

#### *Élimination :*

Une certaine quantité d'estrogènes est excrétée dans la bile, puis réabsorbée par l'intestin et acheminée vers le foie par le système de la veine porte. Durant ce cycle entéro-hépatique, les estrogènes sont désulfatés et resulfatés, et subissent une dégradation par la conversion en estrogènes moins actifs (estriol et autres estrogènes), par l'oxydation en substances non estrogènes (catécholamines, particulièrement dans le SNC), et par la conjugaison avec les acides glucuroniques (qui sont ensuite excrétés rapidement dans l'urine).

### **Populations particulières et affections connexes**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée auprès de populations particulières, y compris auprès de patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

### **Pharmacologie des estrogènes**

Il existe plusieurs formes naturelles d'estrogènes. La principale source d'estrogènes chez la femme adulte ayant un cycle normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 µg d'estradiol/jour selon la phase du cycle menstruel. L'estradiol est principalement converti en estrone, hormone présente dans la circulation sanguine en quantité à peu près égale à celle de l'estradiol, et en petites quantités d'estriol. Après la ménopause, la majeure partie des estrogènes endogènes est produite par les tissus périphériques, où l'androstènedione, sécrétée par la corticosurrénale, est transformée en estrone.

Ainsi, l'estrone, particulièrement sous sa forme d'ester sulfate, est l'estrogène circulant le plus abondant chez les femmes postménopausées. Bien que les taux d'estrogènes circulants se maintiennent en équilibre dynamique grâce à des interconversions métaboliques, l'estradiol est le principal estrogène humain intracellulaire, et son action sur le récepteur est beaucoup plus puissante que celle de l'estrone ou de l'estriol.

Un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, qui annonce possiblement un adénocarcinome de l'endomètre, a été associé à l'utilisation d'une estrogénothérapie non compensée<sup>14,15</sup>. Les résultats d'études cliniques indiquent que l'ajout d'un progestatif à une estrogénothérapie substitutive réduit l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes dont l'utérus est intact, cela sans nuire à l'efficacité de l'estrogénothérapie substitutive pour ses indications approuvées.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30°C).

Conserver hors de la portée des enfants.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés C.E.S. pour administration orale sont offerts comme suit :

**C.E.S.® 0,3 mg** : un comprimé dragéifié ovale, vert contient 0,3 mg d'estrogènes conjugués DNC, du carbonate de calcium, du sulfate de calcium, de la cire de carnauba, du D et C jaune

numéro 10, du FD et C bleu numéro 1, du FD et C bleu numéro 2, du FD et C jaune numéro 6, de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du stéarate de magnésium, du méthyle paraben, de la cellulose microcristalline, du povidone, du benzoate de sodium, du saccharose, du talc, de l'anhydride titanique et de la cire blanche. Flacons de 100.

**C.E.S.<sup>®</sup> 0,625 mg :** un comprimé dragéifié ovale, bordeaux contient 0,625 mg d'estrogènes conjugués DNC, du carbonate de calcium, du phosphate de calcium, du sulfate de calcium, de la cire de carnauba, du dioxyde de silicium colloïdal, du lactose, du carbonate de magnésium, du FD et C bleu numéro 2, du FD et C rouge numéro 40, du méthyle paraben, de la cellulose microcristalline, du povidone, du benzoate de sodium, de l'amidon, du saccharose, du talc, de l'anhydride titanique, de l'acide stéarique et de la cire blanche. Flacons de 100 et de 1000.

**C.E.S.<sup>®</sup> 0,9 mg :** un comprimé dragéifié ovale, rose contient 0,9 mg d'estrogènes conjugués DNC, du carbonate de calcium, du sulfate de calcium, de la cire de carnauba, de l'érythrosine sur substrat d'aluminium, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du stéarate de magnésium, du méthyle paraben, de la cellulose microcristalline, du povidone, du benzoate de sodium, du saccharose, du talc, de l'anhydride titanique et de la cire blanche. Flacons de 100.

**C.E.S.<sup>®</sup> 1,25 mg :** un comprimé dragéifié ovale, jaune contient 1,25 mg d'estrogènes conjugués DNC, de l'acacia, du carbonate de calcium, du phosphate de calcium, du sulfate de calcium, de la cire de carnauba, du dioxyde de silicium colloïdal, du lactose, du carbonate de magnésium, du D et C jaune numéro 10, du FD et C jaune numéro 6, du méthyle paraben, de la cellulose microcristalline, du vernis pharmaceutique, de l'amidon, du saccharose, du talc, de l'anhydride titanique, de l'acide stéarique et de la cire blanche. Flacons de 100.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

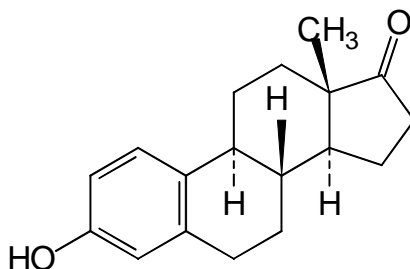
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Estrone

Nom chimique : Estra-1,3,5(10)-trien-17-one, 3-hydroxy- ou 3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-triene- 17-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{22}O_2$  270,37

Structure moléculaire :



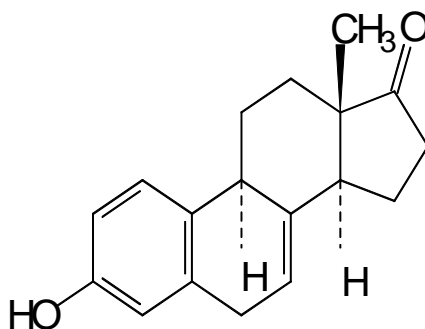
Propriétés physiochimiques : Poudre cristalline ou amorphe, blanche à beige pâle; inodore ou dégage une faible odeur.

Nom propre : Equilin

Nom chimique : Estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-one,3-hydroxy- ou 3-hydroxyestra-1,3,5(10),7-tetraen-17-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{20}O_2$  268,36

Structure moléculaire :





Propriétés physiochimiques : Poudre cristalline ou amorphe, blanche à beige pâle; inodore ou dégage une faible odeur.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études publiées

Les essais cliniques documentés les plus pertinents portant sur l'innocuité et l'efficacité des estrogènes conjugués sont résumés ci-après :

**L'essai PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention)** est un essai multicentrique comparatif avec placebo à double insu mené sur une période de trois ans auprès de 875 femmes postménopausées âgées au départ entre 45 et 64 ans. Les participantes ont été réparties aléatoirement en cinq groupes : placebo; 0,625 mg d'estrogènes conjugués (OCE); 0,625 mg d'OCE + 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) cyclique (jours 1-12); 0,625 mg d'OCE + prise quotidienne de 2,5 mg d'AMP; et 0,625 mg d'OCE + 200 mg de progestérone micronisée (PM) cyclique (jours 1-12). Les symptômes ont été évalués à l'aide d'une liste de contrôle remplie par les patientes après un an et après trois ans. Une analyse factorielle a permis de réduire les 52 symptômes à un ensemble de six groupes de symptômes. Après un an, chaque traitement actif a montré un effet protecteur marqué et statistiquement significatif contre les symptômes vasomoteurs comparativement au placebo (rapports des cotes [RC] 0,17-0,28); l'association d'estrogènes et de progestatifs n'a pas apporté davantage de bienfaits que les estrogènes utilisés seuls. Après trois ans, on a relevé une différence moins marquée entre les femmes traitées et les femmes non traitées en ce qui concerne l'intensité des symptômes vasomoteurs (rapports des cotes [RC] 0,26-0,53). Seuls les schémas contenant des progestatifs ont été associés de façon significative à des niveaux plus élevés de gêne aux seins (RC 1,92-2,27). Les symptômes de troubles anxieux, cognitifs et affectifs n'ont pas varié selon le traitement suivi<sup>18</sup>.

Pour évaluer la fréquence de la perte osseuse chez les femmes suivant un traitement hormonal après la ménopause, des mesures répétées de la densité minérale osseuse (DMO) effectuées dans la colonne lombaire (L2 à L4), l'ensemble de la hanche et des sous-sections de la hanche ont été effectuées au départ, après 12 mois et après 36 mois. Au total, 538 femmes participant à l'essai PEPI et suivant un traitement actif ont été comparées à 132 femmes recevant un placebo. Après douze mois, 1,5 % des femmes suivant un traitement actif avaient perdu 3 % de leur DMO au niveau lombaire, tandis que 31,3 % des femmes recevant un placebo avaient perdu 2,5 % de leur DMO lombaire; entre les mois 12 et 36, seulement 0,6 % des femmes suivant un traitement actif avaient perdu un tel pourcentage de leur DMO lombaire, comparativement à 11,7 % des femmes qui recevaient un placebo. Pour les hanches, au cours de 12 premiers mois, 2,3 % des femmes recevant des hormones avaient perdu 3,0 % par année ou plus, alors que 32,3 % des femmes recevant un placebo avaient perdu approximativement 2,5 %. Entre les mois 12 et 36, seulement 0,4 % des femmes dans le groupe suivant un traitement actif avaient perdu 3 % ou plus de leur DMO dans les hanches, comparativement à 7,9 % des femmes faisant partie du groupe traité à l'aide d'un placebo<sup>19</sup>.

**L'étude Women's HOPE (Women's Health Osteoporosis Progestin Estrogen)**, un essai clinique multicentrique prospectif aléatoire à double insu, contre placebo, portait sur l'innocuité et l'efficacité de schémas à faible dose d'estrogènes conjugués (OCE) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) chez les femmes postménopausées. Au total, 2673 femmes postménopausées en santé âgées de 40 à 65 ans et ayant un utérus intact ont été réparties aléatoirement dans l'un des huit groupes de traitement (0,625 mg d'OCE; 0,625 mg d'OCE + 2,5 mg d'AMP; 0,45 mg d'OCE; 0,45 mg d'OCE + 2,5 mg d'AMP; 0,45 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP; 0,3 mg d'OCE ; 0,3 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP; et placebo). Les principaux résultats portaient sur les symptômes vasomoteurs, l'atrophie vaginale et l'hyperplasie de l'endomètre au cours de la première année, et sur la densité minérale osseuse dans la deuxième année<sup>20,21</sup>.

L'efficacité de faibles doses d'estrogènes conjugués d'origine équine (OCE) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) pour soulager les symptômes vasomoteurs et l'atrophie vaginale a été évaluée dans une sous-population de 241 femmes symptomatiques après un an de traitement. La fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur ainsi que l'indice de maturation vaginale (IMV) déterminé à partir du frottis de Papanicolaou ont été utilisés pour évaluer l'atrophie vaginale. Dans la population pour laquelle l'efficacité pouvait être évaluée, la réduction des symptômes vasomoteurs était comparable pour le schéma à 0,625 mg d'OCE/jour + 2,5 mg d'AMP/jour (les doses les plus courantes) et pour toutes les combinaisons de doses plus faibles. Pour soulager les bouffées de chaleur, la dose de 0,625 mg d'OCE/jour s'est révélée plus efficace que les doses plus faibles d'OCE utilisés seuls. L'IMV s'est amélioré pour tous les groupes sous traitement actif<sup>20,21</sup>.

Afin d'évaluer l'efficacité de doses plus faibles d'OCE + AMP pour réduire l'incidence des taux d'hyperplasie de l'endomètre, des biopsies de l'endomètre ont été effectuées au départ, puis aux jours 22 à 28 des cycles 6 et 13. Des 2673 patientes ayant pris part à l'étude Women's HOPE, 32 ont reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre. Parmi ces 32 patientes, 29 faisaient partie d'un groupe recevant une estrogénothérapie non compensée (0,625 mg d'OCE seuls ou 0,45 mg d'OCE seuls), et un cas d'hyperplasie de l'endomètre a été recensé dans chacun des groupes suivants : 0,45 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP; 0,3 mg d'OCE; et 0,3 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP. L'incidence d'hyperplasie augmentait avec l'âge des patientes qui recevaient des OCE seuls. Une année de traitement à l'aide de doses plus faibles d'OCE + AMP offre une protection de l'endomètre comparable à celle obtenue avec les doses couramment prescrites<sup>22</sup>.

Selon les résultats à l'indice de maturation vaginale, les doses plus faibles d'OCE utilisés seuls et d'OCE + AMP permettaient d'améliorer cet indice chez les femmes postménopausées. Les améliorations les plus intéressantes ont eu lieu chez le groupe recevant 0,625 mg. Néanmoins, tous les groupes sous traitement actif ont montré des améliorations significatives à cet égard comparativement à la situation de départ et au groupe recevant le placebo<sup>20,21</sup>.

Pour évaluer l'incidence d'une perte osseuse continue avec des doses plus faibles d'OCE et d'OCE + AMP, 822 femmes postménopausées en bonne santé qui participaient à l'étude Women's HOPE ont reçu 0,625 mg d'OCE; 0,625 mg d'OCE + 2,5 mg d'AMP; 0,45 mg d'OCE; 0,45 mg d'OCE + 2,5 mg d'AMP; 0,45 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP; 0,3 mg d'OCE; 0,3 mg

d'OCE + 1,5 mg d'AMP (toutes les doses sont indiquées en mg/jour); ou placebo pendant 2 ans, en association avec 600 mg/jour de calcium. Par rapport au départ, les changements de densité minérale osseuse (DMO) de la colonne et des hanches ont été comparés entre les groupes de traitement actif dans le cadre d'une analyse des sujets retenus au début de l'essai clinique. Après 12 mois, <10 % des femmes recevant un traitement actif avaient perdu >2 % de leur DMO à la colonne (sauf celles recevant 0,3 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP [15,6 %]), comparativement à 41,2 % des femmes recevant un placebo. À 24 mois, le pourcentage des femmes recevant un traitement actif qui avaient perdu >2 % de leur DMO à la colonne variait entre 4,5 % avec 0,45 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP et 15,6 % avec 0,3 mg d'OCE + 1,5 mg d'AMP, comparativement à 55,2 % chez les femmes qui prenaient le placebo. Plus de 85 % des femmes recevant un traitement actif n'ont pas subi de perte continue de leur DMO aux hanches après 12 mois ni après 24 mois, par rapport à 30,6 % après 12 mois et 36,5 % après 24 mois chez les femmes recevant le placebo<sup>23</sup>.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir « Mode d'action et pharmacologie clinique » dans la section Renseignements pour le professionnel de la santé.

## RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et coll. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(24):3243-3253.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et coll pour le Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-613.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et coll pour le HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.

6. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et coll. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-2662.
7. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et coll. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-2958.
8. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-10.
9. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et coll. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288(3):334-341.
10. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacog EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285(11):1460-1465.
11. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et coll. Effects of estrogens plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290(13):1739-48
12. Johnston Jr CC, Melton III LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res.* 1989;4(suppl 2):1-28.
13. Lafferty FW, Helmut DO. Post-menopausal estrogen replacement: The prevention of osteoporosis and system effects. *Maturita* 1985;7:147-59.
14. Morrow CP, Townsend DE. Cancer of the uterine corpus. Dans : *Synopsis of gynaecologic oncology*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 1981. p.133-185.
15. Kurman RJ, Kaminsk PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
16. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et coll. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
17. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et coll. Effects of estrogens plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348(19):1839-54.

18. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et coll. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):982-8.
19. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-672.
20. Lobo RA, Dorin MH, Kleerekoper M, Wulf H, Utian. Optimizing HRT: Emerging Lower-Dose Therapies. *Medscape.com*.
21. Utian WH, Gass MLS, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(3):306-314.
22. Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertility and Sterility* 2001;76(1):25-31.
23. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(4):372-9.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

C.E.S.<sup>®</sup>

Comprimés d'estrogènes conjugués, DNC  
0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg et 1,25 mg

#### IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de C.E.S.<sup>®</sup> pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisatrices. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur C.E.S.<sup>®</sup> Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

C.E.S.<sup>®</sup> est indiqué pour :

- Soulager des symptômes pendant et après la ménopause.
- Prévenir l'ostéoporose (fragilité des os).
- Traiter la vaginite atrophique (démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse autour ou à l'intérieur du vagin).
- Traiter l'atrophie de la vulve (changements dans les parties génitales externes associés à la carence en estrogènes).
- Traiter « l'hypogonadisme » et « l'insuffisance ovarienne primaire » qui se manifestent par une carence en estrogène au début du cycle reproducteur, ou pour traiter l'hypo-estrogénie due à la « castration » (retrait chirurgical des ovaires).
- Traiter le cancer évolutif de la prostate chez les patients de sexe masculin.

L'utilisation de C.E.S.<sup>®</sup> devrait être limitée aux femmes qui ont reçu un diagnostic d'ostéoporose ou qui sont plus à risque de développer cette maladie. Si vous ne prenez C.E.S.<sup>®</sup> que pour prévenir l'ostéoporose postménopausale, discutez avec votre médecin des autres traitements disponibles qui ne contiennent pas d'estrogènes et qui sont mieux adaptés à vos besoins. Vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien de l'importance de combiner l'utilisation de C.E.S.<sup>®</sup> à une alimentation adéquate, à un apport de calcium et de vitamine D, à l'arrêt du tabac et à la pratique régulière d'exercices des articulations portantes.

Si vous prenez C.E.S.<sup>®</sup> uniquement pour traiter les symptômes d'une atrophie vulvaire ou d'une vaginite atrophique (démangeaisons, sensation de brûlure) associés à la ménopause, demandez à votre professionnel de la santé si un traitement vaginal (topique) vous conviendrait davantage.

Les femmes qui ont conservé leur utérus devraient utiliser C.E.S.<sup>®</sup> seulement en association avec un progestatif.

C.E.S.<sup>®</sup> ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois

par année afin de déceler tout effet secondaire. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Lors de votre visite, votre médecin vérifiera votre tension artérielle, examinera vos seins, procédera à un examen pelvien et effectuera un test de Papanicolaou. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement et régulièrement par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Celui-ci pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter à fond des risques et des bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin. Vous devez discuter régulièrement avec votre médecin afin de savoir si la poursuite du THS est nécessaire.

##### Comment il agit :

C.E.S.<sup>®</sup> (estrogènes conjugués) est un médicament qui renferme un mélange d'hormones d'estrogènes. Il compense la diminution des concentrations d'estrogènes qui se produit naturellement à la ménopause. Les estrogènes sont des hormones produites par les ovaires de la femme, qui sont nécessaires au développement sexuel normal et à la régulation des menstruations pendant la période de fécondité.

La production d'estrogènes par les ovaires cesse habituellement entre 45 et 55 ans. Cela mène à une carence en estrogènes et marque le début de la ménopause (fin des menstruations). Une diminution soudaine des taux d'estrogènes survient aussi si les deux ovaires sont enlevés durant une intervention chirurgicale avant l'arrivée naturelle de la ménopause. C'est ce qu'on appelle une « ménopause chirurgicale ».

Quand la quantité d'estrogènes produite commence à diminuer, certaines femmes ressentent des symptômes très inconfortables tels que des sensations de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (« bouffées de chaleur »). Chez certaines femmes, les symptômes sont légers mais, chez d'autres, ils peuvent être très marqués. Ils peuvent durer quelques mois seulement ou plus longtemps. La prise de C.E.S.<sup>®</sup> peut soulager ces symptômes, mais C.E.S.<sup>®</sup> devrait être utilisé le moins longtemps possible.

Après la ménopause, certaines femmes sont atteintes d'ostéoporose. C'est une perte de masse osseuse qui rend les os plus fragiles, d'où un risque plus élevé de fractures des vertèbres, des hanches et des poignets.

La prise de comprimés de C.E.S.<sup>®</sup> combinée à un régime alimentaire adéquat, à la prise de calcium et de vitamine D, à la pratique régulière d'exercices des articulations portantes et à l'abandon du tabac, ralentit l'amincissement des os et contribue à prévenir les fractures.

##### À quel moment il ne devrait pas être utilisé :

Avant d'utiliser C.E.S.<sup>®</sup>, veuillez aviser votre médecin si vous présentez l'un des troubles de santé suivants, puisque C.E.S.<sup>®</sup> ne devrait pas être utilisé dans ces cas :

- **Cancer du sein connu, soupçonné ou antérieur.**
- **Cancer hormonodépendant confirmé ou soupçonné.** Les estrogènes peuvent augmenter le risque d'apparition de certains types de cancer, comme le cancer du sein ou de l'utérus. Si vous avez ou avez eu le cancer, parlez-en à votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devriez prendre C.E.S.<sup>®</sup>.
- **Saignements vaginaux inhabituels ou imprévus.**
- **Troubles de la coagulation présents ou passés, y compris des caillots de sang dans les jambes ou les poumons.**
- **Thrombophlébite (inflammation des veines).**
- **Maladie grave du foie.**
- **Maladies cardiaques, crises cardiaques ou accidents vasculaires cérébraux présents ou passés.**
- **Allergie à C.E.S.<sup>®</sup> ou à l'un de ses ingrédients, ou réactions inhabituelles à ses ingrédients (voir Ingrédient médicamenteux et Ingrédients non médicamenteux).**
- **Vous êtes enceinte ou pensez l'être.** Puisque vous pouvez devenir enceinte en début de préménopause, alors que vous avez encore des menstruations, vous devriez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale durant cette période. Si vous prenez des estrogènes sans savoir que vous êtes enceinte, il existe un faible risque que votre bébé présente des anomalies à la naissance.
- Vous présentez une perte partielle ou complète de la vue par suite d'une affection vasculaire de l'œil;
- Épaississement de la muqueuse de l'utérus (endométriose).
- Vous allaitez.
- Vous souffrez de migraines.

**Ingrédient médicamenteux :**

Estrogènes conjugués

**Ingrédients non médicamenteux :**

Chaque comprimé C.E.S.<sup>®</sup> contient les ingrédients non médicamenteux suivants :

Carbonate de calcium, sulfate de calcium, cire de carnauba, méthyle paraben, cellulose microcristalline, saccharose, talc, anhydride titanique et cire blanche.

De plus, les ingrédients suivants sont présents dans les concentrations indiquées :

Acacia (1,25 mg), phosphate de calcium, dioxyde de silicium colloïdal, lactose, carbonate de magnésium, amidon, acide stéarique (0,625 mg et 1,25 mg), D et C jaune numéro 10 (0,3 mg; 1,25 mg), érythrosine sur substrat d'aluminium (0,9 mg), FD et C bleu numéro 1 (0,3 mg), FD et C bleu numéro 2 (0,3 mg; 0,625 mg), FD et C jaune numéro 6 (0,3 mg; 1,25 mg), FD et C rouge numéro 40 (0,625 mg), hydroxypropylcellulose (0,3 mg), hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium (0,3 mg; 0,9 mg), povidone, vernis pharmaceutique (1,25 mg), benzoate de sodium (0,3 mg; 0,625 mg et 0,9 mg).

**Formes posologiques :**

Les comprimés C.E.S.<sup>®</sup> pour administration orale sont offerts comme suit :

- C.E.S.<sup>®</sup> 0,3 mg : un comprimé dragéifié ovale, vert contient 0,3 mg d'estrogènes conjugués DNC, dans des flacons de 100;
- C.E.S.<sup>®</sup> 0,625 mg : un comprimé dragéifié ovale, bordeaux contient 0,625 mg d'estrogènes conjugués DNC, dans des flacons de 100 et de 1000;
- C.E.S.<sup>®</sup> 0,9 mg : un comprimé dragéifié ovale, rose contient 0,9 mg d'estrogènes conjugués DNC, dans des flacons de 100;
- C.E.S.<sup>®</sup> 1,25 mg : un comprimé dragéifié ovale, jaune contient 1,25 mg d'estrogènes conjugués DNC, dans des flacons de 100;

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions sérieuses**

L'essai Women's Health Initiative (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé, par rapport à un placebo (comprimé sans ingrédient actif), les risques et les bienfaits de l'utilisation *d'estrogènes combinés à des progestatifs* et de *l'estrogénothérapie seule* par voie orale à des femmes postménopausées.

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

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

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- La prise d'estrogènes combinés à un progestatif augmente le risque d'être atteinte d'un cancer invasif du sein, d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.
- L'estrogénothérapie seule augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatifs, ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être pris **à la plus faible dose efficace** et pour **la plus courte période possible**. Un suivi périodique est recommandé.

**Cancer du sein**

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes postménopausées traitées par association *d'estrogènes et de progestatifs* que chez les femmes recevant un placebo.

Les résultats de cet essai n'ont révélé aucune différence de risque de cancer du sein entre les femmes postménopausées ayant subi

une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* et celles recevant un placebo.

Les estrogènes ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

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

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du traitement et régulièrement durant le traitement, selon les recommandations de leur médecin.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins par un médecin et pratiquer l'auto-examen des seins régulièrement. À cette fin, vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

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

Le recours à l'*estrogénothérapie seule* pour les femmes postménopausées non hystérectomisées augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (excroissance de la muqueuse qui tapisse la face interne de l'utérus), ce qui augmente le risque d'un cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse qui tapisse la face interne de l'utérus).

Si vous avez toujours votre utérus, vous devriez utiliser un progestatif (un autre type d'hormone) de façon régulière pendant un certain nombre de jours chaque mois afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

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

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne risquent pas d'être atteintes d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'utiliser un progestatif.

#### ***Cancer des ovaires***

Selon certaines études, le recours à l'*estrogénothérapie seule* et à l'association *d'estrogènes et de progestatifs* pendant 5 ans ou plus a été associé à un risque accru des cancer des ovaires.

#### ***Maladies de cœur et accidents vasculaires cérébraux***

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de maladies de cœur chez les femmes postménopausées traitées par association *d'estrogènes et de progestatifs* que chez les femmes recevant un placebo.

Ces résultats ont également indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* que chez les sujets sous placebo, mais

aucune différence n'a été observée quant au risque de maladie coronarienne.

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

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines chez les femmes postménopausées traitées par association *d'estrogènes et de progestatifs* que chez les femmes recevant un placebo.

Ces résultats ont aussi révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* que chez les sujets sous placebo, mais aucune différence n'a été observée pour ce qui est du risque d'embolie pulmonaire.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et l'obésité. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes immobilisées durant une longue période ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer une grave incapacité.

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

La prise d'estrogènes par les femmes postménopausées a été associée à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.

#### ***Démence***

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

Chez les femmes postménopausées de 65 ans ou plus ayant subi une hystérectomie, la WHIMS n'a révélé aucune différence concernant le risque de démence entre les femmes traitées par *estrogénothérapie seule* et celles recevant le placebo.

#### **AVANT de prendre C.E.S.<sup>®</sup>, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si :**

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de tumeurs hépatiques, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons liées à la prise d'estrogènes ou à une grossesse



- vous souffrez d'un trouble appelé œdème angioneurotique héréditaire ou vous avez vécu des épisodes d'enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du tube digestif
- vous êtes atteinte de lupus
- vous souffrez d'une perte auditive attribuable à l'otospongiose
- vous avez des antécédents de migraine
- vous avez des antécédents d'hypertension
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives)
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore)
- vous êtes atteinte de diabète
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang)
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides
- vous êtes enceinte ou pensez l'être
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (retrait chirurgical de l'utérus)
- vous fumez

Les troubles de la thyroïde, la rétention d'eau, les maladies de la vésicule biliaire et la dépression sont d'autres sujets dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé. Si vous êtes sur le point de subir une opération ou d'être alitée de manière prolongée, vous devriez aussi en discuter.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de plantes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments (comme les médicaments pour dormir ou soulager la douleur et ceux contre l'hypertension, le diabète, les caillots sanguins, l'anxiété, les crises convulsives et la tuberculose) peuvent modifier l'action de C.E.S.<sup>®</sup>. C.E.S.<sup>®</sup> peut aussi influencer l'action d'autres médicaments.

## BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

### Posologie :

Prenez ce médicament par la bouche (oralement) selon les directives de votre médecin seulement. Ne prenez pas plus de comprimés et ne prolongez pas la période de traitement indiquée par votre médecin. La durée du traitement sera déterminée en fonction du problème médical pour lequel vous prenez des estrogènes conjugués. Discutez avec votre médecin de la durée du traitement.

Vous pourriez ressentir de la nausée au cours des premières semaines de traitement par les estrogènes conjugués. Cet effet disparaît habituellement au cours de l'utilisation du médicament. Si la nausée vous incommoder, vous pouvez la prévenir ou l'atténuer en prenant votre médicament avec de la nourriture ou immédiatement après un repas.

### Surdosage :

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On n'a pas signalé d'effets nocifs graves à la suite d'ingestion d'une forte dose d'estrogènes. Les effets suivants ont été retenus en raison de leur importance sur le plan clinique :

- nausée ou vomissement;
- saignement vaginal lors de l'arrêt du traitement.

Le traitement du surdosage est symptomatique et les patientes devraient consulter leur médecin.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Si c'est bientôt l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires. Ils sont parfois graves, mais demeurent habituellement bénins.

Consultez votre médecin le plus tôt possible si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants : malaises abdominaux, indigestion, troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, fatigue inhabituelle, sueurs froides, enflure des chevilles, des doigts ou de l'abdomen à cause de rétention aqueuse (œdème) qui persiste pendant plus de 6 semaines, changements de poids corporel, changement de la libido, changements dans les pertes vaginales (cela peut indiquer une prise trop importante d'estrogènes), perte de cheveux, pilosité excessive, taches foncées sur la peau, surtout dans le visage ou sur l'abdomen (chloasma), éruption cutanée, démangeaisons, acné, sécheresse ou décoloration de la peau, plaques violacées sur la peau, inconfort des lentilles cornéennes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Masse au sein		✓	✓
	Douleur ou enflure aux jambes			✓
	Saignements vaginaux imprévus		✓	
	Menstruations douloureuses ou abondantes		✓	
	Candidose vaginale (infection vaginale fongique avec démangeaisons intenses et pertes vaginales)		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		✓	
	Humeur triste persistante			✓
	Perte de mémoire ou de capacité mentale			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation des maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de connaissance, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓
	Douleur écrasante ou lourdeur dans la poitrine			✓
	Douleur vive dans la poitrine, crachats sanguins ou essoufflement soudain			✓
<b>Très rare</b>	Sensibilité intolérable des seins			✓
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de C.E.S.<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

- Conserver hors de la portée des enfants;
- Conserver à température ambiante (entre 15°C et 30°C);
- Conserver dans un endroit frais sans lumière directe;
- Ne pas garder le médicament dans la salle de bains, près d'un évier de cuisine ou tout autre endroit humide. La chaleur et l'humidité peuvent endommager votre médicament;
- Ne pas conserver le médicament s'il est périmé ou si on n'en a plus besoin. S'assurer que les médicaments jetés sont hors de la portée des enfants;

## **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES 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 qu'ils peuvent avoir. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :**

**En ligne :** [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
**Numéro sans frais :** 1 866 234-2345  
**Télécopieur, sans frais :** 1 866 678-6789

**Envoi postal par enveloppe préaffranchie :**

**Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 IA 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

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

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en consultant le promoteur, Valeant Canada limitée/Limited, au :  
 1 800 361-1448

Valeant Canada limitée/Limited a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 3 juin 2009