

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ESTROGEL PROPAK™

estradiol 17 β , sous forme d'estradiol semi-hydraté
gel transdermique
0,06 %

progestérone en capsules
100 mg

Œstrogène et progestatif

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland Québec) H9H 4M7
Canada
<http://www.merck.ca>

Date de préparation :
Le 25 juin 2013

Numéro de la demande : 164066

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ÉTUDES CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

ESTROGEL PROPAK™

estradiol 17 β , sous forme d'estradiol semi-hydraté, gel transdermique
0,06 %
et
progestérone en capsules
100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
ESTROGEL®		
Transdermique	Gel à 0,06 %	Carbopol 980, triéthanolamine, éthanol et eau purifiée
PROMETRIUM®		
Orale	Capsule à 100 mg	Lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne) <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ESTROGEL PROPAK™ (estradiol 17 β et progestérone micronisée) est indiqué chez les patientes pour qui un traitement avec ESTROGEL® et PROMETRIUM® est approprié.

ESTROGEL®

ESTROGEL® (estradiol 17 β) est indiqué

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

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

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

Enfants : ESTROGEL[®] ne doit pas être administré aux enfants.

PROMETRIUM[®]

PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) est indiqué :

- chez les femmes non hystérectomisées, comme traitement adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive postménopausique afin de réduire significativement les risques d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre.

CONTRE-INDICATIONS

ESTROGEL PROPAK[™] (estradiol 17 β et progestérone micronisée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à ce médicament, au soya, aux arachides ou à l'un des composants du produit ou du contenant; voir la section FORMULATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients;
- dysfonction ou maladie hépatique évolutive, surtout de nature obstructive ou dysfonction ou maladie hépatique, à condition que les résultats des tests indiquent que la fonction hépatique n'est pas revenue à la normale;
- antécédents personnels de néoplasie connue ou soupçonnée tributaire des œstrogènes ou des progestatifs, comme le cancer du sein ou de l'endomètre;
- hyperplasie de l'endomètre;
- saignements génitaux anormaux inexplicables;
- grossesse avérée ou soupçonnée;
- présence d'une affection résultant d'une thromboembolie artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde, coronaropathie), ou antécédents d'une telle affection;
- migraine commune;
- antécédents ou présence d'une thromboembolie veineuse (p. ex., une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou thrombophlébite en cours;
- perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires.
- femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'étude clinique « Women's Health Initiative » (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé du traitement associant des œstrogènes et un progestatif (n = 16 608) et de l'œstrogénothérapie simple (n = 10 739) administrés par voie orale à des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{4,49,54}.

Dans le volet de l'étude WHI associant des œstrogènes et un progestatif (âge moyen = 63,3 ans), on a noté une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein envahissant, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant pris des œstrogènes conjugués équinés (ŒCÉ, 0,625 mg/jour) et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, par rapport à celles du groupe placebo⁵⁴.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'œstrogénothérapie simple (âge moyen des sujets = 63,3 ans) indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées au moyen d'ŒCÉ seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles ayant reçu un placebo⁴⁹.

Dans l'étude « Women's Health Initiative Memory Study » (WHIMS), connexe à l'étude WHI et portant sur l'administration d'un traitement associant des œstrogènes et un progestatif, un risque accru de démence probable a été observé chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus.

Il importe donc de peser attentivement ce qui suit au moment de prescrire une hormonothérapie :

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

Généralités

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine

Des étourdissements ou une somnolence transitoires et sporadiques peuvent se produire chez certaines patientes, 1 à 4 heures après l'ingestion de PROMETRIUM[®], particulièrement si les capsules ont été prises avec de la nourriture. Toute activité exigeant de la concentration, une bonne dose d'attention, de la coordination ou des réflexes aigus devrait être évitée en présence des symptômes neurologiques précités. Dans la plupart des cas, ces problèmes peuvent être évités par la prise du médicament aux moments recommandés. La dose de 200 mg devrait être prise au coucher. Quant à la dose de 300 mg, elle devrait être fractionnée ainsi : 100 mg 2 heures après le petit-déjeuner et 200 mg au coucher (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, PROMETRIUM, Administration**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'un traitement associant des *œstrogènes et un progestatif* est associé à une augmentation du risque de cancer du sein envahissant chez les femmes ménopausées.

Dans le volet association d'*œstrogènes plus progestatif* de l'étude WHI (œstrogènes conjugués équin [ŒCÉ] à raison de 0,625 mg/jour et acétate de médroxyprogestérone [MPA] à raison de 2,5 mg/jour), on a noté, dans une population de 10 000 femmes sur une période d'un an :

- 8 cas de plus de cancer du sein envahissant (38 chez les femmes recevant l'HTS d'association *versus* 30 chez les femmes recevant un placebo)⁵⁴.

Les résultats de l'étude WHI ont également révélé que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes prenant des *œstrogènes associés à un progestatif* étaient semblables sur le plan histologique à ceux qui ont été observés dans le groupe placebo, mais que les tumeurs étaient plus volumineuses (moyenne [ÉT] de 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9], respectivement; p = 0,04), et que la maladie en était à un stade plus avancé dans le groupe sous HTS. Le pourcentage de femmes ayant obtenu des résultats anormaux à la mammographie (recommandations de suivi plus fréquent, observation douteuse ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) était considérablement plus élevé dans le groupe ayant pris des *œstrogènes et un progestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence s'est manifestée un an après le début de l'étude et a persisté au cours des années suivantes⁴.

Dans le volet *œstrogénothérapie simple* de l'étude WHI (ŒCÉ à raison de 0,625 mg/jour), on n'a noté aucune différence statistiquement significative quant au taux de cancer du sein envahissant chez les femmes hystérectomisées ayant reçu des ŒCÉ *versus* celles du groupe placebo⁴⁹.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, aux femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cette maladie (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On doit également prescrire avec prudence des œstrogènes, associés ou non à un progestatif, aux femmes présentant des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment celles qui ont d'importants antécédents dans la famille (parente du premier degré) ou un trouble mammaire qui accroît le risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par la biopsie). Il importe de prendre également en compte les autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des menstruations, une première grossesse à terme tardive et une ménopause tardive.

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

Les bienfaits globaux et les risques possibles de l'HTS devraient être attentivement étudiés et abordés avec les patientes. Il est essentiel d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de cancer du sein après 4 années d'HTS d'association (d'après les résultats de l'étude WHI) et de peser cet effet en regard des bienfaits du traitement.

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

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

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

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

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

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

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

Cancer de l'ovaire

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

Système cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) et ceux de l'étude Women's Health Initiative (WHI) indiquent que le traitement associant des *œstrogènes plus un progestatif* est lié à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées^{15,20,54}. Les résultats de l'étude révèlent que l'emploi de l'*œstrogénothérapie simple* et de l'association *œstrogènes plus progestatif* est lié à un risque accru d'AVC chez les femmes ménopausées^{49,54}.

Résultats de l'étude WHI

Dans le volet association d'œstrogènes plus un progestatif de l'étude WHI, dans une population de 10 000 femmes, en un an, on a noté :

- 8 cas de plus d'accidents vasculaires cérébraux (29 chez les femmes sous HTS d'association contre 21 dans le groupe placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathies (37 chez les femmes sous HTS d'association contre 30 dans le groupe placebo)⁵⁴.

Dans le volet œstrogénothérapie simple de l'étude WHI réunissant des femmes hystérectomisées, dans une population de 10 000 femmes, et en un an, on a noté :

- 12 cas de plus d'accidents vasculaires cérébraux (44 chez les femmes sous œstrogénothérapie simple contre 32 dans le groupe placebo);
- l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathie⁴⁹.

Résultats des études HERS et HERS II

Lors de l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire des sujets, on a réuni des femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie avérée (n = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet de l'HTS sur la prévention secondaire des coronaropathies. Le traitement composé de 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués équins (CECÉ) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. De tels effets ont été plus nombreux dans le groupe recevant l'HTS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas pendant les années suivantes²⁰.

À la suite de l'étude HERS, 2 321 femmes ont consenti à participer à une phase de prolongation ouverte, soit HERS II. Pour cette phase, la période de suivi supplémentaire moyenne était de 2,7 ans, ce qui portait le suivi total à 6,8 ans. À la fin de cette période, l'hormonothérapie n'a pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une coronaropathie¹⁵.

Tension artérielle

On note parfois une hausse de la pression artérielle chez les femmes sous HTS. La pression artérielle doit donc être surveillée pendant tout le traitement au moyen de l'HTS. L'élévation de la pression artérielle des patientes habituellement normotendues ou hypertendues devrait faire l'objet d'un suivi; l'HTS pourrait devoir être interrompue.

Oreilles/nez/gorge

Otospongiose

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

Système endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

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

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

Métabolisme de l'hème

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

Étant donné que l'emploi prolongé d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, agit sur le métabolisme du calcium et du phosphore, il importe de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'œstrogènes chez les patientes atteintes d'ostéopathie métabolique ou maligne associée à une hypercalcémie, de même que chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne des patientes qui doivent suivre un traitement substitutif des hormones thyroïdiennes et qui prennent également des œstrogènes doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour s'assurer que le taux d'hormones thyroïdiennes de ces patientes demeure acceptable (voir **Effets du médicament sur les constantes biologiques**).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Léiomyome utérin

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

Endométriose

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

Fonction hématologique

Thromboembolie veineuse

Selon les données épidémiologiques recueillies récemment, l'emploi d'œstrogènes – avec ou sans progestatif – est associé à une augmentation du risque de thromboembolie veineuse (TEV).

Dans le volet de l'étude WHI associant des *œstrogènes plus un progestatif*, dans une population de 10 000 femmes sous HTS d'association, en un an, on a noté 18 cas de plus de thromboembolie veineuse (34 dans le groupe sous HTS d'association contre 16 dans le groupe placebo), y compris 8 cas de plus d'embolie pulmonaire (16 dans le groupe sous HTS d'association contre 8 dans le groupe placebo)⁵⁴.

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude WHI, dans une population de 10 000 femmes sous HTS d'association, en un an, on a noté 7 cas de plus de thromboembolie veineuse (28 dans le groupe sous œstrogénothérapie contre 21 dans le groupe placebo), mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux d'embolie pulmonaire⁴⁹.

Parmi les facteurs de risque généralement connus de TEV, on compte les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un proche parent assez jeune pourrait laisser croire à une prédisposition génétique), l'obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale importante ou d'un traumatisme. Chez les femmes sous HTS, il faut porter un soin particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des varices devraient faire l'objet d'une surveillance plus étroite. Le médecin doit surveiller les signes avant-coureurs de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont avérées ou soupçonnées, l'HTS doit être interrompue immédiatement, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, le traitement au moyen d'œstrogènes – qu'ils soient associés ou non à un progestatif – doit être interrompu au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale importante pouvant accroître le risque de thromboembolie, ou pendant des immobilisations prolongées.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Maladies de la vésicule biliaire

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

Hémangiomes hépatiques

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

Ictère

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

Exploration de la fonction hépatique

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

Système immunitaire

Œdème angioneurotique

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

Lupus érythémateux disséminé

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

Système nerveux

Insuffisance vasculaire cérébrale

Les patientes chez qui apparaissent des troubles visuels, des migraines communes, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience devraient cesser de prendre ce médicament. Les patientes ayant des antécédents de migraine classique et qui présentent une récurrence ou une aggravation des symptômes de migraine doivent être évaluées de nouveau.

Démence

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'une HTS associant des *œstrogènes et un progestatif* chez les femmes de 65 ans ou plus pourrait accroître le risque de démence probable.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), sous-étude clinique de l'étude WHI portant sur la mémoire, visait à déterminer si l'HTS postménopausique (composée d'une association d'*œstrogènes et de progestatif* ou d'*œstrogènes seuls* par voie orale) réduit le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) qui ne présentaient pas de signe de démence au départ^{45,46}.

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

- 23 cas additionnels de démence probable (45 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 22 dans le groupe placebo)⁴⁶.

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

- 12 cas additionnels de démence probable (37 chez les femmes recevant l'*œstrogénothérapie simple* contre 25 dans le groupe placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative⁴⁵.

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

- 18 cas additionnels de démence possible (41 chez les femmes recevant l'association *œstrogènes et progestatif* ou l'*œstrogénothérapie simple* contre 23 dans le groupe placebo)⁴⁵.

Épilepsie

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

Fonction rénale

Rétention liquidienne

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

Peau

Sensibilisation de contact

Les produits appliqués sur la peau peuvent causer une sensibilisation. Même si ce phénomène est extrêmement rare, on doit avertir les patientes qui présentent une sensibilisation au contact direct avec l'un des composants du gel qu'elles pourraient avoir une réaction d'hypersensibilité grave si elles continuent à utiliser le produit.

Populations particulières

Femmes enceintes :

ESTROGEL[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Les œstrogènes et les progestatifs peuvent tous deux avoir des répercussions sur le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Si la patiente est exposée aux capsules de PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) pendant les 4 premiers mois de sa grossesse, ou si elle devient enceinte pendant la période d'administration de ce médicament, elle devrait être informée des risques possibles pour le fœtus.

Un cas de fente palatine a été signalé. On a également rapporté de rares cas de mort fœtale (dont la cause n'a pas été établie) lorsque PROMETRIUM[®] a été utilisé pour des indications non approuvées.

On a rapporté, à de rares occasions, des cas d'affections hépatocellulaires chez des femmes traitées à l'aide de PROMETRIUM[®] au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Femmes qui allaitent :

ESTROGEL[®] est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On a noté la présence de progestérone en quantités décelables dans le lait des mères qui allaitent et qui sont traitées au moyen de ce produit. Les effets possibles de la progestérone sur le nourrisson allaité n'ont pas été déterminés.

Enfants : ESTROGEL[®] ne doit pas être administré aux enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'ESTROGEL[®] chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

Surveillance et analyses de laboratoire

Examen physique

Avant de commencer à prendre PROMETRIUM[®] ou ESTROGEL[®], la patiente devrait subir un examen physique complet comprenant la mesure de la pression artérielle. Les seins et les organes pelviens devraient faire l'objet des examens appropriés, et un test de Papanicolaou devrait être réalisé. Une biopsie de l'endomètre doit être pratiquée uniquement lorsque les circonstances le commandent. Les examens et analyses effectués au début du traitement devraient comprendre la mammographie, la détermination des taux sanguins de glucose, de calcium, de triglycérides et de cholestérol, de même qu'une exploration fonctionnelle du foie.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** en ce qui a trait au potentiel d'induction de néoplasmes malins et aux effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables survenant en cours de traitement et qui peuvent être considérés comme ayant un lien raisonnable avec l'utilisation de PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) sont les suivants : saignements intermenstruels, microrragie et irrégularité du cycle menstruel.

On a parfois signalé chez les patientes qui respectaient la posologie préconisée (200 mg pris au coucher) les effets indésirables suivants : étourdissements, somnolence, crampes ou nausées.

On a rapporté, en de rares occasions, les effets indésirables suivants : fatigue, céphalées, vertiges, sensations ébrieuses ou migraine.

Seins

Une sensibilité mammaire peut survenir pendant le traitement avec PROMETRIUM[®].

Les autres effets indésirables, qui sont généralement attribuables aux progestatifs de synthèse et qui peuvent sans doute survenir durant un traitement au moyen de PROMETRIUM[®], sont les suivants : chloasme, prurit, ictère, éruption cutanée, rétention liquidienne, dépression et troubles thrombotiques.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées à la suite de l'emploi d'associations œstroprogestatives en général :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**
Altération des résultats des tests de coagulation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets du médicament sur les constantes biologiques**).
- **Troubles cardiaques**
Palpitations; augmentation de la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**); thrombose coronarienne.
- **Troubles endocriniens**
Augmentation de la glycémie; diminution de la tolérance au glucose.
- **Troubles oculaires**
Lésions neuro-oculaires (thrombose rétinienne, névrite optique); troubles de la vue; accentuation de la courbure de la cornée; intolérance aux lentilles cornéennes.
- **Troubles gastro-intestinaux**
Nausées; vomissements; malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement).
- **Troubles généraux et réactions au site d'administration**
Fatigue; modification de l'appétit; variation du poids; modification de la libido.
- **Troubles hépatobiliaires**
Trouble de la vésicule biliaire; dysfonction hépatique asymptomatique; ictère cholestatique.

- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**
Possibilité d'une douleur ostéomusculaire; y compris des douleurs aux jambes non liées à une affection thromboembolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).
- **Troubles du système nerveux**
Aggravation des crises de migraine; céphalées; étourdissements; névrite.
- **Troubles psychiatriques**
Dépression; nervosité; irritabilité.
- **Troubles rénaux et urinaires**
Cystite; dysurie; rétention sodique; œdème.
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**
Saignements intermenstruels; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons et écoulements vaginaux; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; manifestations rappelant le syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale; gonflement et sensibilité mammaires.
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**
Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; éruption hémorragique; perte de cheveux; hirsutisme et acné.
- **Troubles vasculaires**
Cas isolés de thrombophlébite et troubles thromboemboliques.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

ESTROGEL[®]

Le tableau 1 résume les effets indésirables signalés par les patients dans le cadre d'une étude clinique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de deux ans menée dans un seul centre auprès de groupes parallèles (titre : Percutaneous Oestradiol as prophylaxis in early postmenopausal women). Cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ESTROGEL[®] administré seul ou en association, soit avec de la progestérone micronisée, soit avec du calcium, dans le traitement des symptômes postménopausiques, comparativement au placebo. Au total, 57 patientes ont été réparties de façon aléatoire en 4 groupes pour recevoir l'un des traitements suivants : (1) ESTROGEL[®] à 5 g (3 mg d'E₂) + un comprimé de placebo par jour (n = 15), (2) ESTROGEL[®] à 5 g (3 mg d'E₂) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale par jour (n = 14), (3) placebo (par voie percutanée) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale par jour (n = 15), (4) placebo (voies percutanée et orale) [n = 13]. Après un an, les patientes qui recevaient ESTROGEL[®] ont également reçu de la progestérone micronisée du jour 13 au jour 24 de chaque mois.

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

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

Au total, 21 patientes ont signalé des effets indésirables, qui sont présentés dans le tableau 1. Des malaises gastro-intestinaux ont été signalés par 10 patientes, 2 dans le groupe placebo, 5 dans le groupe calcium seul, 1 dans le groupe ESTROGEL[®] seul et 2 dans le groupe ESTROGEL[®] + calcium. Les effets gastro-intestinaux ont été attribués à la supplémentation en calcium. Par

ailleurs, deux cas de prurit associé à un érythème au site d'application ont été signalés : 1 cas dans le groupe ESTROGEL[®] (cette patiente s'est retirée de l'étude avant la fin du premier mois de traitement) et 1 cas dans le groupe calcium (cette patiente a signalé un prurit associé à de l'érythème au site d'application durant les 3 à 6 premiers mois du traitement). Des troubles de saignements utérins associés à de l'érosion vaginale ont été signalés par 4 patientes traitées avec ESTROGEL[®] ou ESTROGEL[®] + calcium. Aucune variation significative n'a été signalée sur le plan des paramètres des analyses de laboratoire.

PROMETRIUM[®]

Le tableau 2 présente les effets indésirables signalés par les patientes dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, qui a comparé l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM[®] à celles d'un placebo pendant 10 jours. Deux patientes se sont retirées de l'étude avant de recevoir le médicament de l'étude. La majorité des réactions indésirables résultaient de l'action pharmacologique de la progestérone et du déclenchement des saignements de privation. Parmi ces réactions, on comptait les crampes, les nausées, les douleurs abdominales ou le ballonnement et la sensibilité ou le gonflement mammaires.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés lors d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, auprès de 60 patientes (% de patientes touchées)

	PROMETRIUM [®] 200 mg n = 19	PROMETRIUM [®] 300 mg n = 20	Placebo n = 21
Crampes	58 %	35 %	29 %
Nausées	5 %	15 %	10 %
Sensibilité mammaire	5 %	10 %	19 %
Malaise abdominal	5 %	10 %	14 %
Étourdissements	11 %	15 %	14 %
Fatigue / léthargie	21 %	20 %	14 %

Dupont et ses collègues ont mené une étude contrôlée à simple insu, avec répartition aléatoire des sujets, visant à comparer l'estradiol transdermique aux œstrogènes conjugués à prise orale dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive (comprenant ou non l'adjonction de PROMETRIUM[®]) chez 63 femmes ménopausées en bonne santé pendant 24 semaines. Ils ont noté que les concentrations sériques d'aldostérone étaient légèrement élevées chez les femmes recevant PROMETRIUM[®], quel que soit le type d'œstrogénothérapie utilisé. Cette hausse n'a été associée à aucun symptôme clinique ni à aucun effet indésirable. Aucune variation considérable des pressions systolique et diastolique n'a été observée¹⁰.

Le tableau 3 présente les effets indésirables (qu'ils aient été causés ou non par le traitement) qui ont été observés chez 2 % ou plus des patientes qui prenaient une dose quotidienne de 200 mg de PROMETRIUM[®] sous forme de capsules, selon un schéma cyclique (soit pendant 12 jours d'un mois civil) et de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués, dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire

(Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions [PEPI] Trial) auprès de 875 femmes ménopausées. On trouve également au tableau 3 les effets indésirables signalés dans le groupe n'ayant pris que des œstrogènes conjugués et dans le groupe placebo de la même étude.

Tableau 3 – Effets indésirables (fréquence ≥ 2 %) signalés lors d'une étude contrôlée par placebo menée sur 3 ans auprès de 875 femmes ménopausées (% de patientes touchées)

	Capsules PROMETRIUM® à 200 mg avec œstrogènes conjugués à 0,625 mg	Œstrogènes conjugués à 0,625 mg seulement	Placebo
	(n = 178)	(n = 175)	(n = 174)
Céphalées	31	29	27
Sensibilité mammaire	27	16	6
Arthralgie	20	22	29
Dépression	19	18	12
Étourdissements	15	5	9
Ballonnement	12	10	5
Bouffées de chaleur	11	14	35
Troubles urinaires	11	10	9
Douleur abdominale	10	13	10
Écoulement vaginal	10	10	3
Nausées / vomissements	8	6	7
Inquiétude	8	5	4
Douleur thoracique	7	4	5
Diarrhée	7	7	4
Sueurs nocturnes	7	5	17
Mastodynie	6	6	2
Gonflement des pieds et des mains	6	9	9
Sécheresse vaginale	6	8	10
Constipation	3	3	2

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Depuis que PROMETRIUM® est commercialisé à l'échelle internationale, de rares cas d'affections hépatocellulaires ont été rapportés. La plupart de ces cas sont survenus chez des femmes traitées pour des indications non approuvées, notamment lorsque PROMETRIUM® a été administré pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans le but de faire échec à une menace d'accouchement prématuré.

D'autres effets indésirables se sont produits chez les femmes prenant des progestatifs en général : anaphylaxie et réaction anaphylactoïde, éruption cutanée accompagnée ou non de prurit, confusion, trouble de la parole, difficultés de concentration et bouffées de chaleur. De plus, on a signalé de rares cas de syncope.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Médicaments inducteurs des enzymes hépatiques : Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des progestatifs et des œstrogènes administrés par voie orale.

Médicaments inhibiteurs des enzymes hépatiques : La biotransformation des capsules de progestérone par les microsomes du foie humain a été inhibée par le kétoconazole ($CI_{50} < 0,1 \mu M$; le kétoconazole est un inhibiteur connu du cytochrome P450 3A4). Ces données portent par conséquent à croire que le kétoconazole pourrait accroître la biodisponibilité de la progestérone. La pertinence clinique des résultats d'études *in vitro* n'est pas connue.

Des études cliniques de pharmacocinétique n'ont montré aucun effet soutenu des antibiotiques (autres que la rifampine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes de synthèse.

L'administration concomitante d'aminoglutéthimide et de MPA peut réduire considérablement la biodisponibilité du MPA. On ignore si cette interaction se produit avec la progestérone micronisée.

Interactions médicament-médicament

Les paragraphes suivants contiennent des renseignements sur les interactions médicamenteuses associées aux préparations à base d'éthinylœstradiol (notamment, les contraceptifs oraux) qui ont été rapportées dans la documentation publique (voir les tableaux 4 et 5). On ignore si ces interactions se produisent avec des médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes.

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

Tableau 4 – Médicaments qui peuvent avoir un effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol

Médicament	Réf.	Mécanisme proposé	Effet
Acétaminophène	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Anticonvulsivants Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'œstradiol
Acide ascorbique	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Atorvastatine	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol augmentent de 20 %.
Rifampine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'œstradiol. Des études cliniques de pharmacocinétique n'ont montré aucun effet soutenu des antibiotiques (autres que la rifampine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes de synthèse.
Troglitazone	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol baissent de 30 %.

Tableau 5 – Modification du mode d'action des médicaments pris en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol)

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

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

Interactions médicament-aliment

La prise concomitante d'aliments avec les capsules PROMETRIUM[®] a augmenté les valeurs de l'ASC et de la C_{max} mais n'a eu aucun effet sur le T_{max}, par rapport aux valeurs obtenues lorsqu'une dose de 200 mg était administrée à des femmes ménopausées à jeun (pour de plus amples renseignements, voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Les interactions entre ESTROGEL[®] et les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Les médecins et autres dispensateurs de soins de santé devraient connaître les produits en vente libre pris par leur patiente, y compris ceux qui contiennent des plantes médicinales et les produits naturels, en vente dans les nombreux magasins de produits naturels.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

ESTROGEL[®]

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

- augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; hausse des taux de fibrinogène et intensification de l'activité du fibrinogène; augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégation plaquettaire provoquée par la noradrénaline; diminution des taux d'antithrombine III;
- hausse des taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), d'où augmentation de la concentration totale d'hormone thyroïdienne dans le sang (T4), démontrée par chromatographie ou par dosage radio-immunologique; diminution de la fixation de la T3 libre sur résine échangeuse d'ions témoignant de la hausse de la concentration de TBG; aucune modification de la concentration de T4 libre;
- hausse des concentrations sériques d'autres protéines de liaison, p. ex., la transcortine (CBG) et la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG), d'où une hausse respective des concentrations de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels dans le sang; les concentrations d'hormones libres ou actives sur le plan biologique restent les mêmes;
- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

L'administration d'ESTROGEL[®], seul ou en association avec la progestérone micronisée par voie orale, n'exerce aucun effet sur l'antithrombine III. Chez des femmes ménopausées traitées durant trois mois au moyen d'ESTROGEL[®] et de progestérone micronisée par voie orale, on n'a constaté aucune modification importante de la numération plaquettaire, du thromboélastogramme, des facteurs II, VII, IX et X, du temps de prothrombine, du fibrinogène, de l'antithrombine III et du

plasminogène. On n'a pas davantage remarqué de tendance à l'hypercoagulabilité. On a observé une diminution modérée de l'agrégation plaquettaire sans symptôme clinique associé. Le fait d'associer la progestérone micronisée par voie orale à ESTROGEL[®] n'occasionne aucun déséquilibre entre les prostanoïdes vasoactifs que sont la PGI2 et le TxA2.

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

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

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

PROMETRIUM[®]

Les résultats des analyses de laboratoire suivantes pourraient être faussés par la progestérone : dosage de la gonadotrophine, de la progestérone plasmatique et du prégnandiol urinaire. Les résultats de certaines épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques pourraient être faussés par des produits contenant un progestatif :

- altération de la tolérance au glucose;
- réduction du taux sérique de folates;
- modification des taux plasmatiques de lipoprotéines.

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

Effets du médicament sur le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ESTROGEL[®]

Considérations posologiques

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

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

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

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

On n'a signalé aucun cas de transfert d'estradiol important sur le plan biologique entre une patiente traitée avec ESTROGEL[®] et son partenaire sexuel masculin.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale habituellement recommandée pour ESTROGEL[®] est de 2,5 g par jour. ESTROGEL[®] est généralement administré de façon cyclique, c'est-à-dire du jour 1 au jour 25 de chaque mois civil ou du jour 1 au jour 21 d'un cycle de 28 jours.

Si besoin est, on doit ajuster la dose d'ESTROGEL[®] pour maîtriser efficacement les symptômes. Les tentatives d'ajustement posologique doivent être faites après deux mois de traitement. En général, une sensibilité mammaire ou l'apparition de métrorragies indiquent que la dose administrée est trop élevée et qu'elle doit être diminuée. À l'inverse, si la dose administrée ne parvient pas à éliminer les signes et les symptômes de carence œstrogénique, on peut prescrire une dose plus élevée. Pour le traitement d'entretien, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible.

Dose oubliée

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

Administration

ESTROGEL[®] sous forme de flacon-doseur

Deux pressions sur le poussoir du flacon-doseur libèrent 2,5 g de gel (1,5 mg d'E₂). Tout le gel doit être appliqué à la main sur une grande surface cutanée (> 2 000 cm²), en une couche mince et uniforme.

Pour mesurer une dose de 2,5 g d'ESTROGEL[®] (1,5 mg d'E₂), enfoncer fermement le poussoir une première fois et appliquer le gel sur un bras. Procéder de la même manière pour l'autre bras. On recommande d'appliquer ESTROGEL[®] sur les deux bras. On peut également l'appliquer sur l'abdomen ou la face interne des cuisses. Il n'est pas nécessaire de changer régulièrement l'endroit où le gel est appliqué. **Ne pas appliquer ESTROGEL[®] sur les seins.** Ne pas l'appliquer non plus sur le visage, ni sur une peau irritée ou abîmée. Laisser sécher le gel pendant 2 minutes environ avant de s'habiller. ESTROGEL[®] est inodore et ne tache pas.

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

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

PROMETRIUM®

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hormonothérapie substitutive : En général, la posologie de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est de 200 mg par jour pendant les 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle (c'est-à-dire du 8^e au 21^e jour pour un cycle de 28 jours, et du 12^e au 25^e jour pour un cycle de 30 jours). Les œstrogènes devraient être administrés chaque jour à la plus faible dose qui soit efficace. Les patientes traitées à l'aide de fortes doses d'œstrogènes (soit l'équivalent de 1,25 mg ou plus d'œstrogènes conjugués) devraient recevoir 300 mg de progestérone par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie.

La dose de PROMETRIUM® prescrite doit être proportionnelle à celle des œstrogènes. Une posologie bien ajustée devrait se traduire soit par des hémorragies de privation survenant à intervalles réguliers, soit par l'arrêt des saignements (aménorrhée).

Dose oubliée

Une patiente qui reçoit habituellement 200 mg par jour de progestérone (dose totale prise au coucher) et qui, un soir, oublie de prendre son médicament doit prendre une capsule de plus (100 mg) le lendemain matin et continuer à prendre les autres capsules suivant les recommandations de son médecin. Une patiente qui reçoit normalement 300 mg par jour de progestérone et qui omet de prendre la dose du matin ou du soir ne doit pas prendre la dose oubliée.

Administration

La dose de 200 mg par jour de PROMETRIUM® doit être prise au coucher. Les patientes auxquelles on a prescrit 300 mg de PROMETRIUM® par jour devraient prendre une capsule (100 mg) le matin et deux capsules (200 mg) au coucher. La dose du matin devrait être prise 2 heures après le petit-déjeuner.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ESTROGEL[®]

Symptômes

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

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

Traitement

Le traitement doit être déterminé en fonction des symptômes.

PROMETRIUM[®]

Symptômes

La progestérone est très faiblement toxique. Les symptômes qui peuvent survenir sont les suivants : nausées, vomissements, somnolence et étourdissements.

Le surdosage d'un progestatif (l'acétate de noréthindrone) s'est traduit par une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ESTROGEL[®]

Mode d'action

ESTROGEL[®] est un gel hydro-alcoolique, administré par voie transdermique, contenant 0,06 % d'estradiol 17 β (E₂), une hormone physiologique.

Pharmacodynamie

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

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

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

Pharmacocinétique

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

Absorption :

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

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

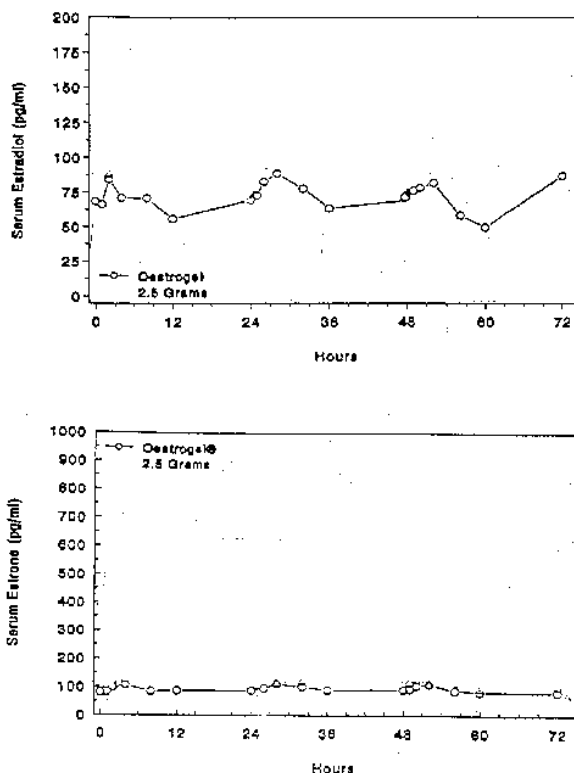
Au jour 12, les concentrations sériques maximales d'estradiol et d'estrone s'établissaient à 117 pg/mL et à 128 pg/mL, respectivement. La même journée après l'administration d'une dose de 2,5 g d'ESTROGEL[®], les concentrations sériques moyennes d'estradiol et d'estrone en fonction du temps se chiffraient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

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

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

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

Figures 1 et 2 – Concentration sérique d’estradiol et d’estrone en fonction du temps du 11^e au 13^e jour suivant la prise de doses répétées de 2,5 g d’ESTROGEL[®] chez des femmes ménopausées



Serum Estradiol = Estradiol sérique (pg/mL)

Serum Estrone = Estrone sérique (pg/mL)

2.5 Grams = 2,5 grammes

Hours = Heures

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

Distribution

La distribution des œstrogènes exogènes et celle des œstrogènes endogènes sont similaires. Les œstrogènes sont largement distribués dans l’organisme et sont généralement plus concentrés dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) et à l’albumine.

Métabolisme

Qu'ils soient exogènes ou endogènes, les œstrogènes sont biotransformés de la même façon. Les œstrogènes présents dans le sang résultent d'un équilibre dynamique entre leurs diverses interconversions métaboliques. Ces transformations se produisent surtout dans le foie. L'estradiol est converti, de manière réversible, en estrone, et ces deux substances peuvent être transformées en estriol, principal métabolite des œstrogènes qui est éliminé par les reins. Les œstrogènes suivent un cycle entéro-hépatique, par sulfo- ou glucuro-conjugaison au niveau du foie, puis une excrétion par voie biliaire des dérivés conjugués dans l'intestin, une hydrolyse au niveau de l'intestin suivie d'une réabsorption. Chez la femme ménopausée, les formes sulfoconjuguées, essentiellement du sulfate d'estrone, comptent pour une grande partie des œstrogènes du sang et servent en quelque sorte de réservoir, puisque ces œstrogènes peuvent redevenir actifs. L'estradiol contenu dans ESTROGEL[®] ne subit pas l'effet de premier passage hépatique; bien que la portée clinique de ce paramètre n'ait pas été établie.

Excrétion

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

PROMETRIUM[®]

Mode d'action

PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) est un stéroïde naturel à prise orale; la progestérone contenue dans les capsules PROMETRIUM[®] est identique, sur le plan chimique, à la progestérone d'origine ovarienne.

Les progestatifs sont utilisés comme adjuvants aux œstrogènes pour prévenir l'hyperplasie de l'endomètre d'origine œstrogénique et faire en sorte que le risque de cancer de l'endomètre ne soit pas plus élevé chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées.

Pharmacologie clinique

PROMETRIUM[®] est conçu pour être employé chez des femmes non hystérectomisées, comme adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive. La progestérone exerce des effets antiprolifératifs importants sur l'endomètre soumis à l'action des œstrogènes et ralentit suffisamment l'activité mitotique de cette muqueuse en inhibant les récepteurs nucléaires de l'estradiol, en réduisant de manière importante la synthèse de l'ADN de l'épithélium et du stroma et en induisant l'activité de l'estradiol 17 β déshydrogénase et de l'isocitrate déshydrogénase.

PROMETRIUM[®], administré par voie orale, est un inhibiteur physiologique de l'aldostérone et, par le fait même, augmente le taux d'excrétion du sodium. Une dose de 200 mg de progestérone micronisée inhibe l'aldostérone dans les mêmes proportions que de 25 à 50 mg de spironolactone.

PROMETRIUM[®] n'exerce aucun effet important sur le métabolisme des glucides, même lorsqu'il est administré à des patientes atteintes de diabète non insulino-dépendant. PROMETRIUM[®] n'annule en rien les bienfaits des œstrogènes sur les bilans lipoprotéiniques, que ces hormones soient administrées par voie orale ou transdermique. En général, l'administration de PROMETRIUM[®] (avec ou sans œstrogènes) n'entraîne aucune variation

importante de la pression artérielle systolique ou diastolique ou de la fréquence cardiaque chez les femmes normotendues. En outre, l'administration de PROMETRIUM[®] ne se traduit par aucun changement significatif au chapitre du substrat de la rénine, même chez des diabétiques. Pendant la périménopause, l'administration conjuguée de PROMETRIUM[®] et d'estradiol transdermique provoque une diminution de l'agrégation plaquettaire. Associé à des œstrogènes conjugués à prise orale, PROMETRIUM[®] n'entraîne aucun déséquilibre entre les prostanoides vasoactifs que sont la PGI₂ et le TXA₂.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Les études de pharmacocinétique indiquent que les taux plasmatiques de progestérone atteignent ceux de la phase lutéale, les concentrations maximales (moyenne : 77,3 nmol/L) étant atteintes de 2 à 4 heures après l'administration orale de 200 mg de PROMETRIUM[®] à des femmes ménopausées.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens obtenus après l'administration d'une dose par jour de PROMETRIUM[®] pendant 5 jours à des femmes ménopausées

Valeurs moyennes de la C _{max} et de l'ASC (n = 15) obtenues au 5 ^e jour d'administration d'une dose de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM [®] une fois par jour		
	Dose de PROMETRIUM [®] (mg/jour)	
	200	300
C _{max} (nmol/L)	121,2	192,7
AUC ₀₋₁₀ (nmol•h/L)	321,8	558,7

Les concentrations plasmatiques de progestérone diminuent ensuite lentement, mais demeurent, pendant les quelque 9 à 12 heures qui suivent l'administration du médicament, dans les limites observées au milieu de la phase lutéale. Les concentrations plasmatiques de progestérone restent supérieures aux concentrations de départ 84 heures après l'administration de la dernière dose. L'ingestion de nourriture après l'administration des capsules PROMETRIUM[®] accroît de façon significative l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}), mais n'a aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre cette dernière (T_{max}). La relation entre la biodisponibilité (définie par l'ASC) et la dose est linéaire.

Les concentrations de progestérone mesurées dans l'endomètre au bout de 8 jours de traitement avec PROMETRIUM[®] administré à raison de 200 mg par jour ou de 300 mg par jour sont comparables aux taux physiologiques mesurés pendant la phase lutéale, et ce, même 12 heures après l'administration du médicament. Cela démontre la forte rétention de cette hormone par les tissus cibles, qui permet une action biologique de 24 heures. De même, on a noté des augmentations importantes des concentrations de progestérone dans les tissus mammaires.

L'absorption de la progestérone au niveau intestinal est rapide; elle est améliorée par la micronisation du médicament ce qui permet d'augmenter la surface de contact entre le stéroïde et la muqueuse.

Métabolisme et excrétion

Après l'administration de 300 mg de PROMETRIUM[®], les concentrations plasmatiques du principal métabolite inactif (le 3 α prégnandiol, sous forme glycuconjuguée) et des deux principaux métabolites actifs (la 17-hydroxyprogestérone et la 20 α dihydroprogestérone) sont similaires à celles de la progestérone. Dans les 24 heures qui suivent l'administration orale de 200 mg de PROMETRIUM[®] à des femmes ménopausées, 22,8 mg de prégnandiol sont éliminés dans les urines sous forme glycuconjuguée. L'excrétion du médicament se fait, en second lieu, principalement par la bile et par les fèces.

PROMETRIUM[®] est métabolisé principalement par le foie et excrété surtout dans l'urine. En conséquence, les patientes atteintes d'une maladie hépatique ou rénale, ou de ces deux types d'affection, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Populations et situations particulières

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants :

ESTROGEL[®] ne doit pas être administré aux enfants.

Sexe :

ESTROGEL[®] doit être utilisé uniquement par des femmes.

Pharmacologie des œstrogènes

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

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

L'œstrogène exerce un effet proportionnel à la dose administrée sur la mitose (prolifération) de l'endomètre. Lorsqu'elle n'est pas compensée par l'administration d'un progestatif, la prise d'œstrogènes peut augmenter le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Par conséquent, ESTROGEL[®] doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative aux femmes non hystérectomisées.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration** (section concernant ESTROGEL[®]).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ESTROGEL PROPAK[™] (estradiol 17 β et progestérone micronisée) est offert dans une boîte contenant un flacon-doseur d'ESTROGEL[®] (estradiol 17 β) de 80 g et une plaquette alvéolée de 30 capsules PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) de 100 mg.

ESTROGEL[®]

ESTROGEL[®] renferme 0,06 % d'estradiol 17 β (sous forme d'estradiol semi-hydraté) dans un gel hydro-alcoolique spécialement conçu pour procurer une absorption continue du principe actif. ESTROGEL[®] est présenté sous forme de flacon-doseur de 80 g. Chaque pression du poussoir libère 1,25 g de gel (0,75 mg d'estradiol 17 β) Les ingrédients non médicinaux sont le carbopol 980, la triéthanolamine, l'éthanol et l'eau purifiée.

PROMETRIUM[®]

PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) se présente sous forme de capsules dosées à 100 mg à prendre par voie orale. Chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée comme ingrédient actif. PROMETRIUM[®] sous forme de capsules de progestérone à 100 mg est conditionné en plaquettes alvéolées de 30 comprimés. PROMETRIUM[®] à 100 mg est présenté sous forme de capsule gélatineuse molle, blanc cassé ou légèrement jaunâtre, ronde, opaque et d'aspect brillant. L'ingrédient médicamenteux : chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée. Les ingrédients non médicinaux : dioxyde de titane, gélatine, glycérine, huile de tournesol et lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

ESTROGEL[®]

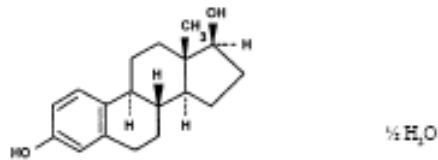
Dénomination commune : estradiol 17 β (sous forme d'estradiol semi-hydraté)

Nom chimique : estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol semi-hydraté

Formule moléculaire : 281,4

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline inodore de couleur blanche ou crème

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

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

PROMETRIUM®

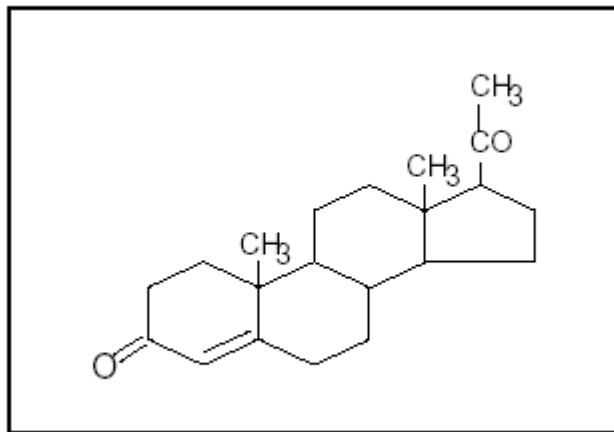
Dénomination commune : progestérone, USP, micronisée

Nom chimique : pregnène-4 dione-3,20

Formule moléculaire : $C_{21}H_{30}NO_2P$

Poids moléculaire : 314,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline inodore de couleur blanche ou crème

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'acétone et le dioxane; un gramme se dissout dans 0,3 mL environ de chloroforme, dans environ 8 mL d'alcool et dans environ 16 mL d'éther; peu soluble dans les huiles végétales.

Point de fusion (intervalle) : 126 °C à 131 °C

ÉTUDES CLINIQUES

ESTROGEL®

Études visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patientes ayant participé aux études cliniques portant sur l'administration de l'estradiol 17 β dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive

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

^a 16 femmes hystérectomisées ménopausées; 16 femmes non hystérectomisées ménopausées

^b 15 femmes hystérectomisées ménopausées; 16 femmes non hystérectomisées ménopausées

Études cliniques pivots

Étude de Dupont

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

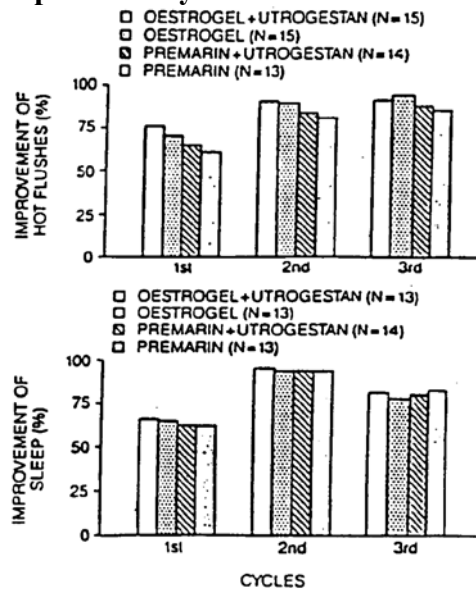
L'estradiol 17 β (2,5 g) administré avec ou sans progestérone s'est révélé efficace pour soulager les symptômes climatériques chez 56 % des femmes. La prise d'œstrogènes conjugués oraux (0,625 mg) avec ou sans progestérone a donné lieu à un soulagement des symptômes chez 56 % et 40 % des patientes, respectivement. Après le premier cycle, l'estradiol 17 β a été ajusté à 3,75 g chez 34 % des patientes, tandis que la dose d'œstrogènes conjugués oraux a dû être augmentée à 0,9 mg chez 24 % d'entre elles. Au début du 3^e cycle, la dose de l'estradiol 17 β a été augmentée à 5 g chez 9 % des patientes, tandis que la dose des œstrogènes conjugués oraux est passée à 1,25 mg chez 26 % des patientes; cette hausse visait à réduire davantage ou éliminer les bouffées de chaleur, à réduire l'insomnie/les sueurs nocturnes (voir la figure 3).

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

L'administration de l'estradiol 17 β a donné lieu à des concentrations sériques d'estradiol 17 β (E_2) et d'estrone (E_1) conformes aux valeurs préménopausiques. Le ratio E_2/E_1 chez les patientes ayant reçu l'estradiol 17 β a été à peu près égal à la norme physiologique de 1 (1,192), alors qu'il a été beaucoup plus faible parmi les patientes qui avaient reçu les œstrogènes conjugués par voie orale (0,137). Les concentrations sériques d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante ont pu

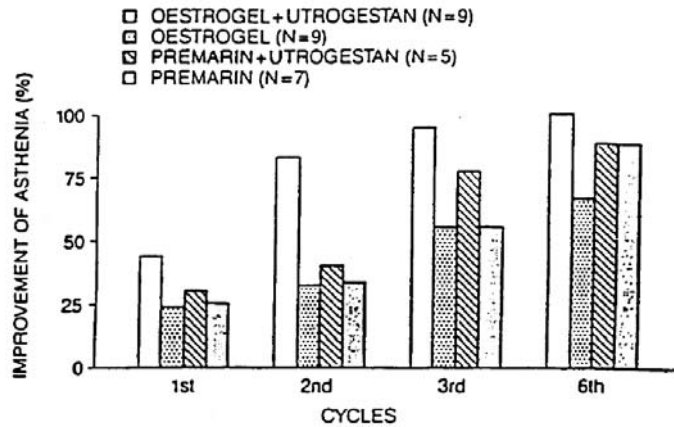
être abaissées grâce à la prise des deux préparations œstrogéniques, mais elles sont tout de même demeurées supérieures aux valeurs préménopausiques. L'ajout de la progestérone micronisée au traitement a accru l'effet inhibiteur de l'estradiol 17 β et des œstrogènes conjugués par voie orale sur l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante. Aucune variation de la concentration d'angiotensinogène n'a été signalée chez les patientes recevant l'estradiol 17 β , alors qu'une augmentation de 2,5 fois a été observée chez les femmes recevant des œstrogènes conjugués par voie orale, avec ou sans progestérone. Les patientes qui ont reçu la progestérone micronisée par voie orale, peu importe la préparation œstrogénique à laquelle elle était associée, ont présenté une concentration d'aldostérone accrue. Aucun symptôme clinique ou effet indésirable n'a été associé à l'augmentation des concentrations d'aldostérone et d'angiotensinogène; y compris l'absence de variation significative de la tension artérielle diastolique et de la tension artérielle systolique ou du poids. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après trois jours ou plus de traitement à la progestérone, et aucune patiente n'a présenté d'hyperplasie kystique ou glandulaire. L'inhibition de la prolifération de l'endomètre observée chez les patientes recevant 200 mg de progestérone micronisée en association avec de l'estradiol 17 β ou des œstrogènes conjugués par voie orale a semblé suffisante chez toutes les patientes. La plupart des patientes (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, et 34 % d'entre elles ont présenté des saignements de retrait réguliers. Selon les données dont on dispose à l'heure actuelle, l'estradiol 17 β administré en association avec de la progestérone micronisée par voie orale procure un soulagement efficace des symptômes climatiques et urogénitaux sans incidence sur la fonction hépatique, tout en maintenant le ratio E₂/E₁ sérique conforme à la norme physiologique de 1,0.

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



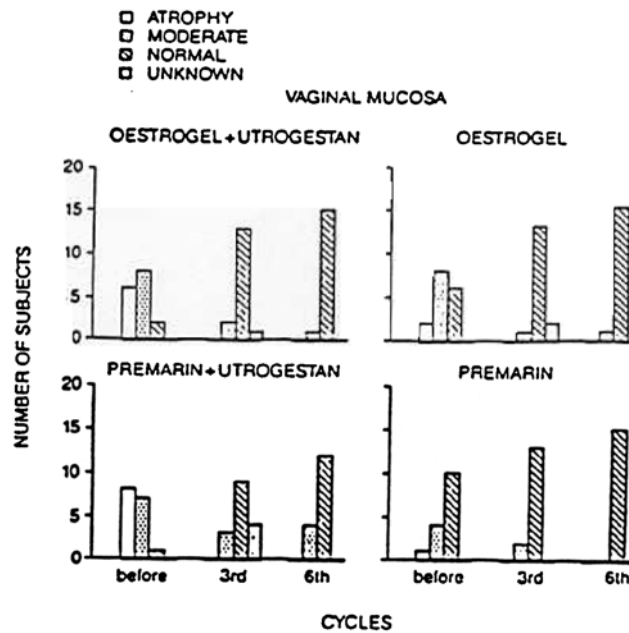
Improvement of Hot Flushes = Réduction des bouffées de chaleur
 Improvement of sleep = Amélioration de la qualité du sommeil

Figure 4 – Pourcentage de réduction de l’asthénie (cycles 1 à 6)



Improvement of asthenia = Réduction de l’asthénie

Figure 5 – Effet de l’HTS sur la muqueuse vaginale



Atrophy = Atrophie

Moderate = Modéré

Normal = Normal

Unknown = Inconnu

Vaginal mucosa = Muqueuse vaginale

Number of subjects = Nombre de sujets

Before = Avant le traitement; 3rd = 3^e; 6th = 6^e

Étude de March

Une autre étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a comparé l’efficacité et l’innocuité de l’estradiol 17 β (2,5 g) à celles du placebo dans le traitement des symptômes

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

Les patientes traitées à l'estradiol 17 β ont présenté une réponse significativement plus importante sur le plan des symptômes vasomoteurs, comparativement aux patientes du groupe placebo. À l'issue des 3 mois de traitement, 95 % des patientes traitées à l'estradiol 17 β ont présenté une réduction de l'intensité de leurs symptômes vasomoteurs, comparativement à 39 % des patientes du groupe placebo. Les patientes traitées à l'estradiol 17 β ont présenté une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises vasomotrices, comparativement aux patientes du groupe placebo. En tout, 65 à 85 % des patientes traitées à l'estradiol 17 β ont présenté moins d'épisodes de bouffées de chaleur, comparativement à 30 % des patientes du groupe placebo. L'activité hormonale (telle que déterminée au moyen de la cytologie vaginale) et les taux d'estradiol ont été marqués par une augmentation statistiquement significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17 β , comparativement aux patientes du groupe placebo. Les taux d'hormone folliculostimulante ont été réduits de façon significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17 β , comparativement aux patientes du groupe placebo.

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

Étude de Christiansen

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

Parmi les 57 patientes qui ont participé à l'étude de 2 ans, 29 ont reçu l'estradiol 17 β . Durant la 2^e année, de la progestérone a été ajoutée au su aux sujets recevant l'estradiol 17 β . L'efficacité et l'innocuité ont été déterminées grâce à l'évaluation des symptômes de la ménopause à l'aide de l'indice de Kupperman et de paramètres de laboratoire. Douze patientes ont abandonné le traitement avant la fin de l'étude; 9 d'entre elles recevaient de l'estradiol 17 β .

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

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

L'étude révèle que l'estradiol 17 β est efficace et sûr dans le traitement des symptômes ménopausiques.

PROMETRIUM[®]

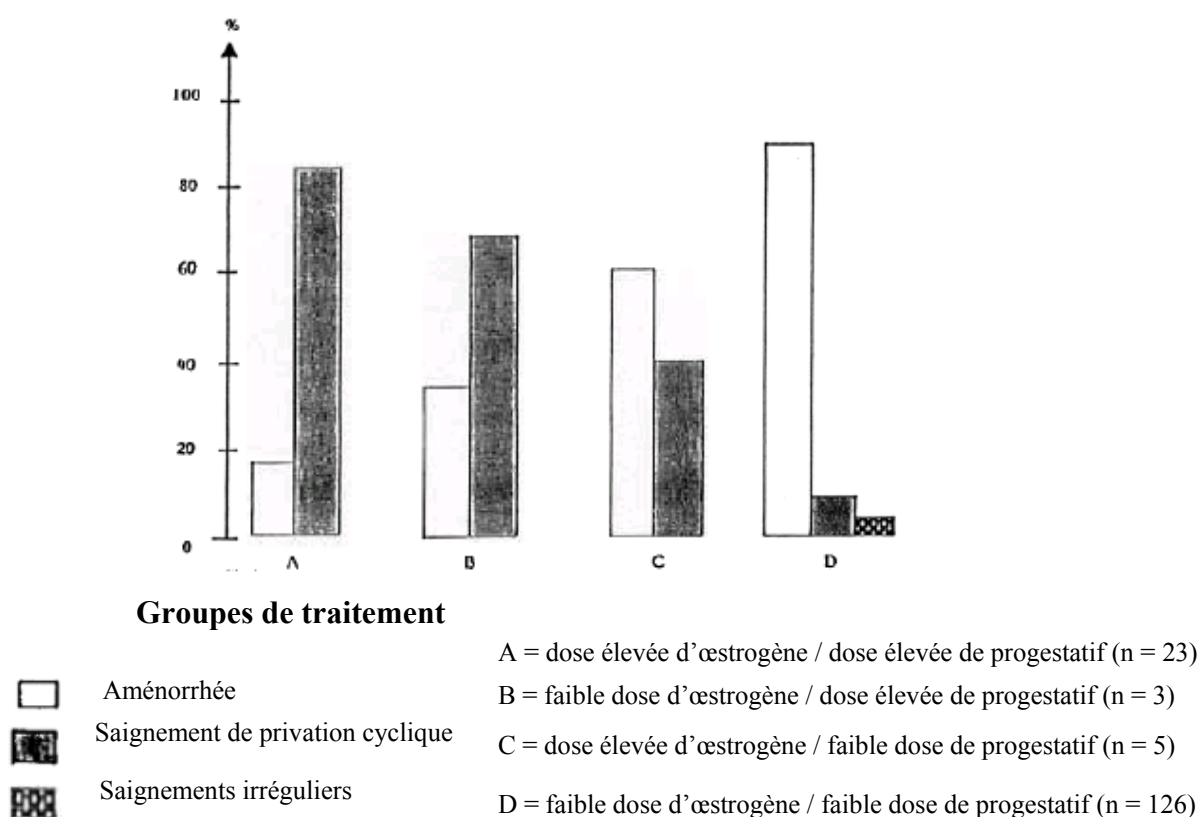
Une étude de longue durée a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) pour la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre chez des femmes ménopausées recevant une hormonothérapie substitutive (HTS) de longue date. L'étude visait également à mettre en évidence les éléments de la morphologie de l'endomètre qui déterminent l'innocuité du produit lors de l'utilisation prolongée chez les femmes ménopausées qui reçoivent diverses associations d'estradiol et de progestatifs pendant 5 ans ou plus. Au total, 236 femmes ayant des symptômes de ménopause (naturelle) et en quête d'une HTS ont été recrutées pour l'étude.

Les femmes ont d'abord reçu une faible dose d'estradiol (1,5 mg) par voie percutanée, pendant 21 jours sur 28, et 200 mg de progestérone micronisée par voie orale, pendant les 14 derniers jours du cycle d'œstrogénothérapie. Au cours des 6 premiers mois du traitement, la dose initiale de progestérone a été augmentée à 300 mg chez les patientes qui souhaitaient avoir des saignements de retrait réguliers et qui n'en avaient pas eu lorsqu'elles recevaient 200 mg par jour. La durée mensuelle du traitement au moyen de l'estradiol a été prolongée à 25 jours sur un cycle de 28 dans les cas de symptômes cliniques récurrents pendant la semaine sans traitement et la durée mensuelle du traitement avec la progestérone micronisée à prise orale a été écourtée à 10 ou 12 jours dans les cas de saignements utérins précoces survenant avant la fin de chacun des cycles de traitement. La dose de 200 mg de PROMETRIUM[®] était prise au coucher. La dose de 300 mg était fractionnée comme suit : 100 mg le matin et 200 mg au coucher. La répartition des patientes dans les divers groupes de traitement était la suivante : celles du groupe A (126 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, celles du groupe B (3 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée, celles du groupe C (5 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, et celles du groupe D (23 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée.

Des 236 femmes qui avaient pris part à l'étude, 79 l'ont abandonnée au cours des 5 premières années de traitement. Les principaux motifs d'abandon étaient l'absence de retour des symptômes cliniques initiaux après plusieurs années d'HTS ou la crainte des effets indésirables possibles de l'HTS. Les données de ces patientes n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique. On a eu recours à la dilatation et au curetage chez les 4 femmes ayant présenté des saignements irréguliers en cours de traitement. Une étude histologique a mis en évidence des polypes bénins de l'endomètre dans 3 cas; dans le quatrième cas, un diagnostic de léiomyome sous-muqueux a été posé. Aucune de ces 4 femmes ne présentait d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre. Une augmentation de la fréquence d'aménorrhée a été observée dans les groupes de traitement (E = œstrogènes, P = progestatif) : E élevé/P élevé < E faible/P élevé < E élevé/P faible < E faible/P faible (voir également la figure 6).

L'inverse a été observé pour la fréquence de saignements de privation. Des saignements irréguliers ont été constatés dans le groupe qui prenait de faibles doses d'œstrogènes et de progestatif. Les associations d'œstradiol transdermique et de PROMETRIUM[®] utilisées pour cette étude étaient suffisantes pour protéger l'endomètre de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome. L'administration orale de progestérone micronisée (à raison de 200 mg/jour) était suffisante pour réduire considérablement la mitose dans les cellules glandulaires de l'endomètre; la réduction maximale a été notée après une moyenne de 11 jours d'exposition à la progestérone. Les effets antiprolifératifs de la progestérone (c'est-à-dire le ralentissement de la mitose épithéliale) peuvent être considérés distincts des autres effets sécrétoires (pseudostratification du stroma et sécrétion glandulaire).

Figure 6 – Type de saignements au cours des 12 derniers mois de l'étude d'une durée de 5,7 ans^a, en fonction des divers schémas d'administration de l'œstradiol et de la progestérone



^a 5,7 années de traitement en moyenne s'étaient écoulées au moment de la biopsie de l'endomètre ou de l'hystérocopie.

Une étude réalisée à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire des sujets, a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM[®] à celles d'un placebo dans le déclenchement de saignements de privation chez des patientes présentant une aménorrhée secondaire. Le traitement a duré 10 jours, et l'efficacité du traitement sur les saignements de privation a été déterminée sur une période de 16 jours (10 jours de traitement plus 1 semaine après la prise de la dernière dose). L'analyse de l'efficacité portait sur les données de 60 femmes réparties en 3 groupes : 19 prenaient 200 mg de PROMETRIUM[®]

(2 capsules de 100 mg + 1 capsule placebo), 20 prenaient 300 mg de PROMETRIUM® (3 capsules de 100 mg), et 21 prenaient un placebo (3 capsules), une fois par jour, au coucher. On a évalué les saignements de privation du début du traitement jusqu'à la fin de la semaine suivant la prise de la dernière dose. L'efficacité du traitement au moyen de la progestérone a été déterminée en comparant chacun des groupes traités avec PROMETRIUM® au groupe placebo relativement au déclenchement des saignements de privation.

Le tableau 8 présente un sommaire des résultats obtenus quant aux saignements de privation dans les 3 groupes, à la suite du traitement. Au total, 90 % (18/20) des patientes ayant reçu 300 mg de PROMETRIUM® ont connu des saignements de privation, comparativement à 53 % (10/19) des patientes ayant reçu 200 mg de PROMETRIUM® et à 24 % (5/21) des patientes du groupe placebo. La proportion de patientes ayant eu des saignements de privation était significativement plus élevée dans le groupe recevant 300 mg de PROMETRIUM® que dans le groupe placebo (test unilatérale $p < 0,001$); aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les groupes recevant 200 mg de PROMETRIUM® et le placebo (test unilatéral, $p > 0,05$). On a observé une différence significative entre les deux groupes ayant reçu un traitement actif (test bilatéral, $p = 0,0253$). Dans le groupe traité avec 300 mg de PROMETRIUM®, les femmes qui avaient eu des saignements de privation étaient environ 2 fois plus nombreuses que dans le groupe traité avec 200 mg de PROMETRIUM® (90 % vs 53 %).

Tableau 8 – Saignements de privation obtenus avec PROMETRIUM® et le placebo

	PROMETRIUM® 200 mg n = 19	PROMETRIUM® 300 mg n = 20	Placebo n = 21
Patientes ayant eu des saignements de privation	53 %	90 %	24 %
Nombre moyen de jours écoulés avant le début des saignements de privation	8,7	10,7	10,4

Une étude contrôlée, menée à simple insu, avec répartition aléatoire des sujets, a permis de comparer les voies d'administration orale et percutanée des œstrogènes, associés ou non à PROMETRIUM®, dans le cadre d'une HTS consécutive à la ménopause. Les critères d'efficacité comprenaient la transformation de l'endomètre et les bilans endocriniens. Au total, 63 femmes ménopausées par ailleurs en bonne santé ont été recrutées pour l'étude. L'estradiol par voie percutanée (2,5 mg) ou les œstrogènes conjugués pour prise orale (0,625 mg) ont été administrés chaque jour à des 31 femmes hystérectomisées et à 32 femmes non hystérectomisées, du jour 1 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Les femmes non hystérectomisées ont également reçu 200 mg de PROMETRIUM® du jour 12 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Dans tous les cas, aucun traitement n'a été administré des jours 26 à 28. La durée du traitement a été de 6 mois. Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez toutes les participantes avant le traitement et tout au long de l'HTS. On a procédé à un dosage de la LH, de la FSH et de la progestérone dans le sérum. Chez les 32 femmes non hystérectomisées, des biopsies de l'endomètre pratiquées par curetage ont été faites avant le traitement substitutif et 24 semaines après celui-ci. L'évaluation morphologique a été réalisée par microscopie optique.

Aucune des patientes recrutées n'a abandonné l'étude. L'adjonction de PROMETRIUM® a accru l'effet inhibiteur des préparations d'œstrogènes sur les taux de LH et de FSH. Les taux sériques de progestérone ont fluctué entre 6 et 10 nmol/L des jours 12 à 25 de chaque cycle, ce qui

correspond aux taux observés pendant la phase lutéale tardive. On a constaté une baisse de 67 %, 79 %, 62 % et 67 % des concentrations sériques initiales de LH à la suite de l'administration de l'estradiol transdermique + PROMETRIUM[®], de l'estradiol transdermique seul, d'œstrogènes conjugués oraux + PROMETRIUM[®] et d'œstrogènes conjugués oraux seuls, respectivement. Quant aux taux sériques de FSH, ils avaient diminué de 60 %, 80 %, 46 % et 57 % par rapport aux valeurs initiales. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après 3 jours ou plus de traitement avec PROMETRIUM[®], et aucune patiente n'a montré de signes d'hyperplasie glandulokystique de l'endomètre. La maîtrise de la prolifération de l'endomètre exercée par le traitement à base de 200 mg de PROMETRIUM[®] et de l'une ou l'autre des préparations œstrogéniques semblait suffisante chez toutes les patientes. La plupart des patientes (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, et 34 % d'entre elles ont présenté des saignements de retrait réguliers. PROMETRIUM[®] n'a pas agi sur l'activité de la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, comme en témoigne le taux de conversion de l'estrone en estradiol, qui était similaire dans les deux groupes de femmes qui recevaient des œstrogènes conjugués en comprimés (l'un avec PROMETRIUM[®], et l'autre sans).

Lindenfeld et ses collègues ont évalué le type de saignements obtenus avec des schémas d'HTS standard faisant appel à deux progestatifs distincts dans le cadre du Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions Trial (PEPI). Ainsi, au cours de cette étude, 875 participantes ont pris l'un des traitements suivants : un placebo; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à 2,5 mg en mode continu; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg tous les jours, associés soit à du MPA à 10 mg en mode cyclique, soit à PROMETRIUM[®] à 200 mg/jour en mode cyclique 12 jours par mois. Pour 596 patientes non hystérectomisées, les jours de saignement, l'abondance des saignements et les épisodes de saignement ont été notés pendant 3 ans. Les œstrogènes conjugués équinés et la prise cyclique de PROMETRIUM[®] ont été associés à moins d'épisodes excessifs de saignement que l'association œstrogènes conjugués équinés + MPA en mode continu pendant les 6 premiers mois. L'association œstrogènes conjugués équinés + PROMETRIUM[®] (mode cyclique) a entraîné des saignements moins abondants que l'association œstrogènes conjugués équinés + MPA (mode cyclique) sur une période de 30 mois, et moins de jours de saignement tout au long de l'étude. Les auteurs ont conclu que les paramètres de saignement relatifs à l'association composée d'œstrogènes conjugués équinés et de PROMETRIUM[®] en prise cyclique ont révélé des avantages constants par rapport à ceux obtenus avec les œstrogènes conjugués équinés et le MPA en schéma cyclique, sur les plans de l'abondance, de la durée et des épisodes de saignement.

Kim et son équipe ont mis au point un plan d'étude permettant d'explorer les divers seuils des variables biologiques à l'origine de l'effet antiprolifératif de l'endomètre et de la conversion en endomètre sécréteur selon divers schémas de prise orale de PROMETRIUM[®]. Les patientes recevaient 300 mg de PROMETRIUM[®] une fois par jour (à 8 h) ou deux fois par jour (à 8 h et à 16 h) des jours 1 à 14 après un traitement préparatoire aux œstrogènes pendant 30 jours. L'effet pharmacodynamique a été évalué au moyen de biopsies de l'endomètre; les paramètres étudiés étaient la nature des tissus, la teneur des glandes en glycogène, l'ARN ribosomal et la présence de récepteurs nucléaires des œstrogènes dans les glandes, l'épithélium superficiel et le stroma. On a constaté une augmentation proportionnelle à la dose du taux de glycogène glandulaire, une diminution du taux d'ARN ribosomal ainsi qu'une diminution du taux de récepteurs nucléaires des œstrogènes. Les auteurs ont conclu que l'apport soutenu de faibles concentrations

de PROMETRIUM[®] suffisait probablement à inhiber l'hyperprolifération de l'endomètre et l'hyperplasie. Parfois, la prise orale de PROMETRIUM[®] peut provoquer des modifications antiprolifératives de l'endomètre de la femme, et ce, à des doses plus faibles que celles qui occasionnent le passage à un état pleinement sécréteur.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

TOXICOLOGIE

ESTROGEL[®]

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

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

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

PROMETRIUM[®]

La toxicité de la progestérone micronisée a été étudiée chez le rat, le lapin et le chien. Les effets biologiques de la progestérone micronisée se sont traduits par une augmentation du poids de l'utérus, une prolifération de l'endomètre et la formation d'un déciduome chez les rates et les lapines préalablement traitées à l'estradiol.

Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité aiguë de la progestérone micronisée administrée par voie orale chez le rat. Or, on a estimé que la DL50 se situait entre 1 000 et 2 000 mg/kg chez le mâle et entre 320 et 400 mg/kg chez la femelle.

Toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë de la progestérone micronisée en administrant par voie orale à des rats, pendant 4 semaines, des doses quotidiennes de 40, de 100 et de 250 mg/kg, ainsi que des doses quotidiennes de 5, de 15, de 45 et de 135 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun animal n'est mort quelle que soit la dose qu'il ait reçue; aucun effet toxique ou indésirable n'a été observé aux doses de 5, de 15, de 40 et de 45 mg/kg. Des signes de sédation, de relaxation et de coma ont été observés à des doses plus élevées (135 et 250 mg/kg) et la salivation postdose a été notée à une dose de 100 mg/kg. On a observé des cas de gain pondéral lié à la dose chez les femelles aux doses de 100 et de 250 mg/kg/jour. Les études hématologiques ont révélé, au bout de 3 mois de traitement, de légères diminutions des taux de protéines circulantes qui ont été accompagnées d'effets non constants sur les leucocytes. Aucun autre effet important imputable au traitement n'a été noté dans l'une ou l'autre des études au chapitre des signes cliniques ou des données histopathologiques.

Les études de toxicité subaiguë effectuées chez le chien consistaient à administrer par voie orale de la progestérone micronisée à raison de doses quotidiennes de 50, de 125 et de 325 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun animal n'est mort pendant cette étude, peu importe la dose reçue. Les effets que l'on a pu attribuer au traitement sont les suivants : irritabilité et sédation chez les chiens ayant reçu 325 mg/kg et modifications d'ordre biochimique dans le sérum de tous les animaux étudiés. On a en outre observé des variations des taux de cholestérol sérique, de lipoprotéines et de lipides totaux ainsi qu'une altération de l'équilibre électrolytique chez les animaux traités. Les effets de la progestérone micronisée sur les tissus cibles ont été les suivants : anomalies histopathologiques telles qu'une calcification adénosique de la glande mammaire, des kystes de l'ovaire et une dysplasie kystique de l'endomètre. On n'a observé aucune modification de nature histologique attribuable au traitement dans les autres tissus.

Étude sur la carcinogénèse

L'implantation sous-cutanée de pellets de progestérone chez la souris s'est soldée par une augmentation du nombre de tumeurs de cellules de la granulosa ovarienne et de sarcomes endométriaux, et des cas de métaplasie de la muqueuse endocervicale, d'épithélioma spinocellulaire de la région cervicovaginale et de nodules hyperplasiques de la glande mammaire. Les tumeurs découvertes dans les tissus reproducteurs des rongeurs correspondaient à celles qui ont été observées avec d'autres composés à base de progestatifs.

On a noté, chez des beagles femelles traités avec de la progestérone injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant un maximum de 4 ans, l'apparition d'une hyperplasie endométriale et mammaire (injections sous-cutanées) et la formation de nodules dans la glande mammaire, y compris deux cas de carcinome (injection intramusculaire). La Food and Drug Administration des États-Unis en est arrivée à la conclusion que le beagle femelle ne constitue pas un modèle animal approprié pour évaluer le pouvoir carcinogène des progestatifs sur la glande mammaire.

Étude sur la mutagenèse

Le test d'Ames effectué *in vitro* avec la progestérone sur des bactéries *E. coli* n'a permis d'observer aucune mutation ponctuelle, et aucune mutation directe n'a été relevée au cours du test visant à déceler ce genre de mutation sur des lymphomes de souris.

La progestérone n'a entraîné aucune perturbation de la mitose ni aucune aberration chromosomique sur cultures de fibroblastes de hamster chinois et n'a provoqué aucune augmentation des réplifications non programmées de l'ADN sur cultures d'hépatocytes de rats mâles Fischer 344.

Des tests visant à mettre en évidence des altérations chromosomiques, effectués sur des leucocytes provenant d'humains de sexe féminin, ainsi que le test d'échanges de chromatides sœurs, effectué sur des lymphocytes provenant du sang périphérique d'humains de sexe féminin ou sur des fibroblastes humains se sont révélés négatifs.

On a observé des changements chromosomiques chez des hamsters chinois auxquels on avait injecté de la progestérone par voie sous-cutanée pendant une période maximale de 4 semaines; ces changements ont également été observés dans les testicules de chiens de race mélangée ayant reçu des injections intramusculaires un jour sur deux, pendant 6 semaines. La portée que pourraient avoir les résultats de ces études d'un point de vue toxicologique est toutefois incertaine étant donné que les doses administrées au cours de ces dernières auraient porté les taux sanguins de progestérone à des valeurs se situant dans les limites des taux endogènes.

Études sur la reproduction et la tératogénèse

L'injection de progestérone par voie sous-cutanée à des souris gravides s'est soldée par une diminution de l'activité sexuelle de la progéniture mâle ne s'accompagnant d'aucune modification des organes génitaux internes ou externes, et par une augmentation de l'agressivité de la progéniture femelle. Aucune anomalie des organes génitaux internes ou externes n'a été observée dans la progéniture des rats traités avec de la progestérone injectée par voie sous-cutanée.

Aucun effet défavorable n'a été noté au chapitre du développement des embryons après administration de progestérone par voie orale (gavage) à des lapins 3 jours avant ou après l'accouplement. L'injection de progestérone par voie sous-cutanée à des lapines gravides n'a eu aucun effet défavorable sur le développement des embryons, alors que ce type d'injection administrée deux jours avant l'accouplement s'est soldé par une dégénération complète des embryons. L'administration d'une seule injection sous-cutanée à des lapins avant l'accouplement n'en a pas altéré la fertilité, mais a mené à la mort embryonnaire au quatrième jour de la gestation.

L'injection de progestérone par voie intramusculaire à des guenons rhésus gravides n'a eu aucun effet défavorable sur la gestation, ni sur la fréquence des anomalies observées chez la progéniture.

Données recueillies chez l'humain

Aucune augmentation des risques de malformation n'a été signalée à la suite de plusieurs études épidémiologiques, rétrospectives et prospectives effectuées chez des femmes traitées à l'aide de progestérone avant une grossesse et pendant les trois premiers mois d'une grossesse.

Toutefois, après la commercialisation du médicament, un cas de fente palatine a été signalé à la suite de l'emploi pendant le premier trimestre de la grossesse (causalité non établie). On a également rapporté de rares cas de mort fœtale (causalité non établie).

RÉFÉRENCES

1. Barrett-Connor E. Hormone replacement and cancer. *Br Med J*. 1992;48:345-55.
2. 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.
3. Check JH, Rankin A, Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril*. 1986 Apr;45:575-7.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
5. Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B. Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17 β -estradiol. *Thromb Haemost*. 1983;49:245.
6. Corvol P, Elkik F, Feneaut M, Oblin ME, Michaud A, Claire M, Menard J. Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In: Bardin CW, Milgrom E, Mauvais-Jarvis P, editors. *Progesterone and Progestins*. New York (NY): Raven Press; 1983. P. 179-86.
7. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348:977-80.
8. De Lignieres B. Progestogens in the climacteric: Mechanism of action - water, salt metabolism and blood pressure. *International Proceedings*. In: Lobo RA, Whitehead MI, specialty editors. *Proceedings of the Consensus Development Conference on Progestogens*; 1988 Sep; Naples, Florida, USA.
9. Dray F, Morville F, Reynier J, Barrat J. Bioavailability of natural oral progesterone: in plasma, endometrium and breast tissue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1982;11:355-63.
10. Dupont A, Dupont P, Cusan L, Bergeron N, Manhes G, Rioux JE, Cloutier D, Mailloux J, Gutkowska J, Boucher H, Tetu B, Belanger A, Moyer DL, Labrie F. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas*. 1991;13:297-311.
11. Elkik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttann F, Guyenne PN, Corvol P, Mauvais-Jarvis P. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143:888-92.
12. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. L-norgestrel and progesterone have different influences on plasma lipoproteins. *J Clin Invest*. 1983;13:447-53.

13. Fenichel P, Balarac N, Isetta M, Melandri E, Tran DK, Bayle J, Gillet JY. Effects of an association of percutaneous estradiol and oral micronized progesterone on hemostasis during perimenopause. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1982;77:93-7.
14. Foidart JM, Dombrowicz N, de Lignieres B. Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol (Oestrogel) or conjugated estrogens (Premarin). In: Dusitsin N, Notelovitz M, editors. *Physiological Hormone Replacement Therapy.* New Jersey, USA: The Parthenon Publishing Group; 1990. P. 99-107.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288(1):49-57.
16. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptoms Relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogens/progestin interventions trials. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec;92(6):982-88.
17. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):453-63.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996 Oct;348:983-7.
19. Hassager C, Riis BJ, Strom V, Guyene TT, Christiansen C. The long term-effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation.* 1987;76:753-8.
20. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998;280(7):605-13.
21. Jensen J, Riis BJ, Strom V, Nilas L, Christiansen C. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:66-71.
22. Jensen PB, Jensen J, Riis BJ, Rødbro P, Strøm V, Christiansen C. Climacteric symptoms after oral and percutaneous hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1987;9:207-15.
23. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996;348:981-3.

24. Kauppila A, Kivinen S, Stenback F, Vihko R, Vuopala S. Tamoxifen and natural progesterone as supplements to low-dose postmenopausal estrogen therapy. *Gynecol Obstet Invest.* 1988;25:58-65.
25. Kim S, Korhonen M, Wilborn W, Foldes R, Snipes W, Hodgen GD, Anderson FD. Antiproliferative effects of low-dose micronized progesterone. *Fertil Steril.* 1996;65(2):323-31.
26. Kornafel KL, March CM. Estradiol gel in the treatment of menopausal symptoms: A placebo-controlled double-blind case study of efficacy and safety. *South Med J.* 1992;85:270.
27. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Harte P. 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.
28. Lagroua-Weill-Halle MA. The effect of oral progesterone on the endometrium during perimenopause and post-menopause. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1982;12:783-6.
29. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJB, Whitehead MI. Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. *Br Med J.* 1983;287:1241-5.
30. Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M. Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res.* 1990;22:345-51.
31. Lindenfeld EA, Langer RD. Bleeding patterns of the Hormone Replacement Therapies in the Postmenopausal Estrogen and Progestins Interventions Trial. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5):853-63.
32. Lyrenas S, Carlstöm K, Backström, von Shoultz B. A comparison of serum oestrogen levels after percutaneous and oral administration of oestradiol-17 β . *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88:181-7.
33. Mauvais-Jarvis P. Progesterone and progestins: A general overview. In: Bardin CW, Milgröm E, Mauvais-Jarvis P, editors. *Progesterone and Progestins.* New York (NY): Raven Press; 1983. P. 1-16.
34. Michaelis J, Michaeli H, Glück E, Koller S. Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. *Teratology.* 1983;27:57-64.
35. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, de Lignieres B, Cusan L, Dupont P, Mailloux J, Lupien P-J. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:373-9.

36. Mosnier-Pudar H, Faguer B, Guyenne TT, Tchobroutsky G. Effets de la substitution par 17 β estradiol percutané et progestérone orale sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez des patientes ménopausées diabétiques non insulino-dépendantes. Arch Mal Coeur Vaiss. 1991;84:1111-5.
37. Moyer DL, de Lignieres B, Drigues P, Pez J-P. Prevention of endometrial hyperplasia by oral micronized progesterone during long-term estradiol replacement. Fertil Steril. 1993;59:992-7.
38. Nilsson B, Holst J, Von Schoultz B. Serum levels of unbound 17 β -oestradiol during oral and percutaneous postmenopausal replacement therapy. Br J Obst Gyn. 1984;91:1031-6.
39. Padwick M, Endacott J, Whitehead M. Pharmacokinetics of oral micronized progesterone. 4th International Congress on the Menopause; 1984 Oct 28 - Nov 2; Orlando, USA.
40. Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT. Congenital malformations among offspring exposed *in utero* to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. Fertil Steril. 1985;43(4):514-9.
41. Riis BJ, Thomsen K, Strøm V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:61-5.
42. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(12):2548-56.
43. Scialli AR. Developmental effects of progesterone and its derivatives. Reprod Toxicol. 1988;2:3-11.
44. Scott RT Jr, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: A crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Obstet Gynecol. 1991;77:758-64.
45. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004;291(24):2947-58.
46. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomised controlled trial. JAMA. 2003;289(20):2651-62.
47. Simon JA, Hodgen GD, Archer DF. Are there significant differences between patch and gel cutaneous estradiol therapy? In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, Facchinetti F, editors. Recent Research on Gynecological Endocrinology. Vol 2. New Jersey: Casterton Hall: Parthenon Publishing; 1988. P. 317-24.

48. Sitruk-ware R, de Lignieres B, Basdevant A, Mauvais-Jarvis P. Absorption of percutaneous oestradiol in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980;2:207-11.
49. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
50. The writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995;273:199-208.
51. The writing group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA*. 1996;276:1389-96.
52. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, Van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet*. 1991;338:274-7.
53. Wendker H, Schaefer H, Zesch A. Penetration kinetics and distribution of topically applied oestrogens. *Arch Dermatol Res*. 1976;256:67-74.
54. 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):321-33.
55. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ESTROGEL PROPAK™

estradiol 17 β , sous forme d'estradiol semi-hydraté,
gel transdermique
et
progestérone en capsules

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ESTROGEL PROPAK™ et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'ESTROGEL PROPAK™.

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

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Cet emballage contient deux produits : ESTROGEL® (estradiol 17 β , sous forme d'estradiol semi-hydraté, gel transdermique) et PROMETRIUM® (progestérone en capsules), lesquels ont différentes utilisations.

ESTROGEL PROPAK™ (estradiol 17 β et progestérone micronisée) est indiqué chez les patientes pour qui un traitement avec ESTROGEL® et PROMETRIUM® est approprié.

ESTROGEL®

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

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

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

PROMETRIUM®

L'emploi de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est approuvé dans la situation suivante :

- Chez les femmes qui ont encore leur utérus (c'est-à-dire qu'il n'a pas été enlevé par chirurgie) et qui suivent un traitement substitutif à base d'œstrogènes pour leurs symptômes de ménopause.

La progestérone, comme celle que contiennent les capsules PROMETRIUM®, exerce une action importante sur la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus et elle est associée à l'œstrogénothérapie pendant et après la ménopause. Cette mesure sert à protéger votre utérus contre toute croissance exagérée de la membrane qui en recouvre l'intérieur, un phénomène attribuable aux œstrogènes.

ESTROGEL PROPAK™ ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin; un suivi régulier (au moins une fois par année) doit être prévu pour permettre de repérer tout effet indésirable du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Il se peut qu'à cette occasion, le médecin vérifie votre pression sanguine et qu'il procède à un test de Papanicolaou (test Pap) ainsi qu'à un examen de vos seins et à un examen gynécologique. Vous devriez subir une mammographie avant de commencer votre traitement, puis aux intervalles réguliers recommandés par votre médecin. Ce dernier pourrait également demander que certaines analyses sanguines soient faites.

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

Les effets de ce médicament

À PROPOS DE LA MÉNopause

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

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

ESTROGEL PROPAK™ renferme deux médicaments.

Le principe actif d'ESTROGEL® est l'estradiol, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en bonne santé qui sont en âge d'avoir des enfants, l'estradiol est le principal œstrogène produit par les ovaires. Deux pressions sur le poussoir du flacon-doseur ESTROGEL® libèrent 2,5 grammes de gel contenant 1,5 milligramme de l'œstrogène qu'on appelle « estradiol ». Le gel doit être appliqué sur une grande surface de la peau (> 2 000 cm²), par exemple les deux bras. Ce gel sera rapidement absorbé par les couches sous-jacentes de la peau. Au fil du temps, l'estradiol sera lentement libéré dans la circulation sanguine. ESTROGEL® ne contient aucun progestatif.

L'ingrédient actif contenu dans les capsules PROMETRIUM[®] est la progestérone, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en santé et en âge d'avoir des enfants, la progestérone est produite tous les mois par les ovaires pendant la deuxième partie du cycle menstruel. La progestérone joue un rôle dans l'élimination – tous les mois – de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus (endomètre) et dans le saignement menstruel qui s'ensuit.

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser ESTROGEL PROPAK[™] si :

- vous faites une réaction allergique ou inhabituelle à la progestérone, au soya, aux arachides ou à l'un des ingrédients de PROMETRIUM[®];
- vous faites une réaction allergique ou inhabituelle à ESTROGEL[®] ou à l'un de ses ingrédients;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez, ou avez eu, un cancer ou des anomalies des seins ou de l'utérus (cancer de l'endomètre);
- la croissance de la membrane qui recouvre l'intérieur de votre utérus est exagérée (hyperplasie de l'endomètre);
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inexplicables ou inattendus;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez déjà eu une maladie coronarienne (y compris un infarctus) ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous avez des migraines;
- vous avez des antécédents de caillots sanguins ou la coagulation de votre sang a déjà été exagérée;
- vous présentez une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- vous avez perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux;
- vous êtes atteinte d'un cancer hormonodépendant ou on soupçonne que vous l'êtes.

Les ingrédients médicinaux

ESTROGEL PROPAK[™] contient deux médicaments : ESTROGEL[®], qui renferme de l'estradiol 17 β. PROMETRIUM[®], qui renferme de la progestérone micronisée.

Les ingrédients non médicinaux importants

ESTROGEL[®] contient également du carbopol 980, de l'eau purifiée, de l'éthanol et de la triéthanolamine.

PROMETRIUM[®] contient également du dioxyde de titane, de la gélatine, de la glycérine, de l'huile de tournesol et de la lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne).

Les formes posologiques

ESTROGEL[®] est présenté sous forme de flacon-doseur de 80 g. Chaque pression du poussoir libère 1,25 g de gel (0,75 mg d'estradiol 17 β)

Chaque capsule PROMETRIUM[®] contient 100 mg (milligrammes) de progestérone micronisée.

ESTROGEL PROPAK[™] (estradiol 17 β et progestérone micronisée) est offert dans une boîte contenant un flacon-doseur d'ESTROGEL[®] de 80 g et une plaquette alvéolée de 30 capsules PROMETRIUM[®] à 100 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

Dans l'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), connexe à l'étude WHI et portant sur l'administration d'une association d'œstrogènes et d'un progestatif, un risque accru de démence (détérioration mentale) probable a été observé chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus.

Il est donc important de tenir compte des points suivants :

- Le risque accru de cancer envahissant du sein, de crise cardiaque, d'AVC et de formation de caillots de sang dans les poumons et dans les veines de gros calibre associé au traitement œstrogènes + progestatif;
- Le risque accru d'AVC et de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre associé à l'œstrogénothérapie seule;
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être utilisés pour la prévention des maladies du cœur, des accidents vasculaires cérébraux ou de la démence;
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, devraient être utilisés à **la dose efficace la plus faible possible et le moins longtemps possible**. Un suivi médical régulier est recommandé.

Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées, comparativement au placebo. Selon les résultats de l'étude WHI, il n'y a aucune différence quant au risque de cancer du sein entre les femmes ménopausées qui ont déjà subi une hystérectomie et qui prennent des *œstrogènes seuls* et celles qui prennent un placebo.

Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être pris par des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. De plus, les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses sur les seins, des biopsies des seins ou des résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) devraient consulter leur médecin avant d'entreprendre une hormonothérapie substitutive.

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

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

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

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

L'ajout d'un progestatif à l'*œstrogénothérapie* vise à réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

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

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

Cancer de l'ovaire

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

Maladies du cœur et AVC

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

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

Troubles de la coagulation

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes ménopausées, comparativement au placebo.

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

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

Maladie de la vésicule biliaire

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

Démence

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) a été réalisée dans le cadre de l'étude WHI. Selon cette recherche, le traitement associant *œstrogènes + progestatif* par voie orale est associée à un risque accru de démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles) chez les femmes âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo. L'étude WHIMS n'a toutefois pas révélé de différence sur le plan du risque de démence associée à l'*œstrogénothérapie simple* chez les femmes hystérectomisées ménopausées âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo.

Sensibilité de contact

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ESTROGEL PROPAGTM si :

- vous avez déjà eu des réactions allergiques ou d'intolérance à PROMETRIUM[®] ou à l'un de ses ingrédients (voir les sections Les ingrédients médicinaux et Les ingrédients médicinaux importants), ou vous êtes allergique au soya ou aux arachides, à toute autre substance ou à un médicament;

- vous avez déjà eu des réactions allergiques ou des réactions d'intolérance à ESTROGEL[®] ou à l'un de ses ingrédients, ou à tout autre médicament ou substance;
- vous avez déjà eu une maladie du foie, des tumeurs au foie ou une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), ou des démangeaisons en rapport avec la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse;
- vous avez déjà eu ou avez une maladie des seins (y compris des masses sur les seins) ou subi une biopsie des seins, ou une personne de votre famille a déjà eu un cancer du sein;
- vous avez déjà eu une hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus);
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inexpliqués ou inhabituels;
- vous avez déjà ressenti une pression ou une douleur dans le ventre ou la région pelvienne;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins (tissu anormalement épais dans l'utérus) ou d'endométriose (anomalie de la couche interne de l'utérus);
- vous, ou un parent, avez déjà eu des problèmes de formation de caillots de sang, ou vous avez déjà eu une maladie cardiaque, une crise cardiaque ou un AVC;
- vous avez des migraines;
- vous avez des antécédents personnels de thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- vous avez partiellement ou complètement perdu la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous fumez;
- vous faites de l'hypertension artérielle;
- vous avez une maladie des reins, souffrez d'épilepsie (convulsions) ou d'asthme;
- vous avez une maladie des os (y compris certains problèmes métaboliques ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie touchant un pigment du sang);
- vous avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides (type de graisse dans le sang);
- vous faites une dépression;
- vous avez subi une hystérectomie (opération visant à enlever l'utérus);
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou si vous avez connu des épisodes d'enflure des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du système digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de perte de l'audition causée par une otospongiose;
- vous allaitez.

PROMETRIUM[®] peut causer des étourdissements ou de la somnolence chez certaines femmes, de 1 à 4 heures après la prise des capsules. Par conséquent, avant de conduire ou de faire quoi que ce soit qui demande de la vigilance, assurez-vous de ne pas éprouver ces effets indésirables.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec ESTROGEL[®] comprennent : les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine, l'atorvastatine, les antibiotiques, l'aminogluthéthimide, certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex., le millepertuis), le phénobarbital, la phénytoïne, la troglitazone, l'acide ascorbique, l'acétaminophène, les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol, les progestatifs.

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

Certains médicaments (p. ex., des antibiotiques ou des produits contre les convulsions) pourraient modifier la façon dont les capsules PROMETRIUM[®] agissent. Les capsules PROMETRIUM[®] peuvent également modifier la façon dont vos autres médicaments agissent.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

ESTROGEL[®]

N'appliquez pas ESTROGEL[®] sur les seins pour éviter les effets indésirables et l'inconfort. N'appliquez pas ESTROGEL[®] sur le visage ni sur une peau irritée ou abîmée.

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

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

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

QUAND ET COMMENT APPLIQUER ESTROGEL®

Flacon-doseur ESTROGEL® :

- Enlevez le gros capuchon du flacon-doseur. S'il s'agit d'un flacon-doseur neuf, enfoncez le poussoir une ou deux fois pour amorcer la pompe et jetez le gel qui en sort.
- Enfoncez le poussoir une première fois en recueillant le gel dans votre main. Appliquez le gel sur un bras, comme sur l'illustration. Enfoncez le poussoir une deuxième fois, et étendez cette fois le gel sur l'autre bras.
- Assurez-vous d'avoir les mains propres au moment d'appliquer ESTROGEL® sur votre peau, qui doit être propre et sèche. Vous devez étendre le gel sur une grande surface de peau (au moins 2 000 cm²), ce qui correspond environ à 4 fois la grandeur de votre main. On recommande d'appliquer ESTROGEL® sur les deux bras, comme le montre l'illustration. Si vous le préférez, vous pouvez appliquer le gel sur une autre partie du corps, comme l'abdomen ou la face interne des cuisses. Il n'est pas nécessaire de changer régulièrement l'endroit où le gel est appliqué. N'appliquez pas ESTROGEL® sur les seins pour éviter les effets indésirables et l'inconfort. N'appliquez pas ESTROGEL® sur le visage ni sur une peau irritée ou abîmée.
- Laissez sécher le gel pendant 2 minutes avant de vous habiller. ESTROGEL® est inodore et ne tache pas.
- Le flacon-doseur renferme une quantité suffisante de gel pour environ 1 mois (c.-à-d. 64 doses mesurées) à la dose recommandée de deux pressions par jour (2,5 g). La quantité de gel libérée par la suite risque d'être insuffisante, c'est pourquoi vous devriez vous procurer un nouveau flacon-doseur.
- Remettez toujours le petit capuchon sur l'embout du poussoir et le gros capuchon sur le flacon-doseur après usage.



PROMETRIUM®

Vous devez prendre PROMETRIUM® (progestérone micronisée) seulement comme vous l'a indiqué votre médecin ou votre pharmacien.

Hormonothérapie substitutive pendant la ménopause

La dose recommandée est de 2 capsules PROMETRIUM® (200 mg) par jour pendant les 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle ou de 3 capsules PROMETRIUM® (300 mg) par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, à chaque cycle. Si votre traitement consiste en 2 capsules (200 mg) par jour, vous devez prendre les 2 capsules au coucher. Si votre médecin vous a prescrit 3 capsules (300 mg) par jour, vous devez les prendre en 2 fois : 1 capsule le matin et 2 capsules au coucher. Le traitement avec PROMETRIUM® devrait être commencé au premier cycle de l'œstrogénothérapie. La durée du traitement avec PROMETRIUM® dépendra de la durée du traitement avec les œstrogènes. Vous devriez prendre PROMETRIUM® aussi longtemps que vous prendrez des œstrogènes et que vous aurez votre utérus (tant qu'il n'aura pas été enlevé par chirurgie).

Habituellement, quelques jours après un cycle complet de traitement comprenant 3 capsules PROMETRIUM® par jour, une partie de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus s'en détache. Ce phénomène s'accompagne de saignements utérins (comme une menstruation normale). Après un cycle de traitement comprenant 2 capsules PROMETRIUM® par jour, bien des femmes n'ont pas de tels saignements; mais la membrane qui couvre l'intérieur de l'utérus est quand même protégée d'une croissance excessive.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement aux services d'urgence de l'hôpital local, même si vous ne présentez aucun symptôme.

S'il vous arrivait de prendre accidentellement une trop forte dose d'ESTROGEL®, les symptômes suivants pourraient survenir : nausées (envie subite de vomir), inconfort mammaire, rétention liquidienne, crampes abdominales, maux de tête, étourdissements, ballonnement ou, chez la femme, saignement vaginal.

S'il vous arrivait de prendre accidentellement une trop forte dose de PROMETRIUM® (progestérone micronisée), les symptômes suivants pourraient survenir : nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, humeur dépressive, fatigue, acné et présence excessive de poils.

Dose oubliée

ESTROGEL®

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

PROMETRIUM®

Si votre médecin vous a prescrit une dose totale de 2 capsules par jour à prendre au coucher et qu'un soir, vous oubliez de le faire, vous devez alors prendre une capsule le lendemain matin et continuer à prendre les autres capsules comme d'habitude. Par contre, si votre médecin vous a prescrit 3 capsules par jour et que vous oubliez de prendre une dose (le matin ou au coucher), ne prenez pas la dose oubliée.

- changement de l'appétit et du poids;
- changement du désir sexuel;
- douleur dans les articulations et les muscles, d'une durée habituelle de 3 à 6 semaines seulement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Dans de très rares cas, le traitement avec ESTROGEL® peut entraîner des irritations de la peau.

Selon la dose d'ESTROGEL® et la sensibilité de la patiente, les effets indésirables suivants sont possibles :

- saignements génitaux ou microorragie (léger saignement vaginal) entre les menstruations normales;
- maux de tête ou humeur dépressive;
- sensibilité ou gonflement des seins;
- nausées (envie subite de vomir), maux de ventre (crampes, pression, douleur);
- accentuation des varices (veines visibles et proéminentes);
- fatigue.

Autres effets indésirables qui ont été observés chez les femmes qui prenaient en association des œstrogènes et un progestatif en général :

- rétention d'eau (ballonnements, enflure);
- hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus);
- troubles de la vésicule biliaire, détérioration du fonctionnement du foie, jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau);
- crampes menstruelles;
- démangeaisons et écoulement vaginaux;
- douleur durant les relations sexuelles;
- douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner;
- syndrome prémenstruel (SPM);
- inflammation de la vessie;
- marques ou taches brunes sur la peau exposée (masque de grossesse);
- éruptions sur la peau, nodules ou bosses rouges sensibles ou autres réactions de la peau;
- perte de cheveux, présence excessive de poils;
- acné;
- palpitations (impression déplaisante de sentir le cœur battre fort et inégalement);
- douleur, enflure ou rougeur du mollet ou de la jambe, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang;
- douleur dans la poitrine ou essoufflement, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang;
- augmentation de la pression sanguine;
- dépression;
- nervosité;
- irritabilité;
- troubles de la vue, difficulté à tolérer les verres de contact;

Selon la posologie de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) et la sensibilité de la patiente, les effets indésirables suivants peuvent survenir : saignements génitaux ou microorragie (léger saignement vaginal) entre les menstruations normales (surtout les deux premiers mois); irrégularité des cycles menstruels; étourdissements ou vertiges; somnolence, maux de ventre (crampes, pression, douleur); nausées (envie subite de vomir); fatigue; aggravation des migraines; maux de tête ou humeur dépressive; sensation de tête légère (malaise); sensibilité ou gonflement des seins; maladie du foie.

Effets indésirables observés chez les femmes prenant des progestatifs en général : réaction allergique grave pouvant se manifester par de l'urticaire, des démangeaisons, une rougeur de la peau, de l'enflure, une respiration sifflante, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la difficulté à respirer; une éruption cutanée accompagnée ou non de démangeaisons; dans de rares cas, des pertes de conscience; des bouffées de chaleur; des difficultés de concentration; de la confusion; de l'enflure; et des troubles de la parole.

Durant les 2 à 4 premiers mois d'HTS, il se pourrait que vous ayez de légers saignements utérins imprévus (en dehors de la période normale des menstruations). C'est une réaction normale de votre corps, qui s'adapte au retour de quantités d'œstrogènes et de progestérone semblables à celles d'avant la ménopause. Cependant, si le saignement utérin persiste, vous devriez consulter votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Fréquence	Symptôme/effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Quelle que soit la fréquence	Augmentation anormale de la coagulation			✓
	Augmentation de la tension artérielle		✓	
	Douleur abdominale Nausées ou vomissements		✓	
	Masses aux seins		✓	
	Douleur thoracique en étau ou serrement à la poitrine			✓
	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Humeur maussade persistante			✓
	Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou essoufflements soudains			✓
	Perte soudaine partielle ou complète de la vue			✓
	Migraine			✓
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête vomissements, étourdissements, perte de conscience altération de la vue ou de la parole ou encore faiblesse ou insensibilité touchant un bras ou une jambe (n'importe lequel de ces symptômes, seul ou en association avec d'autres)			✓
	Saignements vaginaux inattendus		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec ESTROGEL PROPAK™.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ESTROGEL PROPAK™ doit être conservé à une température ambiante située entre 15 °C et 30 °C.

Le capuchon doit toujours être remis correctement sur le flacon d'ESTROGEL®.

La date à partir de laquelle il ne faut plus utiliser les capsules est indiquée sur la plaquette, après l'abréviation « EXP » (pour « date de péremption »).

Gardez hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX À NE PAS OUBLIER

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

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez également signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090, ou
- par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
Case postale 1005
Pointe-Claire–Dorval (Québec) H9R 4P8

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse <http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : Le 25 juin 2013

ESTROGEL PROPAK™ est une marque de commerce de Schering-Plough Canada Inc., utilisée sous licence.

ESTROGEL® est une marque déposée de Schering-Plough Canada Inc., utilisée sous licence.

PROMETRIUM® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2013, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.

