

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DIVIGEL[®]

Gel d'œstradiol 0,1 %
Sachets de 0,25, 0,5 et 1 mg

(Estrogène)

Gel transdermique

Fabriqué pour :
Teva Canada Innovation
Montréal, Québec H2Z 1S8

Date de la préparation :
6 février 2014

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto, Ontario M1B 2K9

Numéro de contrôle de la présentation : 170858

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
INFORMATION SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
DOSAGE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.	24
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ÉTUDES CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS	41

PrDIVIGEL®
Gel d'œstradiol, 0,1 % - 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ{
TC \11 "PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
SANTÉ}

INFORMATION SOMMAIRES SUR LE PRODUIT{ TC \12 "RENSEIGNEMENTS
SOMMAIRES SUR LE PRODUIT}

Voie d'administration	Présentation/Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Transdermique	Gel 1,0 %	Carbomère, éthanol, propylène glycol, eau purifiée et triéthanolamine

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE{ TC \12 "INDICATIONS ET
UTILISATION CLINIQUE}

L'utilisation de Divigel® (gel d'œstradiol) 0,1 % est indiquée pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause. Divigel doit être prescrit de façon concomitante avec un dosage approprié de progestatif pour les femmes dont l'utérus est intact pour prévenir l'hyperplasie/le carcinome de l'endomètre.

Gériatrie : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de Divigel sur les femmes de plus de 65 ans.

Pédiatrie : Divigel ne doit pas être administré à des enfants.

CONTRE-INDICATIONS{ TC \12 "CONTRE-INDICATIONS}

- Une hypersensibilité à ce médicament ou à n'importe lequel des ingrédients de sa présentation ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section « Préparations, composition et emballage » de la monographie de produit.
- Une dysfonction ou une maladie hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne seront pas revenus à la normale
- La présence ou la suspicion d'une néoplasie maligne œstrogénodépendante (par ex. un cancer de l'endomètre)
- Une hyperplasie de l'endomètre
- La présence d'un cancer du sein ou des antécédents ou une suspicion d'une telle maladie

- Des saignements génitaux anormaux d'origine inconnue
- Une grossesse ou la possibilité de grossesse
- La présence ou des antécédents de maladie thromboembolique artérielle (par ex. un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une maladie coronarienne)
- La présence ou des antécédents de thromboembolie veineuse confirmée (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou d'une thrombophlébite active
- La perte partielle ou complète de la vision à la suite d'une maladie ophtalmique vasculaire
- L'allaitement
- Les migraines classiques

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS{ TC \12 "MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS}

Mises en garde importantes et précautions

L'étude du Women's Health Initiative (WHI) a étudié les avantages et les risques pour la santé du traitement oral combinant un *œstrogène* et un *progestatif* (n = 16 608) et ceux du traitement avec un *œstrogène seul* (n = 10 739) chez les femmes postménopausées de 50 à 70 ans.^{5, 38, 39}

Le groupe *œstrogène plus progestatif* de l'étude WHI (âge moyen de 63,3 ans) a indiqué la présence d'un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* pour les femmes postménopausées qui ont reçu le traitement avec des œstrogènes conjugués équinés (ECE, 0,625 mg/jour) et de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans comparativement à celles qui ont reçu un placebo.³⁹

Dans l'étude WHI, le groupe de femmes qui n'a reçu que de l'œstrogène (âge moyen de 63,6 ans) a indiqué la présence d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes hystérectomisées traitées avec de l'ECE seulement (0,625 mg /jour) pendant 6,8 ans comparativement à celles qui ont reçu un placebo.³⁸

Ainsi, les énoncés suivants doivent être sérieusement envisagés au moment de la prescription

- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits pendant la **période de temps la plus courte** possible pour l'indication reconnue

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'un œstrogène combiné à un progestatif par des femmes postménopausées est associée à l'augmentation du risque de cancer invasif du sein.

Dans le groupe *œstrogène plus progestatif* de l'étude WHI, parmi 10 000 femmes suivies pendant une période d'un an, on a retrouvé :

- 8 cas supplémentaires de cancer invasif du sein (38 chez les femmes qui prenaient l'hormonothérapie de remplacement (HTR) combinée comparativement à 30 chez les femmes qui ont pris le placebo.¹

L'étude WHI a également rapporté que les cancers invasifs du sein diagnostiqués dans le groupe *œstrogène plus progestatif* étaient histologiquement semblables, mais plus gros (moyenne [É-T] 1,7 cm [1,1] comparativement à 1,5 cm [0,9] respectivement; $p = 0,04$ et qu'ils se trouvaient à un stade plus avancé comparativement à ceux qui ont été diagnostiqués dans le groupe placebo. Le pourcentage de femmes dont les mammographies ont été anormales (recommandations pour un suivi à court terme, présence d'une anomalie suspecte ou très forte suggestion de malignité) a été augmenté de façon significative dans le groupe *œstrogène plus progestatif* comparativement au groupe placebo. Cette différence est apparue à l'an Un et est restée présente lors que chaque année suivante.⁵

Dans le groupe de femmes de l'étude WHI utilisant l'*œstrogène seul*, on n'a pas retrouvé de différence significative dans le taux de cancer invasif du sein chez les femmes hystérectomisées traitées avec des œstrogènes conjugués équins comparativement aux femmes qui ont été traitées avec le placebo.³⁸

On recommande que les œstrogènes ne soient pas administrés à des femmes qui ont déjà un cancer du sein ni à celles qui ont des antécédents de la maladie (voir la section « **Contre-indications** »).

Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des œstrogènes pour les femmes qui possèdent des facteurs de risque connus pour le développement du cancer du sein, comme la forte présence d'antécédents familiaux de cette maladie (chez une parente du premier degré) ou pour les femmes qui présentent des affections mammaires qui augmentent leur risque de cancer du sein (mammogrammes anormaux et/ou présence d'hyperplasie atypique à la biopsie du sein).

Il est également nécessaire d'évaluer les autres facteurs de risque connus pour le développement du cancer du sein comme la nulliparité, l'obésité, le début précoce des menstruations, l'âge avancé lors de la première grossesse à terme et à la ménopause.

On recommande que les femmes subissent une mammographie avant le début de l'hormonothérapie de remplacement et à intervalles réguliers au cours du traitement, selon le jugement du médecin traitant et sa perception du risque pour chaque patiente.

L'ensemble des avantages et des risques possibles de l'hormonothérapie de remplacement doit être envisagé et discuté avec les patientes. Il importe que l'augmentation modérée du risque de voir un cancer du sein être diagnostiqué chez la patiente après 4 ans d'hormonothérapie de remplacement avec un œstrogène combiné avec un progestatif (comme le rapportent les résultats de l'étude WHI) soit discutée avec celle-ci et évaluée en fonction des avantages connus.

Des instructions pour l'auto-examen régulier des seins doivent faire partie de ces conseils

Cancer de l'ovaire ;

Certaines études épidémiologiques récentes ont démontré que l'utilisation de l'hormonothérapie de remplacement (traitement avec œstrogène seulement et œstrogène plus progestatif), en particulier si elle dure pendant cinq ans ou plus, a été associée à une augmentation du risque du cancer de l'ovaire.

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome de l'endomètre

L'utilisation d'une œstrogénothérapie non compensée chez les femmes dont l'utérus est intact a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Les œstrogènes doivent être prescrits de façon concomitante avec une dose appropriée de progestatif pour les femmes dont l'utérus est intact pour prévenir l'hyperplasie/le carcinome de l'endomètre. Le risque rapporté du cancer de l'endomètre pour les femmes qui utilisent des œstrogènes non compensés est environ 2 à 12 fois plus élevé que pour les femmes qui n'en utilisent pas ; l'augmentation du risque semble dépendre de la durée du traitement et de la dose d'œstrogène. La plupart des études ne font pas état d'une augmentation du risque lors d'une utilisation d'œstrogène de moins d'un (1) an. Le risque le plus élevé semble associé à l'utilisation prolongée, et l'augmentation du risque est évaluée à une valeur 15 à 24 fois plus grande pour une utilisation de 5 à 10 ans ou plus. Il a été démontré que cette augmentation du risque persiste pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt de l'œstrogénothérapie.

La surveillance clinique de toutes les femmes qui prennent des combinaisons œstrogène/progestatif est importante. Il est nécessaire de prendre les mesures diagnostiques adéquates, notamment un échantillonnage de tissu endométrique lorsqu'indiqué, pour éliminer le diagnostic de malignité dans tous les cas de saignements vaginaux anormaux constants ou récidivants non diagnostiqués. Il n'existe pas de données scientifiques indiquant que l'utilisation d'œstrogènes naturels permet d'obtenir un différent profil de risque pour l'endomètre que les œstrogènes synthétiques de doses équivalentes. Il a été démontré que l'ajout d'un progestatif à l'œstrogénothérapie réduisait le risque d'hyperplasie de l'endomètre qui peut être un précurseur du cancer de l'endomètre.

Effets Cardiovasculaires

Les résultats des études Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS et HERS II) (*le remplacement des œstrogènes et des progestatifs et le cœur*) et de l'étude Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'utilisation de *l'œstrogène combiné à un progestatif* est associée à l'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes postménopausées.^{39, 16, 14} Les résultats de l'étude WHI indiquent que l'utilisation de *l'œstrogène seul* et de *l'œstrogène plus le progestatif* est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes postménopausées.^{39, 38}

Constatations de l'étude WHI

Dans le groupe de traitement combiné œstrogène plus progestatif de l'étude WHI, parmi 10 000 femmes qui ont été suivies pendant un (1) an, on a retrouvé :

- 8 cas supplémentaires d'accident vasculaire cérébral (29 pour l'HTR combinée et 21 pour le placebo)
- 7 cas supplémentaires de maladie coronarienne (37 pour l'HTR combinée et 30 pour le placebo)³⁹

Dans le groupe *œstrogène seul* de l'étude WHI sur les femmes qui avaient déjà subi une hystérectomie, parmi 10 000 femmes suivies pendant une période d'un (1) an, on a retrouvé :

- 12 cas supplémentaires d'accident vasculaire cérébral (44 dans le groupe *œstrogène seul* et 32 dans le groupe placebo)
- Pas de différence significative sur le plan statistique dans le taux de maladie coronarienne³⁸

Constatations des études HERS et HERS II

Dans l'étude HERS portant sur des femmes postménopausées atteintes de maladie cardiaque documentée (n = 2763, âge moyen 66,7 ans) une étude clinique randomisée et contrôlée par placebo étudiant la prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement avec 0,625 mg/jour d'œstrogène conjugué équin (ECE) par voie orale plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) par voie orale n'a pas permis de démontrer un avantage sur le plan cardiovasculaire. Plus précisément, pendant une période de suivi moyenne de 4,1 ans, le traitement avec l'ECE plus l'AMP n'a pas réduit le taux d'événements coronariens dans l'ensemble chez les femmes postménopausées qui étaient déjà atteintes de maladie coronarienne avant le début de l'étude. À l'année 1, on a dénombré plus d'événements coronariens dans le groupe traité avec des hormones que dans le groupe placebo, mais pas pendant les années suivantes.

Après l'étude HERS originale, 2321 femmes ont consenti à participer à une prolongation ouverte de l'étude, l'étude HERS II. La période de suivi moyenne de l'étude HERS II a été d'une période de 2,7 années supplémentaires, pour un total de 6,8 pour les deux études. Après 6,8 ans, le traitement hormonal n'a pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes qui étaient déjà atteintes de maladie coronarienne avant l'étude.

Pression artérielle

Les femmes qui utilisent l'hormonothérapie de remplacement subissent parfois une augmentation de leur pression artérielle. La pression artérielle doit être mesurée pendant l'utilisation de l'HTR. Une élévation de la pression artérielle chez une patiente qui était auparavant normotensive ou hypertensive doit faire l'objet d'une investigation et il est possible qu'on doive arrêter d'utiliser l'HTR.

Effets sur le système endocrinien et sur le métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage appréciable de patientes périménopausées et postménopausées. Les patientes diabétiques et celles qui sont prédisposées au diabète doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit pour détecter les altérations du métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier les taux sanguins de triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémies familiales ou de porphyrie ont besoin d'une surveillance spéciale. Avant le début du traitement, des mesures servant à réduire les taux de lipides sont recommandées de façon complémentaire.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'utilisation prolongée des œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise les œstrogènes pour des patientes atteintes de maladies osseuses malignes ou métaboliques associées à des l'hypercalcémie et pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

Les patientes qui ont besoin d'un traitement de substitution des hormones thyroïdiennes et qui prennent également de l'œstrogène doivent faire suivre leur fonction thyroïdienne régulièrement pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans des limites acceptables (voir **Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire**).

Effets sur le système génito-urinaire

Saignements vaginaux

L'apparition de saignements vaginaux anormaux (prolongation, irrégularités ou abondance) au cours du traitement doit rapidement être suivie de mesures diagnostiques appropriées pour éliminer la possibilité d'une malignité utérine et le traitement doit être réévalué.

Léiomyomes utérins

Les léiomyomes utérins préexistants peuvent augmenter de volume pendant l'utilisation d'œstrogène. La croissance des léiomyomes et la sensibilité ou la douleur qui leur sont associées nécessitent l'arrêt du médicament et une évaluation appropriée.

Endométriose

Les symptômes et les signes physiques précédemment associés à un diagnostic d'endométriose peuvent réapparaître ou s'aggraver après l'utilisation d'œstrogène.

Effets sur le système hématologique

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation des œstrogènes avec ou sans progestatif par des femmes postménopausées est associée à une augmentation du risque de formation de thromboembolie veineuse (TEV).

Dans le groupe *œstrogène plus progestatif* de l'étude WHI, parmi 10 000 femmes utilisant l'HTR suivies pendant une période d'un an, on a retrouvé 18 cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, y compris 8 cas supplémentaires d'embolie pulmonaire.³⁹

Dans le groupe *œstrogène seul* de l'étude WHI, parmi 10 000 femmes utilisant le traitement œstrogénique pendant une période d'un an, on a retrouvé 7 cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, bien qu'on n'ait pas démontré de différence statistiquement significative dans le taux d'embolie pulmonaire.³⁸

Parmi les facteurs de risque généralement reconnus pour la TEV, on retrouve les antécédents personnels et familiaux (l'incidence d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), l'obésité marquée (IMC > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux aigu disséminé. Le risque de TEV augmente également avec l'avancement en âge et le tabagisme.

Le risque de TEV peut temporairement être augmenté par une immobilisation prolongée, par une intervention chirurgicale importante ou par un traumatisme. Chez les femmes utilisant l'HTR, on doit porter attention aux mesures préventives pour empêcher une TEV de se produire après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes qui ont des veines variqueuses doivent être supervisées de près. Le médecin doit être à l'affût des manifestations les plus précoces des désordres thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si l'une d'entre elles se produit ou si on en soupçonne l'apparition, on doit immédiatement arrêter l'administration du traitement hormonal à cause des risques d'incapacité à long terme et de décès.

Si possible, on doit cesser d'administrer les œstrogènes au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale importante susceptible d'être associée à une augmentation du risque de thromboembolie ou pendant les périodes d'immobilisation prolongée.

Effets hépatiques/biliaires/pancréatiques

Maladies de la vésicule biliaire

On a rapporté un risque 2 à 4 fois plus grand de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale chez les femmes recevant des œstrogènes après la ménopause.

Jaunisse

On recommande de faire preuve de prudence pour les patientes qui ont des antécédents de désordres hépatiques et/ou biliaires. Si une jaunisse cholestatique apparaît pendant le traitement, celui-ci doit être arrêté et une évaluation appropriée doit être faite.

Tests de fonction hépatique

On doit demander des tests de fonction hépatique de façon périodique pour les sujets chez qui on soupçonne une maladie hépatique. Pour les renseignements sur les tests de fonction endocrinienne ou hépatique, voir la section « **Suivi et analyses de laboratoire** ».

Effets neurologiques

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes chez qui des troubles visuels, une migraine classique, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de connaissance apparaissent doivent arrêter de prendre le médicament.

Les patientes possédant des antécédents de migraine classique chez qui une récurrence ou une aggravation des symptômes migraineux apparaît doivent être réévaluées.

Démence

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation de *l'œstrogène combiné à un progestatif* chez les femmes de 65 ans et plus peut augmenter le risque de démence probable.

Le Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude clinique de la WHI, a été conçue pour évaluer si l'hormonothérapie de remplacement de l'après-ménopause (*œstrogène oral plus progestatif* ou *œstrogène oral seul*) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (intervalle d'âge de 65 à 79 ans) qui n'avaient pas de démence au début de l'étude.^{30,31}

Dans le *groupe œstrogène plus progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4532), les femmes possédant un utérus intact ont été traitées de façon quotidienne avec 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (ECE) plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) ou un placebo pendant une période de temps moyenne de 4,05 ans. Les résultats extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant une période d'un an ont démontré :

- 23 cas supplémentaires de démence probable (45 avec l'HTR comparativement à 22 avec le placebo).³⁰

Dans le groupe *œstrogène seul* de l'étude WHIMS (n = 2947), les femmes qui avaient subi une hystérectomie ont été traitées de façon quotidienne avec des ECE ou un placebo pendant une période de temps moyenne de 5,21 ans. Les résultats extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant une période d'un an ont démontré :

- 12 cas supplémentaires de démence probable (37 avec l'*œstrogène seul* comparativement à 25 avec le placebo), bien que cette différence n'était pas statistiquement significative.

Lorsque les données du groupe *œstrogène plus progestatif* de l'étude WHIMS ont été combinées à celles du groupe *œstrogène seul*, conformément au protocole WHIMS original, chez 10 000 femmes traitées pendant une période d'un an, on a retrouvé :

- 18 cas supplémentaires de démence probable (41 avec l'*œstrogène plus le progestatif* ou l'*œstrogène seul* comparativement à 23 avec le placebo).³¹

Effets sur les reins

Rétention de liquide

Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention de liquides.

Il est donc indiqué de faire preuve de prudence dans les cas de dysfonction cardiaque ou rénale, ou d'épilepsie ou d'asthme. Si, dans l'une ou l'autre de ces affections, on diagnostique ou on soupçonne une détérioration de la maladie sous-jacente, il est nécessaire de réévaluer les avantages et les risques du traitement sur une base individuelle.

Populations spéciales

Femmes enceintes : les produits qui contiennent des œstrogènes, y compris le Divigel, ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. (voir CONTRE-INDICATIONS)

Femmes qui allaitent : il a été démontré que l'administration d'œstrogènes à des femmes qui allaitent provoque une réduction de la quantité et de la qualité du lait. Des quantités décelables d'œstrogène ont été identifiées dans le lait des femmes qui reçoivent un traitement œstrogénique.

Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsqu'on administre des produits à base d'œstrogène, y compris le Divigel, à des femmes qui allaitent.

Utilisation pédiatrique : ni l'innocuité, ni l'efficacité de Divigel n'a été établie pour les patientes d'âge pédiatrique.

Utilisation pour les personnes âgées : les études menées sur Divigel® n'ont pas porté sur un nombre suffisamment élevé de patientes d'âge gériatrique pour permettre de déterminer si les femmes de plus de 65 ans ont des réponses différentes au traitement avec Divigel que celles des femmes plus jeunes.

Suivi et tests de laboratoire

Avant d'administrer Divigel, le médecin doit faire subir examen physique complet à la patiente comprenant une détermination de la tension artérielle. Les seins et les organes pelviens doivent être examinés de façon appropriée et un test de Papanicolaou doit être effectué. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que lorsqu'elle est indiquée. Parmi les tests de base à effectuer, on retrouve la mammographie, la mesure de la glycémie, du calcium, des triglycérides et du cholestérol et des tests de fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit être effectué au cours des 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement pour évaluer la réponse à celui-ci. Par la suite, les examens doivent être faits à des intervalles d'un an au plus. Le médecin doit prévoir des examens appropriés à intervalles réguliers.

L'importance de l'auto-examen des seins régulier doit être discutée avec la patiente

Divers

Les gels à base d'alcool sont inflammables : Évitez le feu, les flammes et ne fumez pas jusqu'à ce que le gel ait séché.

Il est déconseillé de recouvrir la région où le médicament topique a été appliqué par des vêtements ou autrement jusqu'à ce que le gel soit complètement sec.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES{ TC \12 "EFFETS INDÉSIRABLES}

Aperçu des effets indésirables au médicament

Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament

Voir la section « **Mises en garde et précautions** » au sujet de l'induction possible de néoplasies malignes et de réactions indésirables semblables à celles qui sont associées aux contraceptifs oraux.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées avec la combinaison œstrogène/progestatif en général :

Désordres du sang et du système lymphatique	Altération des tests de coagulation (voir Mises en garde et et précautions, Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire)
----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Désordres cardiaques	Palpitations ; augmentation de la tension artérielle (voir Mises en garde et précautions) ; thrombose coronarienne
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Désordres endocriniens	Augmentation de la glycémie ; réduction de la tolérance au glucose.
Désordres oculaires	Lésions neuro-oculaires (par ex. thrombose rétinienne, névrite optique) ; dérangements visuels ; augmentation de la courbe de cornée ; intolérance aux lentilles cornéennes
Désordres gastrointestinaux	Nausée ; vomissements ; inconfort abdominal (crampes, douleur, ballonnement, pression intra-abdominale
Désordres généraux et désordres touchant le site d'administration	Fatigue ; changement d'appétit ; changement de poids ; changement de libido
Désordres hépatobiliaires	Désordre de la vésicule biliaire ; réduction asymptotique de la fonction hépatique ; jaunisse cholestatique.
Désordres du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs	Une douleur musculosquelettique, notamment une douleur aux jambes non associée à une maladie thromboembolique (habituellement temporaire et d'une durée de 3 à 6 semaines) peut se produire.
Désordres du système nerveux	Aggravation des épisodes de migraine ; céphalées ; étourdissements ; névrite
Désordres psychiatriques	Dépression ; nervosité ; irritabilité
Désordres du système rénal et urinaire	Cystite ; dysurie ; rétention de sodium ; œdème
Désordres du système reproducteur et des seins	Hémorragies utérines de l'œstrogénothérapie ; spotting changement de la quantité de saignements menstruels ; dysménorrhée, démangeaisons/pertes vaginales ; dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre ; syndrome apparenté au syndrome pré-menstruel ; réactivation de l'endométriose ; changements de l'érosion cervicale et de la quantités de sécrétions cervicales ; enflure et sensibilité des seins
Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés	Chloasma ou mélasme qui peuvent persister après l'arrêt du médicament ; érythème multiforme ; érythème noueux ; éruption hémorragique ; perte de cheveux ; hirsutisme et acné.
Désordres vasculaires	Cas isolés de thrombophlébite ; désordres thromboemboliques.

Réactions indésirables observées lors des études cliniques :

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très variables, on ne peut comparer directement les taux de réactions indésirables observés dans les études portant sur un médicament aux taux qui ont été observés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament et ces taux de réactions indésirables peuvent ne pas refléter les taux qui sont observés dans la pratique clinique. Toutefois, l'information sur les réactions indésirables qui provient des études cliniques peut servir de base pour l'identification des réactions qui semblent être associées à l'utilisation du médicament et à l'approximation des taux.

L'utilisation de Divigel a été étudiée à des doses de 0,25, 0,5 et 1,0 g par jour au cours d'une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines qui a été menée auprès d'un total de 495 femmes postménopausées (dont 86,5 % étaient caucasiennes). Les réactions indésirables qui se sont produites à un taux égal ou supérieur à 5 % dans n'importe quel groupe de traitement sont indiquées de façon sommaire dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre (%) de sujets subissant des réactions indésirables communes* au cours d'une étude de 12 semaines contrôlée par placebo portant sur Divigel®

SYSTÈME ET ORGANE <i>Terme préféré</i>	Divigel®			Placebo N = 125 n (%)
	0,25 g/jour N = 122 n (%)	0,5 g/jour N = 123 n (%)	1,0 g/jour N = 125 n (%)	
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Nasopharyngite	7 (5,7)	5 (4,1)	6 (4,8)	5 (4,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (5,7)	3 (2,4)	2 (1,6)	2 (1,6)
Mycose vaginale	1 (0,8)	3 (2,4)	8 (6,4)	4 (3,2)
DÉSORDRES DU SYSTÈME REPRODUCTEUR ET DES SEINS				
Sensibilité mammaire	3 (2,5)	7 (5,7)	11 (8,8)	2 (1,6)
Métrorragie	5 (4,1)	7 (5,7)	12 (9,6)	2 (1,6)
Hémorragie vaginale	4 (3,3)	3 (2,4)	10 (8,0)	0

*Réactions indésirables signalées par $\geq 5\%$ de patientes dans n'importe quel groupe de traitement

Au cours de l'étude de 12 semaines contrôlée par placebo portant sur Divigel, des réactions indésirables sur le site d'application qui étaient au moins possiblement associées au médicament ont été constatées chez $< 1\%$ des sujets.

Tableau 2 Nombre (%) de sujets subissant des RI d'une incidence $\geq 1\%$ des sujets au cours d'une étude de 12 semaines contrôlée par placebo portant sur Divigel®

RI ^a Organe et système Terme préféré	Gel de placebo (N = 125)	USL-221			
		0,25 g/jour (N = 122)	0,50 g/jour (N = 123)	1,0 g/jour (N = 125)	Combinés (N = 370)
		n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b
Au moins 1 RI	57 (46)	75 (61)	69 (56)	76 (61)	220 (59)
Désordres de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
Acouphène	0	0	0	2 (2)	2 (<1)
Désordres gastro-intestinaux					
Douleur abdominale	0	2 (2)	4 (3)	0	6 (2)
Nausée	0	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	6 (2)
Distension abdominale	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)
Constipation	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	5 (1)
Dyspepsie	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)	4 (1)
Vomissements	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	0	3 (<1)
Maux de dents	0	0	2 (2)	0	2 (<1)
Périodontite	2 (2)	0	0	0	0
Désordres généraux et affections au site d'administration					
Fatigue	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	0	4 (1)
Œdème périphérique	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
Douleur	0	2 (2)	0	1 (<1)	3 (<1)
Infections et infestations					
Nasopharyngite	5 (4)	7 (6)	5 (4)	6 (5)	18 (5)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (2)	7 (6)	3 (2)	2 (2)	12 (3)
Sinusite	2 (2)	5 (4)	3 (2)	2 (2)	10 (3)
Influenza	0	3 (2)	5 (4)	3 (2)	11 (3)
Infection fongique	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (6)	9 (2)
Infection des voies urinaires	2 (2)	1 (<1)	3 (2)	2 (2)	6 (2)
Bronchite	1 (<1)	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	6 (2)
Mycose vaginale	3 (2)	0	2 (2)	2 (2)	4 (1)
Gastroentérite virale	0	2 (2)	1 (<1)	3 (2)	6 (2)
Pharyngite	2 (2)	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)

RI ^a Organe et système Terme préfééré	Gel de placebo (N = 125)	USL-221			
		0,25 g/jour (N=122)	0,50 g/jour (N = 123)	1,0 g/jour (N = 125)	Combinés (N = 370)
	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b
Blessures, Empoisonnements et complications associées à l'intervention					
Entorse	1 (<1)	2 (2)	0	1 (<1)	3 (<1)
Contusion	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
Blessure au dos	2 (2)	2 (2)	0	0	2 (<1)
Investigations					
Augmentation de poids	2 (2)	4 (3)	4 (3)	1 (<1)	9 (2)
Désordres du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	1 (<1)	3 (2)	4 (3)	1 (<1)	8 (2)
Dorsalgie	5 (4)	3 (2)	3 (2)	0	6 (2)
Crampes musculaires	0	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	6 (2)
Myalgie	0	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)
Douleur musculosquelettique	1 (<1)	0	2 (2)	0	2 (<1)
Douleur dans les extrémités	3 (2)	0	0	0	0
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées					
Léiomyomes utérins	1 (<1) [2]	3 (2) [5]	2 (2) [3]	3 (2) [5]	8 (2) [4]
Désordres du système nerveux					
Céphalées	6 (5)	5 (4)	5 (4)	5 (4)	15 (4)
Étourdissements	2 (2)	3 (2)	2 (2)	3 (2)	8 (2)
Migraine	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	4 (1)
Paresthésie	2 (2)	0	0	0	0
Désordres psychiatriques					
Anxiété	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
Insomnie	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Irritabilité	2 (2)	0	0	0	0
Désordres du système reproducteur et des seins					
Sensibilité mammaire	2 (2)	3 (2)	7 (6)	11 (9)	21 (6)
Hémorragie vaginale	0	4 (3) [6]	3 (2) [5]	10 (8) [18]	17 (5) [9]

RI ^a Organe et système Terme préfééré	Gel de placebo (N = 125)	USL-221			
		0,25 g/jour (N=122)	0,50 g/jour (N = 123)	1,0 g/jour (N = 125)	Combinés (N = 370)
	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b	n (%) ^b
Pertes vaginales	2 (2)	1 (<1)	4 (3)	4 (3)	9 (2)
Métrorragie	2 (2) [4]	1 (<1) [2]	4 (3) [7]	2 (2) [4]	7 (2) [4]
Douleur au mamelon	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	5 (4)	7 (2)
Prurit vulvaire	0	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	5 (1)
Kyste ovarien	0	3 (2)	0	2 (2)	5 (1)
Dysménorrhée	0	0	0	2 (2) [4]	2 (<1) [1]
Ménorragie	0	0	2 (2) [3]	0	2 (<1) [1]
Hémorragie utérine	0	0	1 (<1) [2]	1 (<1) [2]	2 (<1) [1]
Hyperplasie de l'endomètre	1 (<1) [2]	1 (<1) [2]	0	0	1 (<1) [1]
Douleur annexielle	0	0	0	1 (<1) [2]	1 (<1) [1]
Irrégularité des menstruations	0	0	0	1 (<1) [2]	1 (<1) [1]
Spasme utérin	0	1 (<1) [2]	0	0	1 (<1) [1]
Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Douleur pharyngolaryngée	0	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	5 (1)
Toux	0	2 (2)	2 (2)	0	4 (1)
Congestion des sinus	1 (<1)	0	2 (2)	0	2 (<1)
Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés					
Prurit	1 (<1)	3 (2)	0	2 (2)	5 (1)
Éruption cutanée	1 (<1)	2 (2)	0	1 (<1)	3 (<1)
Désordres vasculaires					
Hypertension	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	4 (1)

- a. Les sujets peuvent être comptés dans plus d'une catégorie de RI
- b. La valeur entre [] est le pourcentage de sujets basé sur N pour les sujets dont l'utérus est intact dans la phase 3 de l'étude contrôlée par placebo : 53 pour placebo ; 64 pour gel d'œstradiol 0,1 % 0,25 g/jour ; 60 pour gel d'œstradiol 0,5 g/jour ; 56 pour gel d'œstradiol 0,1 % 1,0 g/jour et 180 pour l'ensemble des groupes traités avec le gel d'œstradiol 0,1 %.

Réactions indésirables moins communément signalées [$<1\%$] au cours de l'étude clinique :

Désordres cardiaques

- Palpitations, angine, arythmie

Désordres gastro-intestinaux

- Dyspepsie, vomissements, douleur abdominale basse

Désordres généraux et affections au site d'administration

- Fatigue, douleur thoracique d'origine non cardiaque, œdème, douleur périphérique

Désordres hépatobiliaires

- Cholélithiase

Désordres du système immunitaire

- Hypersensibilité

Infections et infestations

- Pharyngite, infections virales

Blessures, empoisonnements et complications associées à l'intervention

- Entorses, blessure au dos

Désordres du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs

- Myalgie, douleur musculosquelettique, douleur dans les extrémités

Désordres du système nerveux

- Migraine

Désordres psychiatriques

- Insomnie, anxiété, nervosité, irritabilité

Désordres du système reproducteur et des seins

- Prurit vulvaire, irrégularité des menstruations, kyste ovarien, dysménorrhée, ménorragie

Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Toux, douleur pharyngolaryngée, congestion des sinus

Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés

- Éruption cutanée

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors du traitement avec des œstrogènes et/ou des progestatifs.

1. **Système génito-urinaire :** Changements dans les saignements vaginaux et hémorragie de retrait ; hémorragies utérines de l'œstrogénothérapie ; spotting ; dysménorrhée, augmentation du volume des léiomyomes ; vaginite, y compris la vaginite à candida ; changement de la quantité des sécrétions du col utérin ; changements de l'ectropion cervical ; cancer ovarien ; hyperplasie de l'endomètre ; cancer de l'endomètre ; pertes

vaginales.

2. **Seins :** Sensibilité ; augmentation de volume ; douleur ; écoulement mammaire ; galactorrhée ; changements fibrokystiques du sein ; cancer du sein ; douleur au mamelon.
3. **Système cardiovasculaire :** Thrombose veineuse profonde et superficielle ; embolie pulmonaire ; thrombophlébite ; infarctus du myocarde ; accident vasculaire cérébral ; augmentation de la tension artérielle.
4. **Système gastro-intestinal :** nausée, vomissements, crampes abdominales, ballonnement, jaunisse cholestatique, augmentation de l'incidence de maladies de la vésicule biliaire ; pancréatite ; augmentation du volume des hémangiomes hépatiques ; douleur abdominale.
5. **Peau :** Chloasma ou mélasme, qui peut persister après l'arrêt de la prise du médicament ; érythème multiforme ; érythème noueux ; éruption cutanée hémorragique ; perte de cheveux ; hirsutisme ; prurit ; éruption cutanée.
6. **Yeux :** Thrombose vasculaire rétinienne ; intolérance aux lentilles cornéennes.
7. **Système nerveux central : Céphalée :** migraine ; étourdissements ; dépression mentale ; chorée ; nervosité ; modifications de l'humeur ; irritabilité ; exacerbation de l'épilepsie ; démence.
8. **Divers :** Augmentation ou perte de poids ; détérioration de la tolérance aux glucides ; aggravation de la porphyrie ; œdème ; arthralgie ; crampes dans les jambes ; changements de libido ; urticaire ; angioœdème ; réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques ; hypocalcémie ; exacerbation de l'asthme ; augmentation du taux de triglycérides sanguin ; crampes musculaires.

Si les réactions indésirables persistent, on doit reprendre en considération la prescription de l'HTR.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES{ TC \12 "INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES}

Vue d'ensemble

Les œstrogènes peuvent diminuer l'efficacité des anticoagulants, des médicaments contre le diabète et des agents antihypertenseurs.

Les préparations qui induisent les enzymes hépatiques (par ex. les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

Interactions médicamenteuses

Le métabolisme des œstrogènes (et des progestagènes) peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances qui induisent les enzymes du métabolisme des médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par ex. le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine) et les anti-infectieux (par ex. la rifampine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, même s'ils sont des inhibiteurs puissants, font par contre preuve de propriétés d'induction lorsqu'on les utilise de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes (voir Tableau 3 et 4 pour plus de renseignements rapportés dans la littérature scientifique)

Les préparations à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes (voir la section sur les interactions entre le médicament et les produits à base d'herbes médicinales). Lors d'une administration transdermique, l'effet de premier passage dans le foie est évité et les œstrogènes (et les progestagènes) appliqués de façon transdermique peuvent être moins affectés par les inducteurs enzymatiques que les hormones prises oralement.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestagènes peut mener à une diminution de l'effet et à des changements dans les saignements utérins.

Tableau 3 – Médicaments susceptibles d'affecter les concentrations de l'éthinyl œstradiol

Médicament	Référence	Mécanisme proposé	Effet
Acétaminophène	Littérature		Augmentation de l'aire sous la courbe et/ou de la concentration plasmatique d'éthinyl œstradiol
Anticonvulsivants Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine	Littérature	Augmentation du métabolisme de l'éthinyl œstradiol	Diminution de la concentration plasmatique d'œstradiol
Acide ascorbique	Littérature		Augmentation de l'aire sous la courbe et/ou de la concentration plasmatique d'éthinyl œstradiol
Atorvastatine	Littérature		Lorsqu'administré de façon concomitante avec certains produits contenant de l'éthinyl œstradiol (par ex. des contraceptifs oraux) les valeurs de l'aire sous la courbe de l'éthinyl œstradiol augmentent de 20 %
Rifampine	Littérature	Augmentation du métabolisme de l'éthinyl œstradiol	Réduction de la concentration plasmatique d'œstradiol. Les études cliniques portant sur la pharmacocinétique n'ont pas démontré d'effet constant des antibiotiques (la rifampine exceptée) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques
Troglitazone	Littérature		Lorsqu'administré de façon concomitante avec certains produits contenant de l'éthinyl œstradiol (par ex. des contraceptifs oraux), les concentrations plasmatiques de l'éthinyl œstradiol ont été réduites de 30 %

Tableau 4 – Modification de l’action de certains médicaments par l’administration concomitante de médicaments contenant de l’éthinyl œstradiol (par ex. des contraceptifs oraux)

Médicament	Référence	Effet
Acétaminophène	Littérature	Réduction de la concentration plasmatique de l’acétaminophène
Acide clofibrrique	Littérature	Augmentation de la clairance d’acide clofibrrique
Cyclosporine	Littérature	Augmentation de la concentration plasmatique de cyclosporine
Morphine	Littérature	Augmentation de la clairance de la morphine
Prednisolone	Littérature	Augmentation de la concentration plasmatique de prednisolone
Acide salicylique	Littérature	Augmentation de la clairance de l’acide salicylique
Témazépam	Littérature	Augmentation de la clairance du témazépam
Théophylline	Littérature	Augmentation de la concentration plasmatique de la théophylline

Les produits médicamenteux contenant de l’éthinyl œstradiol peuvent inhiber le métabolisme d’autres composés ou induire la conjugaison d’autres composés.

Interactions entre le médicament et les aliments

Aucune interaction n’a été démontrée entre DIVIGEL[®] et les aliments

Interactions entre le médicament et les produits à base d’herbes médicinales

Il a été démontré que certains produits à base d’herbes médicinales (par ex. le millepertuis commun) qui sont disponibles en vente libre peuvent influencer le métabolisme des stéroïdes et ainsi modifier l’efficacité et l’innocuité des œstrogènes/progestatifs.

Les médecins et les autres dispensateurs de soins doivent connaître les autres produits disponibles sans ordonnance qui sont utilisés par la patiente, y compris les produits naturels et les produits à base d’herbes médicinales obtenus dans les magasins de produits naturels.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire

Les résultats de certains tests de fonction endocrinienne et hépatique peuvent être modifiés par les produits contenant des œstrogènes :

- une augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline ; augmentation des niveaux de fibrinogène et de l’activité du fibrinogène ; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X ; augmentation de l’aggrégabilité plaquettaire induite par la noradrénaline ; réduction de l’antithrombine III ;
- augmentation de la globuline fixant la thyroxine, menant à une augmentation de l’hormone thyroïdienne circulante totale (T₄) telle que mesurée par radio-immunodosage ou immunodosage par colonnes ; le transfert de la T₃ est réduit au test de Hamolsky, ce qui reflète l’élévation de la globuline fixant la thyroxine ; la concentration de T₄ libre est inchangée ;

- il peut y avoir une élévation des autres protéines fixatrices dans le sérum ; c'est-à-dire la transcortine, la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, ce qui provoque une augmentation des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels en circulation, respectivement ; les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées ;
- augmentation des concentrations de HDL plasmatique et de la sous-fraction HDL₂ du cholestérol, réduction de la concentration du cholestérol LDL ;
- réduction de la tolérance au glucose ;
- augmentation des concentrations de triglycérides et des phospholipides sériques ;
- réduction de la réponse à l'épreuve de la stimulation par la métopirone.
Au cours des études cliniques menées sur Divigel, on n'a pas constaté d'effets sur le fibrinogène, sur l'antithrombine III, la globuline fixant la thyroxine, la transcortine, la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, le système de la protéine C, la résistance à la protéine C provoquée par la mutation du facteur V de Leiden.
- Les résultats des tests de laboratoire mentionnés ci-dessus ne doivent pas être considérés comme fiables à moins que le traitement n'ait été interrompu pendant 2 à 4 semaines.
- On doit informer le pathologiste que la patiente reçoit une hormonothérapie de remplacement (HTR) lorsque des spécimens susceptibles d'être affectés sont soumis pour analyse.

Interactions entre le médicament et le mode de vie

Divigel est un gel à base d'alcool. Il est donc inflammable. Évitez le feu, les flammes et ne fumez pas jusqu'à ce que le gel soit sec.

Il est déconseillé de recouvrir la région où le médicament topique a été appliqué par des vêtements ou autrement jusqu'à ce que le gel soit complètement sec.

DOSAGE ET ADMINISTRATION{ TC \12 "POSOLOGIE ET ADMINISTRATION}

Lorsque des œstrogènes sont prescrits à une femme postménopausée qui possède toujours son utérus, on doit également commencer un traitement avec un progestatif pour réduire le risque de cancer de l'endomètre. Une femme qui n'a plus d'utérus n'a pas besoin de progestatif. L'utilisation d'œstrogène, avec ou sans progestatif, doit se faire avec la plus faible dose efficace et pendant la plus courte période de temps compatible avec les objectifs du traitement et la réduction du risque pour la patiente. Les femmes doivent être réévaluées périodiquement selon les besoins cliniques (par ex. à intervalles de 3 à 6 mois) pour déterminer si le traitement est toujours nécessaire. (voir les **MISES EN GARDE ENCADRÉES ET LES MISES EN GARDE**). Pour les femmes qui possèdent toujours leur utérus, des mesures diagnostiques

adéquates, comme un échantillonnage de l'endomètre, lorsqu'il est indiqué, doit être effectué pour éliminer la possibilité de malignité dans les cas de saignement vaginal anormal persistant ou récidivant non diagnostiqué.

Divigel (gel d'œstradiol) 0,1 % à des doses de 0,25, 0,5 et 1,0 g/jour est indiqué pour une utilisation transdermique pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause. Chaque gramme de Divigel contient 1 mg d'œstradiol.

Les patientes doivent être traitées avec la plus faible dose efficace de Divigel. En général, les femmes devraient commencer à recevoir 0,25 grammes de Divigel par jour. Les ajustements de dosage subséquents peuvent être basés sur la réponse individuelle de la patiente. Cette dose doit être réévaluée périodiquement par le professionnel de la santé.

Divigel doit être appliqué une fois par jour sur la peau de la partie supérieure de la cuisse droite ou gauche. La surface de l'application doit être d'environ 12 par 17 centimètres (5 par 7 pouces) (approximativement la surface de deux paumes). Le contenu total d'une dose unitaire doit être appliqué chaque jour. Pour éviter une irritation cutanée possible, on doit appliquer Divigel de façon alternée sur les cuisses droite et gauche. On ne doit pas appliquer Divigel sur le visage, les seins, la peau irritée, le vagin, ni autour du vagin. Après l'application, on doit permettre au gel de sécher avant de s'habiller. Le site d'application ne doit pas être lavé pendant l'heure qui suit l'application de Divigel. On doit éviter le contact du gel avec les yeux. Les patientes doivent se laver les mains après l'application.

SURDOSAGE{ TC \12 "SURDOSAGE}

Pour le traitement d'une surdose possible de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Symptômes du surdosage :

De nombreux rapports d'ingestion de fortes doses de produits œstrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes par de jeunes enfants n'ont pas révélé d'effets aigus importants sur la santé. Le surdosage d'œstrogènes peut provoquer de la nausée, un inconfort mammaire, une rétention de liquide, du ballonnement ou des saignements vaginaux chez les femmes.

Divigel ne contient pas de progestatif. Toutefois, dans le cas où un progestatif est administré de façon concomitante, le surdosage de progestatif a été caractérisé par une dépression de l'humeur, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

Traitement du surdosage :

On doit donner un traitement symptomatique.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE{ TC \12 "MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE}

Mécanisme d'action

Divigel est une préparation transdermique comprenant un gel (0,1 %) disponible en trois doses de 0,25 mg, 0,5 mg et 1,0 mg d'œstradiol respectivement.

Lors de l'application sur la peau intacte, Divigel permet d'obtenir une libération systémique continue d'œstrogène sous forme d'œstradiol, la principale hormone œstrogénique sécrétée par l'ovaire humain.

En comparaison, les œstrogènes administrés par voie orale sont rapidement métabolisés en œstrone et ses produits conjugués par le foie, ce qui cause une augmentation des taux d'œstrogène et d'œstradiol en circulation. Ainsi, l'administration transdermique d'œstradiol produit des taux plasmatiques thérapeutiques accompagnés de plus faibles taux d'œstrones conjugués en circulation et elle nécessite de plus faibles doses totales que le traitement oral.

Propriétés pharmacodynamiques

Divigel offre un traitement œstrogénique en libérant de l'œstradiol, la principale hormone œstrogénique sécrétée par l'ovaire humain, vers la circulation systémique après son application topique. Les œstrogènes endogènes sont grandement responsables du développement et du soutien du système reproducteur féminin et des caractéristiques sexuelles secondaires. Bien que les œstrogènes en circulation font partie d'un équilibre dynamique d'interconversions métaboliques, l'œstradiol est le principal œstrogène intracellulaire et il est considérablement plus puissant que ses métabolites, l'œstrone et l'œstriol, au niveau des récepteurs.

La principale source d'œstrogènes chez la femme adulte dont les cycles sont normaux est le follicule ovarien qui sécrète 70 à 500 mcg d'œstradiol quotidiennement, selon la phase du cycle menstruel. Après la ménopause, la plus grande partie des œstrogènes endogènes est produite par la conversion de l'androstènedione qui est sécrétée par le cortex surrénalien, en œstrone par les tissus périphériques. Ainsi, l'œstrone et sa forme conjuguée au sulfate, le sulfate d'œstrone sont les œstrogènes en circulation les plus abondants chez la femme postménopausée.

L'œstrogène agit en se fixant sur les récepteurs nucléaires des tissus sensibles aux œstrogènes. Jusqu'ici, deux récepteurs de l'œstrogène ont été identifiés. Ils varient en proportion de tissu en tissu.

Les œstrogènes en circulation modulent la sécrétion par l'hypophyse des gonadotrophines, de l'hormone lutéinisante (LH) et de la folliculo-stimuline (FSH), par l'intermédiaire d'un mécanisme de rétroaction négative. Les œstrogènes agissent en réduisant les taux élevés de ces hormones qui sont constatés chez les femmes postménopausées.

Propriétés pharmacocinétiques

A. Absorption

L'œstradiol est diffusé à travers la peau intacte à l'intérieur de la circulation systémique par un processus d'absorption passive dont la diffusion à travers la couche cornée de l'épiderme représente le facteur limitant.

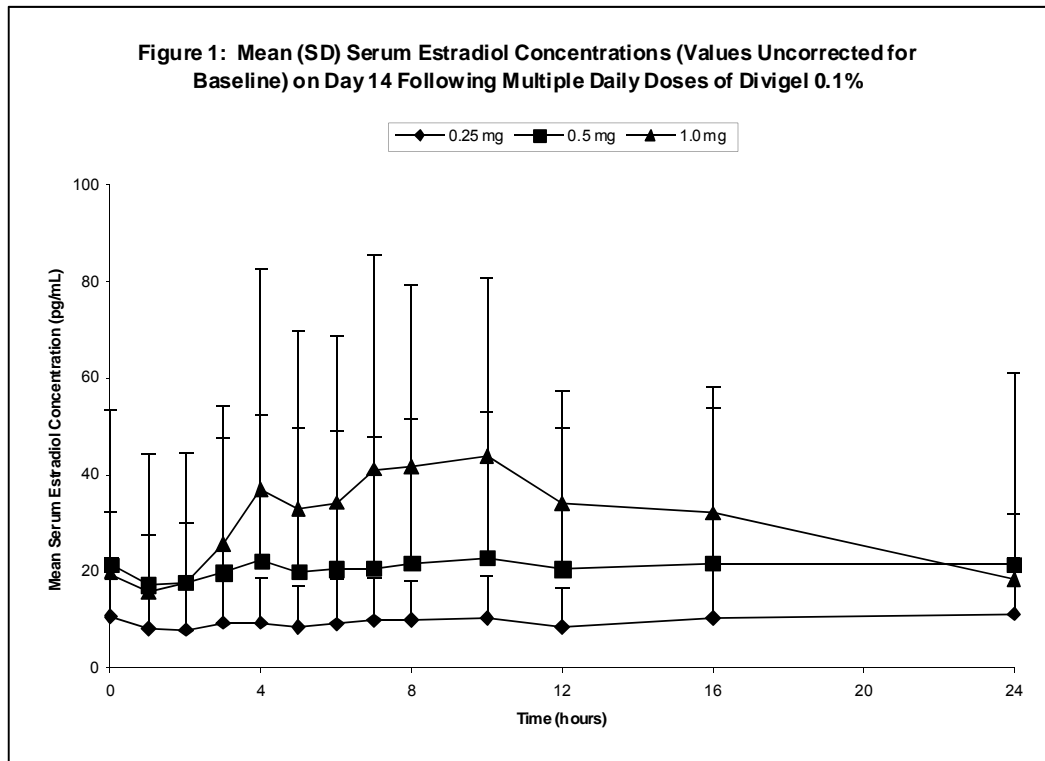
Au cours d'une étude de phase I d'une durée de 14 jours portant sur de multiples doses, il a été démontré que Divigel[®] possédait des propriétés pharmacocinétiques linéaires et approximativement proportionnelles à la dose d'œstradiol à un état d'équilibre pour l'aire sous la courbe (AUC₀₋₂₄) et la C_{max} après l'administration de doses quotidiennes sur la peau de la partie supérieure de la cuisse droite ou gauche. (Tableau 5)

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (%CV) pour l'œstradiol (non corrigés pour la valeur initiale) au Jour 14 après plusieurs doses quotidiennes de Divigel[®] 0,1 %

Paramètre (unités)	Divigel [®] 0,25 g	Divigel [®] 0,5 g	Divigel [®] 1 g
AUC ₀₋₂₄ (pg•h/mL)	236 (94)	504 (149)	732 (81)
C _{max} (pg/mL)	14,7 (84)	28,4 (139)	51,5 (86)
C _{moy} (pg/mL)	9,8 (92)	21 (148)	30,5 (81)
T _{max} * (h)	16 (0,72)	10 (0,72)	8 (0,48)
Rapport E2 : E1	0,42	0,65	0,65

*Médiane (Min, Max)

Des concentrations sériques d'œstradiol à l'état d'équilibre sont obtenues au jour 12 après l'application quotidienne de Divigel® sur la peau de la cuisse supérieure. Au jour 14, les niveaux sériques moyens (É.T.) d'œstradiol après l'administration quotidienne sont illustrés par l'illustration 1.



L'effet des écrans solaires et des autres lotions topiques sur l'exposition systémique de Divigel® n'a pas été évalué. Des études utilisant des produits approuvés contenant un gel topique d'œstrogène ont démontré que les écrans solaires ont le potentiel de changer l'exposition systémique des gels d'œstrogène appliqués topiquement.

B. Distribution

La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes sont largement distribués dans l'organisme et on les retrouve généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang grandement fixés aux protéines porteuses des stéroïdes sexuels et à l'albumine.

C. Métabolisme

Les œstrogènes en circulation existent dans un équilibre dynamique d'interconversions métaboliques. Ces transformations se produisent surtout dans le foie. L'œstradiol est converti en œstrone de façon réversible et les deux peuvent être convertis en œstriol qui est le principal métabolite urinaire. Les œstrogènes sont également soumis à une recirculation entérohépatique

par l'intermédiaire d'une conjugaison avec des sulfates et des glucoronides dans le foie, la sécrétion biliaire des produits conjugués dans les intestins et l'hydrolyse dans les intestins suivie par la réabsorption. Chez les femmes postménopausées, une proportion importante des œstrogènes en circulation existent sous la forme de sulfates conjugués, en particulier le sulfate d'œstrone qui sert de réservoir circulant pour la formation d'œstrogènes plus actifs.

L'œstradiol de Divigel® évite le métabolisme de premier passage et permet d'obtenir des rapports œstradiol/œstrone à un état d'équilibre dans un intervalle de 0,42 à 0,65.

D. Excrétion

L'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol sont excrétés dans l'urine avec les glucoronides et les sulfates conjugués. La demi-vie terminale apparente de l'œstradiol était d'environ 10 heures après l'administration de Divigel.

E. Populations spéciales

L'utilisation de Divigel n'a été étudiée que chez les femmes postménopausées. Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de populations spéciales, notamment les patientes atteintes de diminution de la fonction rénale ou hépatique.

F. Interactions médicamenteuses

Des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré que les œstrogènes sont métabolisés partiellement par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent donc modifier le métabolisme de l'œstrogène. Les inducteurs du CYP3A4 comme les préparations de millepertuis commun (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la carbamazépine et la rifampine peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'œstrogènes provoquant possiblement une réduction des effets thérapeutiques et/ou des changements des saignements utérins. Les inhibiteurs du CYP3A4 comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et provoquer des réactions indésirables.

G. Potentiel pour le transfert d'œstradiol et les effets du lavage

Comme pour tous les produits topiques, il existe un potentiel de transfert d'œstradiol après un contact physique avec les sites d'application de Divigel. On a évalué l'effet du transfert d'œstradiol chez des femmes postménopausées en bonne santé qui s'étaient appliqué de façon topique 1,0 g de Divigel (dose unique) sur une cuisse. Une (1) heure et 8 heures après l'application du gel, leur cuisse a été mise en contact direct avec le bras de leur partenaire pendant 15 minutes. Bien qu'on ait constaté une certaine élévation des taux d'œstradiol chez les sujets masculins comparativement à la valeur initiale, le degré de transférabilité a été non peu concluant dans cette étude.

On a étudié l'effet du lavage du site d'application sur les taux de surface cutanée et sur les concentrations sériques d'œstradiol chez 16 femmes postménopausées en bonne santé après l'application d'un (1) g de Divigel sur une surface de 200 cm² de la cuisse. Le lavage du site d'application avec de l'eau et du savon 1 heure après l'application a enlevé toute trace décelable d'œstradiol de la surface de la peau et a provoqué une réduction de 30 à 38 % de l'exposition totale moyenne à l'œstradiol pendant 24 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ{ TC \12 "ENTREPOSAGE ET STABILITÉ}

Conservez le produit à la température ambiante entre 15 et 30 °C.
Gardez le produit hors de la portée des enfants.

PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE{ TC \12 "FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT}

Divigel (gel d'œstradiol) 0,1 % est un gel, transparent, incolore, lisse et opalescent offert en sachets de papier métallique à dose unique de 0,25, 0,5 et 1,0 g correspondant à 0,25, 0,5 et 1 mg d'œstradiol, respectivement.

Ingrédients non médicinaux : Carbomère, éthanol, propylène glycol, eau purifiée et triéthanolamine.

Offert en boîtes de 30 sachets de papier métallique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES{ TC \11 "PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES}

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES{ TC \12 "RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES}

Substance médicamenteuse

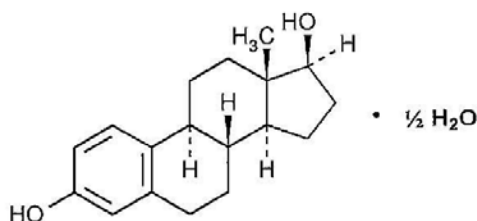
Nom propre : Œstradiol

Nom chimique : Estra-1,3,5(10)-triène-3, 17β-diol

Poids moléculaire : 281,39 (semi-hydrate)
272,8 (anhydre)

Formule moléculaire : $C_{18}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : cristaux ou poudre cristalline hygroscopique blancs ou blanc crème

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau ; 1 dans 28 dans l'alcool (40 mg/mL) ; 1 dans 17 dans l'acétone (60 mg/mL) ; 1 dans 435 dans le chloroforme (2 mg/mL) ; soluble dans le dioxane et les solutions d'hydroxydes alcalins ; modérément solubles dans les huiles fixes ; soluble dans le propylène glycol, 74 mg/g (80 mg/mL)

Point de fusion : 173 – 179 °C

ÉTUDES CLINIQUES

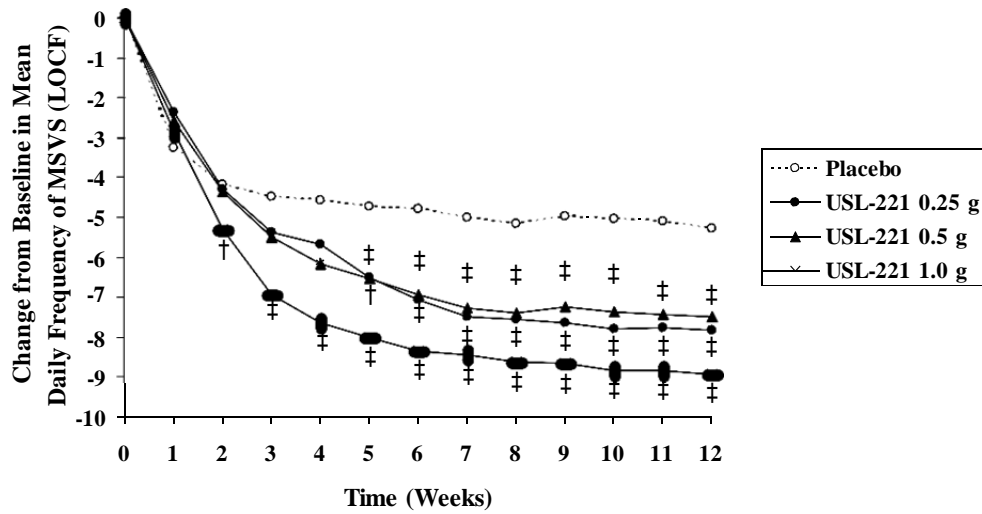
Effets sur les symptômes vasomoteurs

Une étude randomisée à double insu contrôlée par placebo a évalué l'efficacité du traitement de 12 semaines avec trois doses quotidiennes différentes de Divigel pour les symptômes vasomoteurs chez 495 femmes postménopausées (86,5 % de race blanche ; 10,1 % de race noire) âgées de 34 à 89 ans (âge moyen : 54,6 ans) qui subissaient au moins 50 épisodes de bouffées vasomotrices d'intensité modérée à importante par semaine au début de l'étude (période de 2 semaines avant le début du traitement). Les sujets ont appliqué le placebo, Divigel 0,25 g (0,25 mg d'œstradiol), Divigel 0,5 g (0,5 mg d'œstradiol) ou Divigel 1,0 g (1 mg d'œstradiol) une fois par jour sur une cuisse. Les réductions de la fréquence quotidienne moyenne et du degré d'intensité quotidien moyen des bouffées vasomotrices d'intensité modérée à importante ont été significatives sur le plan statistique pour les doses de Divigel de 0,5 et 1,0 g par jour comparativement au placebo à la semaine 4. L'obtention de réductions statistiquement significatives de la fréquence quotidienne moyenne et du degré d'intensité quotidien moyen des bouffées vasomotrices d'intensité modérée à importante a été retardée jusqu'à la semaine 7 pour la dose quotidienne de 0,25 g/jour de Divigel comparativement au placebo. On a retrouvé des réductions statistiquement significatives des deux paramètres étudiés pour toutes les trois doses de Divigel étudiées (0,25 g/jour, 0,5 g/jour et 1,0 g/jour) comparativement au placebo à la semaine 12. Voir le tableau 6 pour les résultats.

Tableau 6 : Sommaire des changements (comparés aux valeurs initiales) dans la fréquence quotidienne moyenne et l'intensité des bouffées vasomotrices pendant le traitement avec Divigel® (Population en ITT)

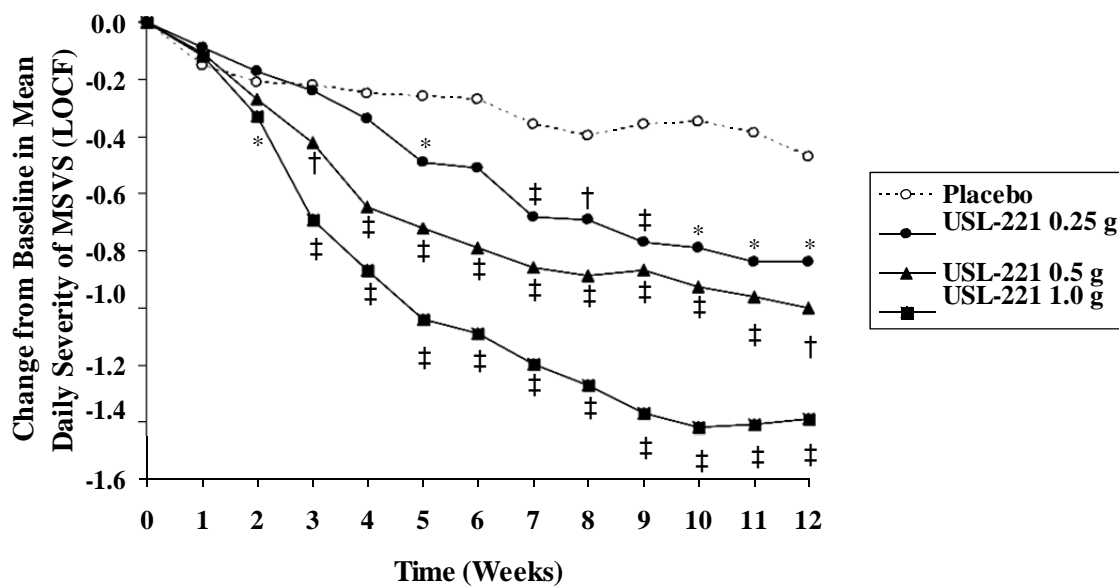
Évaluation	Divigel®			Placebo N = 124
	0,25 g/jour N = 121	0,5 g/jour N = 119	1,0 g/jour N = 124	
Fréquence de bouffées vasomotrices quotidiennes				
Moyenne initiale	12,11	10,86	10,69	10,79
Changement moyen : Semaine 4 valeur – p	- 5,66 0,132	-6,17 0,011	- 7,63 <0,001	-4,56
Changement moyen : Semaine 7 Valeur – p	- 7,47 <0,001	- 7,26	- 8,44 <0,001	-4,99
Changement moyen : Semaine 12 valeur – p	- 7,83 0,001	- 7,48 <0,001	- 8,92 <0,001	-5,27
Intensité des bouffées vasomotrices quotidiennes				
Moyenne initiale	2,53	2,52	2,52	2,53
Changement moyen : Semaine 4 valeur – p	- 0,34 0,283	-0,65 <0,001	- 0,87 <0,001	-0,25
Changement moyen : Semaine 7 valeur – p	- 0,68 <0,001	- 0,86 <0,001	-1,20 <0,001	-0,36
Changement moyen : Semaine 12 valeur – p	- 0,84 0,021	-1,00 0,002	- 1,39 <0,001	-0,47
Valeur p du tableau 6 pour la comparaison avec le placebo en utilisant un test de van Elteren stratifié par centre mis en commun.				

Figure 2 Change from Baseline in Mean Daily Frequency of MSVS by Week Using LOCF (ITT Population) – USL Study P04-001



‡, †, * Statistically significant compared to placebo at the 0.001, 0.01, and 0.05 levels, respectively.

Figure 3 Change from Baseline in Mean Daily Severity of MSVS by Week Using LOCF (ITT Population) – USL Study P04-001



‡, †, * Statistically significant compared to placebo at the 0.001, 0.01, and 0.05 levels, respectively.

Études du Women's Health Initiative

Le Women's Health Initiative (WHI) a inclus un total de 27 000 femmes postménopausées dont la majorité étaient en bonne santé dans deux sous-études pour évaluer les risques et les avantages de l'utilisation des œstrogènes conjugués oraux (EC 0,625 mg) seuls ou en combinaison avec de l'acétate de médroxyprogestérone (EC 0,625 mg/AMP 2,5 mg) par jour comparativement à un placebo pour la prévention de certaines maladies chroniques. Le résultat principal était l'incidence de maladie coronarienne (infarctus du myocarde non fatal (IM), IM asymptomatique et de décès causé par la maladie coronarienne) et le cancer du sein invasif représentait la principale réaction indésirable étudiée. Un « indice global » comprenait la première incidence de maladie coronarienne, de cancer du sein invasif, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire (EP), de cancer de l'endomètre (seulement dans la sous-étude sur l'utilisation de l'œstrogène plus le progestatif), du cancer colorectal, de la fracture de la hanche ou de décès par une autre cause. L'étude n'a pas évalué les effets de l'EC ou de l'EC/AMP sur les symptômes de la ménopause.

La sous-étude sur l'administration de l'œstrogène seul a été arrêtée précocement parce qu'on a observé une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qu'on a déterminé ne plus pouvoir obtenir de renseignements supplémentaires au sujet des risques et des avantages de l'utilisation de l'œstrogène seul pour les résultats principaux prédéterminés. Les résultats de la sous-étude portant sur l'œstrogène seul, à laquelle 10 739 femmes (âge moyen de 63 ans, intervalle d'âge de 50 à 79 ans ; 75,3 % de race blanche, 15,1 % de race noire, 6,1 % de race hispanique, 3,6 % d'autres races), ont participé pendant un suivi moyen de 6,8 ans, sont présentés au Tableau 7

Tableau 7 : Risque relatif et absolu observé dans la sous-étude œstrogène seul de l'étude WHI^a

Événement	Risque relatif EC vs Placebo (IC 95 % ICn) ^a	Placebo N = 5429	EC N = 5310
		Risque absolu par 10 000 femmes-années	
Événements coronariens ^b	0,95 (0,79 – 1,16)	56	53
MI non fatals ^b	0,91 (0,73 – 1,14)	43	40
Décès causé par la maladie coronarienne ^b	1,01 (0,71 – 1,43)	16	16
Accident vasculaire cérébrale ^c	1,39 (1,10 – 1,77)	32	44
Thrombose veineuse profonde ^{b,d}	1,47 (1,06 – 2,06)	15	23
Embolie pulmonaire ^b	1,37 (0,90 – 2,07)	10	14
Cancer du sein invasif ^b	0,80 (0,62 – 1,04)	34	28
Cancer colorectal ^c	1,08 (0,75 – 1,55)	16	17
Fracture de la hanche ^c	0,61 (0,41 – 0,91)	17	11
Fractures des vertèbres ^{c,d}	0,62 (0,42 – 0,93)	17	11
Toutes les fractures ^{c,d}	0,70 (0,63 – 0,79)	195	139
Décès par autres causes ^{c,e}	1,08 (0,88 – 1,32)	50	53
Ensemble de la mortalité ^{c,d}	1,04 (0,88 – 1,32)	78	81
Indice global ^{c,f}	1,01 (0,91 – 1,12)	190	192

^a Intervalles de confiance nominaux non ajustés pour présentations et comparaisons multiples

^b Les résultats sont basés sur des données évaluées centralement pour un suivi moyen de 7,1 ans

^c Les résultats sont basés sur un suivi moyen de 6,8 ans

^d Non inclus dans l'indice global

^e Tous les décès, sauf ceux causés par le cancer du sein ou le cancer colorectal, les maladies coronariennes certaines/probables, l'EP ou la maladie cérébrale vasculaire

^f Un sous-ensemble d'événements a été combiné dans un « indice global », défini comme la première incidence d'événements coronariens, de cancer du sein invasif, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire, de cancer colorectal, de fracture de la hanche ou de décès par une autre cause

Pour les résultats compris dans l'indice global de l'étude WHI qui ont atteint un degré de signification statistique, l'excédent de risque absolu par 10 000 femmes-années dans le groupe traité par l'EC seul a été de 12 accidents vasculaires cérébraux supplémentaires, tandis que la réduction du risque pour 10 000 femmes-années a été de 6 fractures de la hanche en moins. L'excédent du risque absolu pour les événements compris dans l'indice global a été 2 événements pour 10 000 femmes-années, ce qui s'est avéré non significatif sur le plan statistique. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes quant à la mortalité de toutes causes. (voir **MISES EN GARDE ENCADRÉES, MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Après un suivi moyen de 7,1 ans, les résultats finals évalués centralement pour les événements coronariens et pour l'incidence du cancer du sein invasif tirés de la sous-étude sur l'utilisation de l'œstrogène seul, n'ont démontré aucune différence dans l'ensemble des événements coronariens primaires (IM non fatals, IM non symptomatiques et décès causé par la maladie coronarienne) ni dans l'incidence du cancer du sein non invasif chez les femmes qui ont reçu les EC seuls comparativement aux femmes qui ont reçu le placebo.

L'étude portant sur l'administration de l'œstrogène plus le progestatif a également été arrêtée précocement, car, selon les règles prédéfinies sur l'arrêt de l'étude, après un suivi moyen de 5,2 ans de traitement, l'augmentation du risque de cancer du sein et d'événements cardiovasculaires excédait les avantages spécifiques compris dans l'indice global. L'excédent du risque absolu des événements compris dans l'indice global était de 19 par 10 000 femmes-années (RR, 1,15 ICn 1,03 – 1,28). Pour les résultats inclus dans l'indice global de l'étude WHI qui ont atteint un degré de signification statistique après 5,6 ans de suivi, l'excédent du risque absolu par 10 000 femmes-années dans le groupe traité avec EC/AMP a été de 6 événements coronariens supplémentaires, 7 accidents vasculaires cérébraux supplémentaires, 10 embolies pulmonaires supplémentaires et 8 cancers du sein invasifs supplémentaires, tandis que les réductions du risque absolu par 10 000 femmes ont été de 7 cancers colorectaux et 5 fractures de la hanche en moins. (voir **MISES EN GARDE ENCADRÉES, MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Les résultats de la sous-étude portant sur l'administration d'œstrogène et de progestatif, à laquelle 16 608 femmes ont participé (âge moyen de 63 ans, intervalle d'âge de 50 à 79 ans, 83,9 de race blanche, 6,8 % de race noire, 5,4 % de race hispanique et 3,9 % d'une autre race) sont présentés au Tableau 8 ci-dessous. Ces résultats reflètent les données évaluées centralement après un suivi moyen de 5,6 ans.²

Tableau 8 : Risque relatif et absolu observé dans la sous-étude œstrogène plus progestatif de l'étude WHI après un suivi moyen de 5,6 ans^a

Événement ^c	Risque relatif EC/AMP vs Placebo (IC 95 % Icn) ^b	Placebo	EC
		N = 8102	N = 8506
		Risque absolu par 10 000 femmes-années	
Événements coronariens	1,24 (1,00 – 1,54)	33	39
MI non fatals	1,28 (1,00 - 1,63)	25	31
Décès causé par la maladie coronarienne	1,10 (0,70 - 1,75)	8	8
Tous les accidents vasculaires cérébraux	1,31 (1,02 - 1,68)	24	31
Accident vasculaire cérébral ischémique	1,44 (1,09 - 1,90)	18	26
Thrombose veineuse profonde	1,95 (1,43 – 2,67)	13	26
Embolie pulmonaire	2,13 (1,45 – 3,11)	8	18
Cancer du sein invasif ^c	1,24 (1,01 – 1,54)	33	41
Cancer colorectal invasif	0,56 (0,38 – 0,81)	16	9
Cancer de l'endomètre	0,81 (0,48 – 1,36)	7	6
Cancer du col de l'utérus	1,44 (0,47 – 4,42)	1	2
Fracture de la hanche	0,67 (0,47 - 0,96)	16	11
Fractures des vertèbres	0,65 (0,46 – 0,92)	17	11
Fractures de l'avant-bras/du poignet	0,71 (0,59 – 0,85)	62	44
Toutes les fractures	0,76 (0,69 – 0,83)	199	152

^a Les résultats sont basés sur des données évaluées centralement. Les données sur la mortalité n'ont pas fait partie des données évaluées ; toutefois, les données à 5,2 ans de suivi n'ont pas démontré de différence entre les groupes quant à la mortalité de toutes causes (RR 0,98. ICn 95 % 0,82 – 1,18)

^b Intervalles de confiance nominaux non ajustés pour les présentations et les comparaisons multiples

^c Comprend les cancers du sein métastatiques et non métastatiques, à l'exception du cancer du sein in situ

Étude du Women's Health Initiative sur la mémoire

L'étude sur la mémoire du Women's Health Initiative (WHIMS), une sous-étude de l'étude WHI, a été menée auprès de 2947 femmes préménopausées de 65 ans et plus qui étaient majoritairement en bonne santé (45 % étaient âgées de 65 à 69 ans, 36 % de 70 à 74 ans et 19 % étaient âgées de 75 ans ou plus) pour évaluer les effets des œstrogènes conjugués (EC 0,625 mg) sur l'incidence de la démence probable (résultat principal) comparativement au placebo.

Après un suivi moyen de 5,2 ans, 28 femmes du groupe œstrogène seul (37 par 10 000 femmes-années) et 19 du groupe placebo (25 par 10 000 femmes-années) ont été diagnostiquées comme étant atteintes de démence probable. Le risque relatif de la démence probable pour le groupe œstrogène seul a été de 1,49 (intervalle de confiance de 95 % (IC), 0,83 – 2,66) comparativement au placebo. On ignore si cette constatation est valide pour les plus jeunes femmes postménopausées. (voir

MISES EN GARDE ENCADRÉES, MISES EN GARDE, Démence et PRÉCAUTIONS, utilisation par des personnes âgées).

La sous-étude portant sur l'utilisation de l'œstrogène plus le progestatif de l'étude WHIMS a été menée auprès de 4532 femmes postménopausées de 65 ans et plus qui étaient majoritairement en bonne santé (47 % étaient âgées de 65 à 69 ans, 35 % de 70 à 74 ans et 18 % étaient âgées de 75 ans ou plus) pour évaluer les effets des œstrogènes conjugués (EC 0,625 mg) plus l'acétate de médroxyprogestérone (AMP 2,5 mg) par jour sur l'incidence de la démence probable (résultat principal) comparativement au placebo.

Après un suivi moyen de 4 ans, 40 femmes du groupe œstrogène plus progestatif (45 par 10 000 femmes-années) et 21 femmes dans le groupe placebo (22 par 10 000 femmes-années) ont été diagnostiquées comme étant atteintes de démence probable. Le risque relatif de démence probable pour le groupe de traitement hormonal a été de 2,05 (IC 95 %, 1,21 – 3,48) comparativement au placebo.

Lorsque les données des deux populations sont combinées conformément au protocole WHIMS, le risque relatif d'ensemble pour la démence probable était de 1,76 (IC 95 % 1,19 – 2,60). On ignore si cette constatation est valide pour les plus jeunes femmes postménopausées. (voir **MISES EN GARDE ENCADRÉES, MISES EN GARDE, Démence** et **PRÉCAUTIONS, utilisation par des personnes âgées.**)²

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE{ TC \12 "PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE}

Voir Action et pharmacologie clinique (Partie I)

TOXICOLOGIE{ TC \12 "TOXICOLOGIE}

Il a été démontré que l'œstradiol possède une faible toxicité aiguë lorsqu'il est ingéré oralement par les souris lorsqu'on l'étudie seul ou on combine avec l'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Lors d'études d'irritation cutanée après des doses répétées menées sur des lapins qui ont reçu des applications pendant 28 jours, on n'a observé aucune preuve d'irritation cutanée primaire ou cumulative. Divigel n'a pas sensibilisé la peau lorsqu'on a utilisé le test Buehler sur des cobayes. On a observé un léger degré d'irritation oculaire chez le lapin après l'administration de Divigel et cette irritation a été réduite après un lavage de l'œil. Divigel n'a provoqué aucune phototoxicité ni aucune photosensibilité chez le cobaye.

RÉFÉRENCES{ TC \12 "RÉFÉRENCES}{ TC "REFERENCES" \f C \1 "2" }

1. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *American Family Physician* 2000;61(10):3090-96.
2. 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.
3. Capewell AE, McIntyre MA, Elton RA. Postmenopausal atrophy in elderly women: is a vaginal smear necessary for diagnosis? *Age and Aging* 1992;21:117-20.
4. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, Evans GW, Heiss G. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2003;13(7):530-6.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-3253.
6. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, Woodhouse S, Huber K, Zimberg S, Seiler J, Kopka SL. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):382-8.
7. EMEA, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. July 26, 2001.
8. FDA Dockets Management Branch, Comments on Docket No. 03D-0007, Draft Guidance for Industry on Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptom-Recommendations for Clinical Evaluation (FR Doc. 03 -2213).
9. FDA Draft Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms Recommendations for Clinical Evaluation, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; January 2003.
10. FDA Draft Guidance for Industry: Non-contraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommended Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; November 2005.

11. FDA Guidance for Industry: Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; October 2005.
12. Gambrell RD. The menopause: benefits and risks of estrogen-progestin replacement therapy. *Fertil Steril*. 1982;37:457-74.
13. Girdler SS, Hinderliter AL, Wells EC, Sherwood A, Grewen KM, Light KC. Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects. *Obstet Gynecol*. 2004;103 (1):169-80.
14. 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.
15. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75:161-165.
16. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-613.
17. Jensen PB, Jensen J, Riis BJ, Rodbro P, Strom V, Christiansen C. Climacteric symptoms after oral and percutaneous hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1987;9:207-15.
18. Kadish AH, Greenland P, Limacher MC, Frishman WH, Daugherty SA, Schwartz JB. Estrogen and progestin use and the QT interval in postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004;9(4):366-74.
19. Lanfranchi PA, Gosselin N, Kara T, Jurak P, Somers VK, Denesle R, Petit D, Carrier J, Nadeau R, Montplaisir J. Menopause, hormone replacement and RR and QT modulation during sleep. *Sleep Med*. 2005;6(6):561-6.
20. Langley, MS, Hammond, GL, Bardsley, A, Sellwood, RA, Anderson, DC. Serum steroid binding proteins and the bioavailability of estradiol in relation to breast diseases. *J Natl Cancer Inst*. 1985;75(5):823-9.
21. Larsen JA, Tung RH, Sadananda R, Goldberger JJ, Horvath G, Parker MA, Kadish AH. Effects of hormone replacement therapy on QT interval. *Am J Cardiol*, 1998;15;82(8):993-5.
22. Nanda S, Gupta N, Mehta HC, Sangwan K. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(3):213-6.

23. Nilsson K, Risberg B, Heiuner G. The vaginal epithelium in the postmenopause-cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas*. 1995;21(1):51-6.
24. Nowinski K, Pripp U, Carlstrom K, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K, Bergfeldt L. Repolarization measures and their relation to sex hormones in postmenopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol*. 2002; 15;90(10):1050-5.
25. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2003;23(9):1671-6.
26. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997;314:228-31.
27. Pham TV, Rosen MR. Sex, hormones, and repolarization. *Cardiov Res* 2002; 53:740-751.
28. Ravnkar V. Physiology and treatment of hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):3S 8S.
29. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445-8.
30. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-2662.
31. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.
32. Tataryn IV, Meldrum DR, Frumar AM, Lu HL, Judd JG, Bajore KW, et al. The hormonal and thermoregulatory changes in postmenopausal hot flashes. In: Cox B, Lomax P, Milton AS, Schonbaum E, editors. *Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications*. 4th International Symposium on the Pharmacology of Thermoregulation, Oxford, UK. 1979;202-7.
33. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701 – 1712.
34. Thompson B, Hart SA, Durno D. Menopausal age and symptomatology in a general practice. *J Biol Sci*. 1973;5:71-82.

35. van Geelen JM, van de Weijer PHM, Amolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J* 2000;11:9-14.
36. Vrtovec I, Stare V, Meden-Vrtovec H. The effect of estrogen replacement therapy on ventricular repolarization dynamics in healthy postmenopausal women. *J Electrocardiol* 2001;34:4: 277-283.
37. Willhite, LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Phannacother.* 2001;21(4):464-480.
38. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA.* 2004;291:1701-1712.
39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321-333.
40. Yildirim A, Aybar F, Kabakci MG, Yarali H, Akgul E, Bukulmez O, Tokgozoglul SL, Gurgan T, Oto A. Hormone replacement therapy shortens QT dispersion in healthy postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(3):193-7.
41. Ylikorkala O, Cacciatore B, Paakkari I, Tikkanen MJ, Viinikka L, Toivonen J. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. *Fertil Steril.* 1998;69(5):883-8.

**PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX
CONSOUMMATEURS { TC \II "**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR}**

**PrDIVIGEL®
(Gel d'œstradiol 0,1 %)**

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 de DIVIGEL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la DIVIGEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre DIVIGEL et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Il vous renseignera sur les risques possibles de l'hormonothérapie de remplacement d'après une étude effectuée par la Women's Health Initiative.

Ce feuillet ne vous dispense pas de parler avec 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

Ce pour quoi il est indiqué :

L'utilisation de DIVIGEL est approuvée pour le remplacement de l'œstrogène pour les femmes postménopausées qui présentent des symptômes de la ménopause, notamment des bouffées vasomotrices, des troubles du sommeil et de la sécheresse vaginale.

DIVIGEL ne doit pas être utilisé par des femmes dont l'utérus est intact à moins qu'il soit prescrit en association avec un progestatif.

Divigel ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin qui suivra la patiente à intervalles réguliers d'au plus un (1) an pour identifier les réactions indésirables associées à son utilisation. Votre première visite de suivi doit avoir lieu 3 à 6 mois après le début du traitement. Au cours de votre visite, votre médecin pourra mesurer votre pression artérielle, vous faire subir un test de Papanicolaou et examiner vos seins et vos organes génitaux. Vous devez subir une mammographie avant de commencer le traitement et à des intervalles réguliers selon les recommandations de votre médecin. Il se peut que votre médecin vous recommande des analyses sanguines.

Vous devez discuter sérieusement des risques et des avantages de l'hormonothérapie de remplacement (HTR) avec votre médecin.

Vous devez régulièrement discuter avec lui de la pertinence de la prolongation de ce traitement.

**Comment ce médicament agit-il ?
AU SUJET DE LA MÉNopause**

La ménopause n'est pas une maladie. Il s'agit d'une phase naturelle de la vie d'une femme caractérisée par la diminution de la production des hormones féminines, l'œstrogène et la progestérone par les ovaires. Pour la plupart des femmes, ce phénomène se produit entre l'âge de 45 et 55 ans ou plus rapidement si les ovaires ont été enlevés chirurgicalement.

Les symptômes associés à la ménopause varient d'une femme à l'autre. Le symptôme le plus fréquent est l'apparition de bouffées vasomotrices (chaleurs).

Parmi les autres symptômes susceptibles de se présenter chez quelques femmes pendant la ménopause, on retrouve l'insomnie (détérioration du sommeil) et l'atrophie vaginale (sécheresse). Votre médecin peut vous communiquer d'autres renseignements sur la ménopause.

L'ingrédient actif de DIVIGEL est l'œstradiol, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en âge de procréer qui sont en bonne santé, l'œstradiol est l'œstrogène principal produit par les ovaires.

DIVIGEL ne contient pas de progestatif. Pour connaître les doses et la fréquence du traitement, veuillez consulter la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT plus loin dans ce dépliant :

Quand doit-on s'abstenir d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas DIVIGEL si vous :

- êtes atteinte d'une maladie hépatique (du foie)
- avez des antécédents de cancer du sein ou de l'endomètre (cancer de l'utérus)
- avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus)
- subissez des saignements vaginaux inattendus et non diagnostiqués
- êtes enceinte ou possiblement enceinte
- allaitez
- avez des antécédents de maladie coronarienne (notamment de crise cardiaque) ou d'accident vasculaire cérébral
- subissez des migraines
- avez des antécédents de formation de caillots sanguins
- êtes atteinte d'une thrombophlébite (inflammation des veines) active
- avez déjà subi une perte de vision partielle ou complète à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- êtes atteinte d'un cancer hormonodépendant ou si on soupçonne la présence d'un tel cancer chez vous
- avez déjà subi une réaction allergique ou une autre réaction inhabituelle à DIVIGEL ou à n'importe

lequel de ses ingrédients (voir l'information ci-après sur les ingrédients médicinaux et non médicinaux)

Quel est l'ingrédient actif du médicament ?

Œstradiol 0,1 %

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants ?

Carbomère, éthanol, propylène glycol, eau purifiée et triéthanoamine.

Sous quelle forme est-il présenté ?

DIVIGEL est emballé en sachets de papier métallique à usage unique.

Divigel est offert en :

Boîte de 30 sachets, 0,25 mg, Boîte de 30 sachets, 0,5 mg, Boîte de 30 sachets, 1,0 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Mises en garde et précautions importantes

L'étude Women's Health Initiative (WHI) est une étude clinique à grande échelle qui a évalué les avantages et les risques de l'utilisation du traitement oral combiné œstrogène plus progestatif et du traitement œstrogène seul comparativement à un placebo (une pilule qui ne contient aucun ingrédient actif) chez les femmes postménopausées. L'étude WHI a indiqué qu'il existe une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots sanguins dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les veines de gros calibre) chez les femmes postménopausées qui prennent le traitement oral combiné d'œstrogène plus progestatif. L'étude WHI a indiqué qu'il existe une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes postménopausées qui ont déjà subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) lorsqu'elles prennent un traitement oral d'œstrogène seul.

Vous devez donc prendre sérieusement les énoncés suivants en considération :

- Il existe une augmentation du risque de contracter un cancer invasif du sein, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et des caillots sanguins dans les poumons et les veines de gros calibre lorsqu'on utilise le traitement avec l'œstrogène et le progestatif.
- Il existe une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les veines de gros calibre lorsqu'on utilise le traitement avec l'œstrogène seul.
- On ne doit pas utiliser les œstrogènes avec ou sans les progestatifs pour prévenir la maladie cardiaque ou les accidents vasculaires cérébraux
- On doit utiliser les œstrogènes, avec ou sans les progestatifs, à la plus faible dose efficace et pendant la plus courte période de temps possible. Un suivi médical régulier est recommandé

Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes

postménopausées qui prennent le traitement combiné œstrogène plus progestatif comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il n'y avait pas de différence dans le risque de cancer du sein chez les femmes postménopausées qui avaient déjà subi une hystérectomie lorsqu'elles prennent le traitement d'œstrogène seul comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogène, avec ou sans progestatif. De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein et les femmes ont déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (radiographies des seins) anormales doivent consulter leur médecin avant de commencer l'HTR.

Les femmes doivent subir une mammographie avant de commencer l'HTR et à des intervalles réguliers au cours du traitement selon les recommandations de leur médecin. Il est recommandé que toutes les femmes subissent un examen médical des seins régulièrement et qu'elles fassent également un auto-examen de leurs seins régulièrement. Vous devez demander à votre médecin de vous enseigner comment faire l'auto-examen des seins.

Croissance excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

Cancer de l'ovaire :

Au cours de certaines études, il a été démontré que l'utilisation du traitement avec l'œstrogène seul et des traitements avec l'œstrogène plus un progestatif pendant 5 années ou plus était associé à une augmentation du risque de cancer ovarien.

L'utilisation du traitement œstrogène seul par les femmes postménopausées dont l'utérus est intact est associée à une augmentation du risque de développer une hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus) qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

Si vous comptez prendre le traitement œstrogénique et que votre utérus est intact, vous devez prendre un médicament progestatif (un autre médicament hormonal) régulièrement pendant un certain nombre de jours chaque mois pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

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

Si votre utérus a été enlevé chirurgicalement, vous ne courez pas de risque de développer une hyperplasie de l'endomètre ou un carcinome de l'endomètre. Le traitement progestatif n'est donc généralement pas nécessaire pour les femmes qui ont subi

une hystérectomie.

Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il existe une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne chez les femmes postménopausées qui prennent le traitement combiné d'*œstrogène plus le progestatif* comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il existe une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, mais pas de différence dans le risque de maladie coronarienne chez les femmes postménopausées qui avaient déjà subi une hystérectomie et qui prennent le traitement *œstrogène seul* comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Coagulation anormale du sang

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il existe une augmentation du risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes postménopausées qui prennent le traitement combiné *œstrogène plus progestatif* comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Les résultats de l'étude WHI ont indiqué qu'il existe une augmentation du risque de formation de caillots dans les veines de gros calibre, mais pas de différence dans la formation de caillots dans les poumons chez les femmes postménopausées qui avaient déjà subi une hystérectomie et qui prenaient le traitement *œstrogène seul* comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

Le risque de formation de caillots sanguins augmente également avec l'avancement en âge, les antécédents personnels ou familiaux de formation de caillot sanguin, le tabagisme et l'obésité importante. Le risque de formation de caillots sanguins est également temporairement augmenté par une immobilisation prolongée après une intervention chirurgicale importante. Vous devez discuter de vos facteurs de risque pour la formation de caillots sanguins avec votre médecin, car ceux-ci peuvent menacer votre vie ou provoquer une incapacité importante.

Maladie de la vésicule biliaire

L'utilisation d'œstrogènes par les femmes postménopausées a été associée à une augmentation du risque de maladies de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

L'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (sous-étude de l'étude WHI portant sur la mémoire) a indiqué qu'il existe une augmentation du risque de démence (perte de mémoire et diminution de la fonction intellectuelle) chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus qui utilisaient le traitement oral combiné d'*œstrogène plus progestatif* comparativement aux femmes qui prennent le placebo.

L'étude WHIMS a indiqué qu'il n'y avait pas de différence dans le risque de démence chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus qui avaient déjà subi une hystérectomie et qui prenaient le traitement *œstrogène seul* comparativement aux femmes qui

prennent le placebo.

AVANT d'utiliser DIVIGEL, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à un médicament, quel qu'il soit, ou à d'autres substances
- avez des antécédents personnels de maladie du sein (notamment des bosses au sein) et/ou de biopsies mammaires ou des antécédents familiaux de cancer du sein
- avez déjà subi des saignements vaginaux inusités ou non diagnostiqués
- avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose
- avez des antécédents de maladie hépatique (du foie) de jaunisse (jaunissement des yeux et/ou de la peau) ou de démangeaisons associés à la prise d'œstrogène ou à la grossesse
- avez des antécédents de migraines
- avez des antécédents d'hypertension artérielle
- avez des antécédents personnels ou familiaux de formation de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
- avez des antécédents de maladie rénale, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions)
- avez des antécédents de maladies osseuses (y compris certaines maladies du métabolisme ou certains cancers qui peuvent influencer le taux sanguin de calcium et du phosphore)
- avez des antécédents de diabète
- avez des antécédents de porphyrie (une maladie des pigments contenus dans le sang)
- avez des antécédents d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie
- êtes enceinte ou possiblement enceinte
- avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- fumez
- êtes atteinte de maladie thyroïdienne (hypothyroïdie)

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec DIVIGEL, on retrouve :

Les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine, l'atorvastatine, les antibiotiques, l'aminoglutéthimide, certains produits à base d'herbes médicinales (par ex. le millepertuis commun), le phénobarbital, la phénytoïne, le troglitazone, l'acide ascorbique, l'acétaminophène, les contraceptifs oraux contenant de l'éthinyl œstradiol, les progestatifs. Les œstrogènes peuvent réduire l'efficacité des anticoagulants (substances qui empêchent la coagulation), des médicaments contre le diabète et des médicaments qui servent à maîtriser l'hypertension artérielle.

Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments que ceux-ci, notamment des médicaments sous ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines et des produits à base d'herbes médicinales

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment doit-on appliquer DIVIGEL ?

Vous devez appliquer DIVIGEL une fois par jour, à peu près au même moment de la journée.

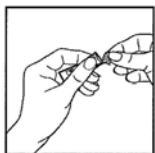
Appliquez DIVIGEL sur une surface de peau propre, sèche et intacte (où il n'y a pas de coupure ni d'éraflure). Si vous vous lavez au bain ou à la douche, assurez-vous d'appliquer DIVIGEL après que votre peau soit sèche. Le site d'application doit être complètement sec avant que vous vous habilliez ou que vous nagiez.

Appliquez DIVIGEL sur la partie supérieure de votre cuisse droite ou gauche. Alternez chaque jour de cuisse pour aider à prévenir les irritations cutanées.

Comment et quand appliquer DIVIGEL :

1. Lavez et séchez vos mains complètement
2. Assoyez-vous dans une position confortable
3. Coupez ou déchirez le sachet DIVIGEL de la façon illustrée ci-dessous

Illustration 1



4. En utilisant votre pouce et votre index, faites sortir tout le contenu du sachet sur la peau de la partie supérieure de la cuisse de la façon illustrée ci-dessous

Illustration 2



Étalez délicatement le gel en une couche mince sur la cuisse supérieure en une surface de 12 cm par 17 cm (5 pouces par 7 pouces) ou l'équivalent de deux paumes de la façon illustrée ci-dessous. Il n'est pas nécessaire de frictionner DIVIGEL pour le faire pénétrer.

Illustration 3



5. Permettez au gel de complètement sécher avant de vous habiller
6. Jetez le sachet vide de DIVIGEL dans une poubelle
7. Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application de DIVIGEL pour enlever le gel qui reste sur les mains et réduire le risque de transférer DIVIGEL sur d'autres personnes

À ne pas oublier lorsqu'on utilise DIVIGEL®

- **Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après l'application du gel pour réduire le risque de transférer le médicament de vos mains à d'autres personnes**
- Permettez au gel de sécher avant de vous habiller. Essayez de garder la surface sèche aussi longtemps que possible
- Ne permettez pas à d'autres personnes d'être en contact avec la surface de la peau où vous avez appliqué le gel pendant au moins une heure après l'application de Divigel
- Vous ne devez pas laisser une autre personne appliquer le gel pour vous. Toutefois, si c'est nécessaire, la personne doit porter un gant jetable en plastique pour éviter le contact direct avec Divigel
- N'appliquez pas Divigel sur votre visage, vos seins ni sur la peau irritée. Si le gel pénètre dans vos yeux, lavez-les immédiatement à grande eau avec de l'eau tiède du robinet.
- N'appliquez jamais Divigel dans le vagin ni autour du vagin
- **Divigel contient de l'alcool. Il est donc inflammable. Évitez le feu, les flammes et ne fumez pas jusqu'à ce que le gel soit sec**

Surdosage :

En cas de surdosage accidentel ou d'ingestion de Divigel, communiquez avec votre médecin et/ou votre centre antipoison local.

Omission de dose :

Si vous omettez de vous appliquer une dose, ne doublez pas la dose du jour suivant pour compenser. Si votre dose suivante doit être appliquée dans moins de 12 heures, il est préférable d'attendre et d'appliquer votre dose normale le jour suivant. Si plus de 12 heures doivent s'écouler avant la dose suivante, appliquez la dose omise et reprenez les applications à l'heure habituelle le lendemain. N'appliquez pas Divigel plus d'une fois par jour. Si vous répandez accidentellement une partie du

contenu d'un sachet de Divigel, n'ouvrez pas un nouveau sachet. Attendez et appliquez votre dose normale le lendemain.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT

Les réactions indésirables au médicament se produisent le plus souvent au cours des premiers mois de traitement. Elles sont habituellement d'intensité légère et elles s'atténuent lorsque le traitement est continué. Une irritation cutanée peut se produire très rarement avec DIVIGEL. On recommande d'alterner le côté de l'application (cuisse droite et gauche).

Les réactions indésirables suivantes ne nécessitent généralement pas de consultation chez le médecin et elles disparaîtront lorsque votre organisme se sera habitué au DIVIGEL :

Réactions fréquentes : maux de tête, douleur aux seins, sensibilité mammaire, ballonnement, augmentation de poids, nausée/vomissements, douleur abdominale (crampes), irritation cutanée

Réactions moins fréquentes : Migraine, changements d'humeur

Si vous pensez que vous avez une mauvaise réaction à Divigel ou que vous avez d'autres problèmes, veuillez consulter votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Douleur vive au thorax, présence de sang dans les crachats ou essoufflement soudain			√
	Perte soudaine de vision (partielle ou complète)			√
	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation des maux de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vision ou de l'élocution ou faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			√
	Saignement vaginal inattendu		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DIVIGEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Divigel à la température ambiante entre 15 et 30 °C. Gardez Divigel hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur abdominale, nausée ou vomissement		√	
	Apparition d'une bosse dans un sein		√	
	Douleur thoracique oppressante ou lourdeur dans la poitrine			√
	Douleur ou enflure dans une jambe			√
	Humeur triste persistante			√

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste, au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

NOTE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet indésirable, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

Ce document, en plus de la monographie de produit complète qui a été préparée pour les professionnels de la santé est disponible à :

<http://www.tevacanadainnovation.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Teva Canada Innovation au : 1-855-519-8382.

Ce dépliant a été préparé par Teva Canada Innovation.

Dernière révision : 6 février 2014