

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**Pr** **SANDOZ ESTRADIOL DERM 50, 75 et 100**  
**Hémihydrate d'estradiol (estradiol-17 $\beta$ )**  
**Système thérapeutique transdermique**

**Timbres d'estradiol de 4, 6 et 8 mg**  
**correspondant à**  
**une administration de 50, 75 et 100 mcg/jour.**

**Œstrogène**

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de préparation : 7 février 2003  
Date de révision : 19 mars 2009

N° de contrôle : 120474

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
INFORMATIONS RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	19
ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	23
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	27
<b>PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATRICES .....</b>	<b>33</b>

Hémihydrate d'estradiol (estradiol-17 $\beta$ )

## PARTIE I : INFORMATIONS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### INFORMATIONS RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/dose	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Timbre	transdermique/50, 75 et 100 mcg	Polymères d'acrylique et tocophérol contenus sur une pellicule en polyéthylène de téréphtalate Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17 $\beta$ ) est indiqué pour le soulagement de la ménopause et des symptômes post-ménopausiques survenant dans des états de déficit œstrogénique naturels ou provoqués par chirurgie.

Sandoz Estradiol Derm est également indiqué pour prévenir l'ostéoporose dans des états de déficit œstrogénique naturels ou provoqués par chirurgie, en sus d'autres mesures thérapeutiques importantes telles qu'une alimentation adéquate, l'apport de calcium et de vitamine D, la cessation du tabagisme et des exercices physiques réguliers de mise en charge. On doit songer à utiliser Sandoz Estradiol Derm pour la prévention de l'ostéoporose à la lumière d'autres traitements disponibles (*voir Avertissements encadrés*).

Sandoz Estradiol Derm doit être prescrit avec une dose appropriée de progestatif pour les femmes dont l'utérus est intact afin de prévenir l'hyperplasie/le cancer de l'endomètre.

#### **Gériatrie (>65 ans) :**

Aucune étude clinique n'a été effectuée pour évaluer l'effet de Sandoz Estradiol Derm sur les femmes âgées de plus de 65 ans.

#### **Pédiatrie :**

Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être utilisé chez les enfants.

## CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17 $\beta$ ) ne doit pas être administré aux patientes présentant l'un quelconque des problèmes suivants :

- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hypersensibilité à ce médicament ou tout ingrédient de la préparation ou d'un composant du timbre. Pour une liste complète, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et emballage.
- Un dysfonctionnement ou une maladie hépatique aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Cancer du sein connu ou soupçonné ou antécédents de cancer du sein.
- Saignement génital anormal non diagnostiqué.
- Grossesse connue ou soupçonnée.
- Maladie thrombo-embolique artérielle (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, maladie coronarienne) active ou antécédents d'une telle maladie.
- Thromboembolie veineuse confirmée (telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) active ou antécédents d'une telle maladie ou thrombophlébite active.
- Perte partielle ou complète de la vue sous l'effet d'une maladie vasculaire ophtalmique.
- Porphyrie.
- Migraine classique.
- Lactation.

## AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

### Avertissements et précautions sérieux

L'essai de la Women's Health Initiative (WHI) s'est penché sur les bienfaits et risques pour la santé d'un traitement oral combiné d'œstrogènes plus progestatif (N=16.608) et d'un traitement oral à base d'œstrogènes seulement (N=10.739) chez des femmes postménopausées âgées de 50 à 79 ans.<sup>7, 51, 56</sup>

Le volet *œstrogènes plus progestatif* de l'essai de la WHI (âge moyen de 63,3 ans) indiquait un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolies pulmonaires* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées recevant un traitement d'œstrogènes équinés conjugués (CEE, 0,625 mg/jour) combinés à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans par rapport aux femmes recevant un placebo.<sup>56</sup>

Le volet *œstrogènes seulement* de l'essai WHI (âge moyen de 63,6 ans) indiquait un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes hystérectomisées traitées par CEE seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans par rapport à celles recevant un placebo.<sup>51</sup>

Les facteurs suivants doivent donc être dûment pris en compte au moment de l'ordonnance :

- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits pour la prévention primaire ou secondaire de maladies cardio-vasculaires.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, doivent être prescrits à la **dose efficace la plus faible possible** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatif, doivent être prescrits pour **la période la plus brève possible** pour l'indication approuvée.
- On doit songer à utiliser Sandoz Estradiol Derm pour la prévention de l'ostéoporose à la lumière d'autres traitements disponibles.

## **Cancérogénèse et mutagenèse**

### **Cancer du sein**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'*œstrogènes combinés à un progestatif* par les femmes ménopausées est associée à un risque accru de cancer du sein invasif.

Dans le volet *œstrogènes plus progestatif* de l'essai WHI, on pouvait observer parmi 10 000 femmes au cours d'une période d'un an :

- huit autres cas de cancer du sein invasif (38 sur THS combiné *par rapport* à 30 sur placebo).<sup>56</sup>

L'étude WHI a également signalé que les cancers du sein invasifs diagnostiqués au sein du groupe *œstrogènes plus progestatif* étaient d'histologie similaire mais de taille plus grande (moyenne [ET], 1,7 cm [1,1] *par rapport* à 1,5 cm [0,9], respectivement; P=0,04) et étaient à un stade plus avancé par rapport à ceux diagnostiqués au sein du groupe placebo. Le pourcentage de femmes avec mammogrammes anormaux (recommandations de suivi rapproché, anomalie soupçonnée, ou forte suggestion d'une tumeur maligne) était significativement plus élevé au sein du groupe *œstrogènes plus progestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence est apparue à un an et a persisté chaque année par la suite.<sup>7</sup>

On n'a relevé dans le volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, aucune différence statistiquement significative du taux de cancer du sein invasif chez les femmes hystérectomisées traitées par œstrogènes équin conjugués *par rapport* aux femmes traitées par placebo.<sup>51</sup>

Il est recommandé de ne pas donner d'œstrogènes aux femmes avec cancer du sein existant ou antécédents de la maladie (voir CONTRE-INDICATIONS).

La prudence s'impose dans la prescription d'œstrogènes aux femmes présentant des facteurs de risque connus associés au développement d'un cancer du sein, tels que forts antécédents familiaux de cancer du sein (parent au premier degré) ou présentant un état mammaire à risque accru (mammogrammes anormaux et/ou hyperplasie atypique à la biopsie mammaire).

Il importe également d'évaluer d'autres facteurs de risque connus pour le développement de cancer du sein tels que nulliparité, obésité, ménarche précoce, âge tardif au moment de la première grossesse à terme et à la ménopause.

Il est recommandé aux femmes de subir une mammographie avant le début du traitement THS et à intervalles réguliers durant le traitement, comme le médecin traitant le juge approprié et suivant les risques perçus pour chaque patiente.

L'ensemble des bienfaits et les risques éventuels du traitement hormonal substitutif doit être dûment pris en compte et discuté avec les patientes. Il est important de discuter avec la patiente du risque accru modeste d'un diagnostic de cancer du sein après quatre ans de traitement combiné *œstrogènes et progestatif* (comme il est présenté dans le résultat de l'essai WHI) et de l'évaluer par rapport à ses bienfaits connus.

Ces conseils doivent comprendre des instructions pour l'auto-examen régulier des seins.

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

Le THS à base d'œstrogènes seulement accroît le risque d'hyperplasie/de cancer de l'endomètre s'il est pris par des femmes dont l'utérus est intact. Les œstrogènes doivent être prescrits avec une dose adéquate de progestatif pour les femmes dont l'utérus est intact afin de prévenir une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. Des rapports indiquent que l'incidence de l'hyperplasie ou du cancer de l'endomètre est réduite par la co-administration séquentielle d'un progestatif.

### **Cancer ovarien**

Certaines études épidémiologiques récentes ont observé que l'utilisation du traitement hormonal substitutif (*œstrogènes seuls* et *œstrogènes plus progestatif*), particulièrement pendant cinq ans ou plus, est associée à un risque accru de cancer ovarien.

### **Cancers hépatocellulaires**

Le cancer hépatocellulaire a également été signalé chez les femmes prenant des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes. La relation de cause à effet entre cette tumeur maligne et ces médicaments n'est pas connue.

### **Cardio-vasculaires**

Les résultats de l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS et HERS II) et de l'essai de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'utilisation *d'œstrogènes combinés à un progestatif* est associée à un risque accru de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées.<sup>23, 25, 56</sup> Les résultats de l'essai de la WHI indiquent que l'utilisation *d'œstrogènes seuls* et *d'œstrogènes combinés à un progestatif* est associée à un risque accru d'accident cérébral vasculaire chez les femmes postménopausées<sup>51, 56</sup>.

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

Dans le volet *œstrogènes combinés à un progestatif* de l'essai de la WHI, on a observé parmi 10 000 femmes au cours d'une période d'un an :

- huit autres cas d'accident vasculaire cérébral (29 sur le THS combiné *par rapport* à 21 sur le placebo).
- sept autres cas de maladie coronarienne (37 sur le THS combiné *par rapport* à 30 sur le placebo).<sup>56</sup>

Dans le volet *œstrogènes seuls* de l'essai de la WHI sur des femmes hystérectomisées, on a observé parmi 10 000 femmes au cours d'une période d'un an :

- 12 autres cas d'accident vasculaire cérébral (44 sur le traitement *œstrogènes seuls par rapport* à 32 sur le placebo).
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de maladie coronarienne<sup>51</sup>.

### **Observations des études HERS et HERS II**

Dans l'étude Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) portant sur des femmes ménopausées souffrant d'une maladie cardiaque établie (N=2 763, âge moyen de 66,7 ans), un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, de prévention secondaire de maladies coronariennes, le traitement par 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués (CEE) oraux plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) oral n'a montré aucun bienfait cardio-

vasculaire. Plus particulièrement, durant un suivi moyen de 4,1 ans, le traitement par CEE plus MPA n'a pas réduit le taux global de maladies coronariennes chez les femmes ménopausées souffrant d'une maladie coronarienne établie. On a observé un plus grand nombre d'événements de maladie coronarienne au sein du groupe recevant un traitement hormonal qu'au sein du groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes<sup>25</sup>. Un nombre de 2 321 femmes de l'essai HERS initial ont accepté de participer à un prolongement ouvert de l'essai HERS connu sous le nom de HERS II. Le suivi moyen de l'essai HERS II était de 2,7 années supplémentaires, soit un total de 6,8 années. Après 6,8 années, le traitement hormonal n'a pas réduit le risque d'événements cardio-vasculaires chez les femmes souffrant de maladie coronarienne<sup>23</sup>.

### **Tension artérielle**

Les femmes utilisant un traitement hormonal substitutif font parfois l'expérience d'une tension artérielle accrue. La tension artérielle doit être surveillée durant l'utilisation de ce traitement. Il faut faire enquête sur une hausse de la tension artérielle chez des patientes précédemment normotendues ou hypertendues, et cesser le traitement THS au besoin.

### **Oreilles/nez/gorge**

#### **Otosclérose**

Les œstrogènes doivent être utilisés prudemment chez les patientes souffrant d'otosclérose.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Glycémie et métabolisme lipidique**

Une aggravation de la tolérance au glucose et du métabolisme lipidique a été observée chez un pourcentage significatif de patientes péri-ménopausées et ménopausées. Par conséquent, les patientes diabétiques ou celles prédisposées au diabète doivent être observées de près afin de détecter toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides, particulièrement dans les concentrations sanguines de triglycérides.

Les femmes avec hyperlipidémies familiales ont besoin d'une surveillance spéciale. Des mesures de réduction des lipides sont également recommandées avant le début du traitement.

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

Étant donné que l'utilisation prolongée des œstrogènes influe sur le métabolisme du calcium et du phosphore, les œstrogènes doivent être utilisés soigneusement chez les patientes souffrant de maladies métaboliques et de maladies osseuses malignes associées à une hypercalcémie chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale.

#### **Hyperthyroïdie**

Les patientes qui ont besoin d'un traitement hormonal substitutif et prennent de l'œstrogène doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne pour s'assurer que les niveaux d'hormone thyroïdienne demeurent dans une fourchette acceptable (voir Interactions médicament-analyses de laboratoire).

## **Génito-urinaire**

### **Saignement vaginal**

Un saignement vaginal anormal en raison de sa prolongation, son irrégularité ou son abondance, survenant durant le traitement fait appel à des mesures diagnostiques appropriées afin d'exclure la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et le traitement doit être réévalué.

### **Léiomyome utérin**

L'utilisation d'œstrogènes peut provoquer un accroissement de la taille d'un léiomyome utérin pré-existant. La croissance, la douleur ou la sensibilité du léiomyome utérin exige l'abandon du médicament et un examen approprié.

### **Endométriose**

Les symptômes et les observations physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose peuvent réapparaître ou empirer sous l'effet de l'utilisation d'œstrogènes.

## **Hématologiques**

### **Thromboembolie veineuse**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'œstrogènes avec ou sans progestatif par les femmes ménopausées est associée à un risque accru de développer une thromboembolie veineuse.

Dans le volet *œstrogènes plus progestatif* de l'essai de la WHI, on a observé, parmi 10 000 femmes recevant un traitement THS combiné au cours d'une période d'un an, 18 autres cas de thromboembolie veineuse, y compris huit autres cas d'embolie pulmonaire.<sup>56</sup>

Dans le volet *œstrogènes seuls* de l'essai de la WHI, on a observé, parmi 10 000 femmes recevant un traitement par œstrogènes seuls au cours d'une période d'un an, sept autres cas de thromboembolie veineuse bien qu'il n'y ait eu aucune différence statistiquement significative du taux d'embolie pulmonaire<sup>51</sup>.

Les facteurs de risque généralement reconnus pour la thromboembolie veineuse comprennent des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un proche direct à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité marquée (indice de masse corporelle >30 kg/m<sup>2</sup>) et un lupus érythémateux systémique. Le risque de la thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Le risque de la thromboembolie veineuse peut être accru temporairement par une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme. Chez les femmes prenant un traitement THS, on doit songer à des mesures prophylactiques pour prévenir la thromboembolie veineuse après une intervention chirurgicale. En outre, les patientes présentant des veines varices doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Le médecin doit rechercher les toutes premières manifestations de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). En présence de ces troubles ou si on les soupçonne, il faut cesser immédiatement le traitement hormonal étant donné les risques d'invalidité à long terme ou de décès.

Il faut, si possible, cesser les œstrogènes au moins quatre semaines avant une intervention majeure qui peut être associée à un risque accru de thromboembolie, ou durant des périodes d'immobilisation prolongée.

### **Hépatiques/biliaires/pancréatiques**

#### **Adénomes hépatiques bénins**

Des adénomes hépatiques bénins ont été associés à l'utilisation de contraceptifs oraux à base d'œstrogènes combinés à un progestatif. Bien qu'elles soient bénignes et rares, ces tumeurs peuvent éclater et causer la mort sous l'effet de l'hémorragie intra-abdominale. Ces lésions n'ont pas encore été signalées en association avec d'autres préparations à base d'œstrogènes ou de progestatifs, mais on doit les prendre en compte en présence de douleur ou de sensibilité abdominale, de masse abdominale ou de choc hypovolémique chez les patientes prenant des œstrogènes.

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

On a signalé un accroissement de deux à quatre fois du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale chez des femmes ménopausées prenant des œstrogènes.

#### **Hémangiomes hépatiques**

Une attention particulière s'impose chez les femmes souffrant d'hémangiomes hépatiques car les œstrogènes peuvent exacerber cet état.

#### **Jaunisse**

On doit procéder soigneusement chez les patientes présentant des antécédents de troubles hépatiques et/ou biliaires. Si une jaunisse cholestatique se constitue durant le traitement, il faut cesser le traitement et mener l'enquête appropriée.

#### **Tests de la fonction hépatique**

Des tests de la fonction hépatique doivent être pratiqués régulièrement chez les sujets qu'on soupçonne de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur les tests endocriniens et de la fonction hépatique, prière de se reporter à la section Surveillance et analyses de laboratoire.

### **Système immunitaire**

#### **Angioœdème**

Les œstrogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angioœdème, plus particulièrement chez les femmes souffrant d'un angioœdème héréditaire.

#### **Lupus érythémateux systémique**

Une attention particulière s'impose chez les femmes souffrant d'un lupus érythémateux systémique.

### **Neurologiques**

#### **Insuffisance cérébro-vasculaire**

Les patientes qui développent des troubles visuels, une migraine classique, une aphasia temporaire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser le médicament.

## **Démence**

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'utilisation d'*œstrogènes combinés à un progestatif* chez les femmes âgées de 65 ans et plus peut accroître le risque de développer une démence probable.

L'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude clinique de la WHI, a été conçue de manière à évaluer si le traitement hormonal substitutif ménopausique (œstrogènes *oraux plus progestatif* ou œstrogènes *oraux seuls*) réduit le risque de démence chez les femmes âgées de 65 ans et plus (fourchette de 65 à 79 ans) et sans démence à l'état basal<sup>43, 44</sup>.

Dans le volet *œstrogènes plus progestatif* de l'étude WHIMS (N= 4 532), des femmes à utérus intact étaient traitées chaque jour par 0,625 mg d'œstrogènes équins conjugués (CEE) plus 2,5 mg de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. Lorsqu'extrapolés à 10 000 femmes traitées au cours d'une période d'un an, les résultats ont montré :

- 23 autres cas de démence probable (45 sur le traitement THS combiné *par rapport à 22* sur un placebo)<sup>43</sup>.

Dans le volet *œstrogènes seuls* de l'étude WHIMS (N=2 947), des femmes précédemment hystérectomisées ont été traitées chaque jour par 0,625 mg de CEE ou un placebo pendant 5,21 années en moyenne. Lorsqu'extrapolés à 10 000 femmes traitées au cours d'une période d'un an, les résultats ont montré :

- 12 autres cas de démence probable (37 sur *œstrogènes seuls par rapport à 25* sur un placebo), bien que cette différence n'ait pas été statistiquement significative<sup>44</sup>.

Lorsque les données tirées du volet *œstrogènes plus progestatif* de l'essai WHIMS et du volet *œstrogènes seuls* de WHIMS ont été combinées, conformément au protocole WHIMS initial, on pouvait observer chez 10 000 femmes au cours d'une période d'un an :

- 18 autres cas de démence probable (41 sur *œstrogènes plus progestatif* ou *œstrogènes seuls par rapport à 23* sur un placebo)<sup>44</sup>.

## **Épilepsie**

Une attention particulière est indiquée chez les femmes épileptiques car les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peuvent exacerber cette maladie.

## **Rénales**

### **Rétention de liquides**

Les œstrogènes peuvent causer une rétention de liquides.

Une attention particulière est donc indiquée dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal ou d'asthme. Si, dans l'un quelconque des états susmentionnés, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, il faut réévaluer les bienfaits et les risques du traitement au cas par cas.

## **Peau**

### **Sensibilisation de contact**

On sait qu'une sensibilisation de contact survient avec des applications topiques. Bien que ceci soit extrêmement rare, les patientes qui développent une sensibilisation de contact à un composant quelconque du timbre doivent être avisées qu'une réaction d'hypersensibilité sévère peut survenir sous l'effet de l'exposition continue à l'agent responsable.

### **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Les œstrogènes aussi bien que les progestatifs peuvent causer du tort au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte.

**Femmes qui allaitent :** Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

**Pédiatrie :** Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être utilisé chez les enfants.

**Gériatrie (>65 ans) :** Aucune étude clinique n'a été effectuée pour évaluer l'effet de Sandoz Estradiol Derm sur les femmes âgées de plus de 65 ans.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Avant l'administration de Sandoz Estradiol Derm, la patiente doit subir un examen physique complet, y compris la détermination de la tension artérielle. Les seins et les organes génitaux doivent être examinés soigneusement et un frottis de Papanicolaou doit être pratiqué. Une biopsie de l'endomètre doit être pratiquée uniquement lorsqu'appropriée. Les tests de référence doivent comprendre une mammographie, des mesures de glycémie sanguine, calcium, triglycérides et cholestérol, et tests de fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit être pratiqué dans un délai de trois à six mois suivant le début du traitement afin d'évaluer la réponse au traitement. Les examens doivent ensuite être pratiqués à intervalles d'au moins un an. Des enquêtes appropriées doivent être planifiées aux intervalles réguliers déterminés par le médecin.

L'importance d'un auto-examen régulier des seins doit être discutée avec la patiente.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu général des réactions indésirables au médicament**

Voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS concernant la provocation éventuelle de néoplasmes malins et d'effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

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

**Troubles sanguins et du système lymphatique :** Tests de coagulation altérés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, INTERACTIONS médicament-analyses de laboratoire).

**Troubles cardiaques :** Palpitations; accroissement de la tension artérielle (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS); thrombose coronarienne.

**Troubles endocriniens :** Niveaux accrus de glycémie; tolérance réduite au glucose.

**Troubles oculaires :** Lésions neuro-oculaires (par ex., thrombose rétinienne, névrite optique); troubles visuels; accentuation de la courbure cornéenne; intolérance aux verres de contact.

**Troubles gastro-intestinaux :** Nausée; vomissement; malaise abdominal (crampes, pression, douleur, ballonnement).

**Troubles généraux et conditions au site d'administration :** Fatigue; changements d'appétit; changements du poids corporel; changement de la libido.

**Troubles hépatobiliaires :** Trouble de la vésicule biliaire; atteinte asymptomatique de la fonction hépatique; jaunisse cholestatique.

**Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :** Une douleur musculo-squelettique, y compris une douleur dans les jambes non liée à la maladie thrombo-embolique (habituellement temporaire, durant trois à six semaines) peut se produire.

**Troubles du système nerveux :** Aggravation des épisodes de migraine; maux de tête; étourdissements; névrite.

**Troubles psychiatriques :** Dépression mentale; nervosité; irritabilité.

**Troubles rénaux et urinaires :** Cystite; dysurie; rétention de sodium; œdème.

**Troubles du système reproductif et troubles mammaires :** Hémorragies utérines secondaires à l'œstrogénothérapie, spotting; changement du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons/pertes vaginales; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; syndrome de type prémenstruel; réactivation de l'endométriose; changements de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales; enflure et sensibilité mammaires.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Chloasme ou mélasme qui peut persister après le retrait du médicament; érythème multiforme; érythème noueux; éruption hémorragique; perte de cheveux du cuir chevelu; hirsutisme et acné.

**Troubles vasculaires :** Cas isolés de thrombophlébite; troubles thrombo-emboliques.

### **Réactions indésirables moins répandues au médicament dans le cadre de l'essai clinique**

La réaction indésirable la plus souvent signalée au timbre d'estradiol-17 $\beta$  dans les essais cliniques chez les patientes traitées pour symptômes post-ménopausiques était la rougeur et l'irritation au site d'application. Cette réaction a incité environ 0,8 % des patientes à cesser le traitement.

### **Réactions indésirables au médicament après la mise sur le marché.**

Les événements indésirables tirés de l'expérience de mise sur le marché comprennent : rapports de troubles gastro-intestinaux, tels que paragueusie, revêtement de la bouche ou de la langue; rapports de troubles généraux et conditions au site d'administration, tels que éruption cutanée au site d'application, prurit au site d'application et inefficacité du médicament; et rapports de troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, tels que érythème, prurit, éruption cutanée, éruption vésiculaire, cicatrices, irritation cutanée, sensation de brûlement sur la peau et réaction cutanée.

Si les symptômes indésirables persistent, on doit songer au retrait du THS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu général**

- Les œstrogènes peuvent diminuer l'efficacité de l'anticoagulant, de l'antidiabétique et des antihypertenseurs.
- Les préparations induisant des enzymes hépatiques (par ex., barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamates, phénylbutazone ou rifampicine) peuvent entraver l'activité d'œstrogènes administrés oralement.

### **Interactions médicament-médicament**

La section ci-après contient des informations sur les interactions médicamenteuses avec des produits contenant de l'estradiol éthinyle (plus particulièrement, les contraceptifs oraux) qui ont été signalées dans la littérature publique. On ne sait pas si ces interactions surviennent avec des produits médicamenteux contenant d'autres types d'œstrogènes. La surveillance thérapeutique est recommandée.

**Tableau 2 : Interactions médicament-médicament éventuelles**

<b>Nom approprié</b>	<b>Effet</b>
Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine)	↑ métabolisme de l'estradiol éthinyle. ↓ concentrations plasmatiques de l'estradiol.
Acétaminophène	↑ ASC et/ou concentrations plasmatiques de l'estradiol éthinyle. ↓ concentrations plasmatiques d'acétaminophène
Acide ascorbique	↑ ASC et/ou concentrations plasmatiques de l'estradiol éthinyle.
Atorvastatine	↑ valeurs ASC pour l'estradiol éthinyle de 20 %
Acide clofibrique	↑ clairance de l'acide clofibrique
Cyclosporine	↑ concentrations plasmatiques de cyclosporine
Morphine	↑ clairance de morphine
Prednisolone	↑ concentrations plasmatiques de prednisolone
Rifampicine*	↑ métabolisme de l'estradiol éthinyle. ↓ concentrations plasmatiques de l'estradiol.
Acide salicylique	↑ clairance de l'acide salicylique
Témazépam	↑ clairance du témazépam
Théophylline	↑ concentrations plasmatiques de théophylline
Troglitazone	↓ concentrations plasmatiques d'estradiol éthinyle de 30 %

\* Les études de pharmacocinétique clinique n'ont démontré aucun effet uniforme des antibiotiques (autres que la rifampicine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

### **Interactions médicament-nourriture**

L'interaction de Sandoz Estradiol Derm avec les aliments n'a pas été étudiée.

### **Interactions médicament-herbes**

Des études ont montré que certaines herbes (p. ex. le millepertuis) qui sont disponibles en vente libre peuvent entraver le métabolisme stéroïdien et donc affecter l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes/progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent être au courant des autres produits en vente libre qui sont utilisés par la patiente de façon concomitante, y compris les produits à base d'herbes et les produits naturels, obtenus des nombreux magasins de produits de médecine douce.

### **Interactions médicament-analyses de laboratoire**

Les résultats de certains tests endocriniens et de la fonction hépatique peuvent être affectés par des produits contenant des œstrogènes :

- Temps de prothrombine accru et temps de thromboplastine partielle; niveaux accrus de fibrinogène et d'activité de fibrinogène; facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X accrus; agrégabilité plaquettaire provoquée par norépinéphrine accrue; antithrombine III réduite.
- Accroissement de la globuline liant la thyroxine (TBG), provoquant un accroissement de l'hormone thyroïdienne totale en circulation (T<sub>4</sub>) comme mesurée sur colonne ou par dosage radio-immunologique; la captation par une résine de T<sub>3</sub> est diminuée, ce qui atteste de la TBG élevée; la concentration de la T<sub>4</sub> libre n'est pas modifiée.

- D'autres protéines de fixation peuvent être élevées dans le sérum, à savoir la globuline liant les corticostéroïdes (CBG), la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), provoquant ainsi un accroissement des corticostéroïdes en circulation et des stéroïdes sexuels, respectivement; les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives ne sont pas modifiées.
- Atteinte de la tolérance au glucose.
- Accroissement de la concentration des triglycérides et phospholipides sériques.
- Les résultats des analyses de laboratoire susvisées ne doivent pas être considérés comme étant fiables à moins que le traitement n'ait été abandonné depuis deux à quatre semaines.
- Le pathologiste doit être informé que la patiente reçoit un traitement THS au moment de la soumission des échantillons pertinents.

### **Interactions médicament-mode de vie**

L'ingestion aiguë d'alcool durant le traitement THS peut hausser les concentrations d'estradiol en circulation.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Facteurs posologiques**

Le traitement par Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17 $\beta$ ) peut être entrepris immédiatement chez les femmes qui ne prennent actuellement pas d'œstrogènes oraux. Chez les femmes qui prennent actuellement des œstrogènes oraux, le traitement par Sandoz Estradiol Derm peut être entrepris dès que réapparaissent les symptômes de la ménopause, après la cessation du traitement oral.

Sandoz Estradiol Derm doit être appliqué deux fois par semaine, à savoir, le timbre doit être changé tous les trois à quatre jours.

L'administration cyclique est recommandée (21 à 25 jours de traitement, suivis de cinq à sept jours sans traitement). Le traitement non cyclique continu peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées ou lorsque les signes et symptômes du déficit œstrogénique deviennent un problème durant l'intervalle sans traitement.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, un progestatif doit être co-administré séquentiellement pendant un minimum de 12 à 14 jours par cycle afin d'éviter la stimulation excessive de l'endomètre et l'hyperplasie ou le cancer de l'endomètre. L'ajout d'une quantité suffisante de progestatif pour provoquer la transformation sécrétoire de l'endomètre durant le traitement de substitution œstrogénique est obligatoire.

La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour le traitement d'entretien pour toutes les indications thérapeutiques.

Le traitement hormonal substitutif (THS) à base d'œstrogènes seuls ou d'œstrogènes combinés à un progestatif doit être continué uniquement aussi longtemps que les bienfaits l'emportent sur les risques pour la personne.

Le traitement par progestatif n'est habituellement pas nécessaire chez les femmes hystérectomisées.

## **Dose recommandée et ajustement posologique**

### **Symptômes de la ménopause**

Le traitement des symptômes de la ménopause commence habituellement par un timbre qui libère 50 mcg d'estradiol-17 $\beta$ /jour, à savoir Sandoz Estradiol Derm 50. La posologie peut ensuite être adaptée aux besoins de la personne.

Un inconfort mammaire, une hémorragie utérine fonctionnelle ou un saignement vaginal abondant, une rétention d'eau, un ballonnement ou des nausées (d'une durée de plus de six semaines) indiquent généralement que la dose d'œstrogènes est trop élevée et doit être abaissée. D'autre part, si la dose choisie n'élimine pas les signes et symptômes du déficit œstrogénique, on peut songer à augmenter la dose.

On doit toujours utiliser, pour le traitement d'entretien, la dose la plus faible qui demeure néanmoins efficace. Il faut réévaluer périodiquement le besoin d'un traitement hormonal substitutif pour les symptômes de la ménopause. On doit tenter, à intervalles de trois à six mois, de diminuer ou retirer le médicament.

### **Prévention de l'ostéporose post-ménopausique**

Pour une prévention optimale de la perte osseuse post-ménopausique chez les femmes pour qui le médicament est indiqué, le traitement doit être entrepris dès que possible après le diagnostic de ménopause. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'estradiol-17 $\beta$  suivant l'état clinique de la patiente, ses concentrations plasmatiques d'estradiol-17 $\beta$  et les résultats d'études de densité minérale osseuse. Les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 $\beta$  doivent idéalement être maintenues à 183 pm/l (50 pg/mL).

La cessation du traitement hormonal substitutif peut rétablir le taux naturel de perte osseuse.

### **Dose manquée**

Les patientes qui oublient de changer leur timbre doivent appliquer un nouveau timbre dès que possible. Le timbre subséquent doit être appliqué conformément au calendrier thérapeutique d'origine.

### **Administration**

#### **Pose du timbre**

Le médecin doit discuter du placement le plus approprié du timbre avec la patiente. Immédiatement après avoir retiré un timbre du sachet et enlevé le revêtement protecteur, le côté adhésif du timbre Sandoz Estradiol Derm doit être placé sur une section propre et sèche de peau intacte. La section choisie ne doit pas être huileuse, endommagée ou irritée, et elle ne doit pas être exposée au soleil. Le site choisi doit en être un où il y a peu de plissement de la peau durant le mouvement, de préférence les fesses, le bas de l'abdomen ou la hanche. Le timbre peut également être appliqué sur le côté ou le bas du dos.

Le timbre doit être placé avec régularité sur la même partie du corps (à savoir les fesses, le bas de l'abdomen, la hanche, le côté ou le bas du dos). L'expérience acquise à ce jour a montré que l'application sur les fesses plutôt que sur d'autres sites produit une moins grande irritation de la peau. Il est donc conseillé d'appliquer le timbre Sandoz Estradiol Derm sur les fesses. On doit éviter la taille car les vêtements serrés peuvent déloger le timbre. Le timbre doit être pressé

fermement en place avec la paume de la main, en s'assurant d'un bon contact, surtout autour des bords. Un timbre qui se détache peut être réappliqué. S'il n'adhère pas, un nouveau timbre peut être appliqué. Il importe, dans un cas comme dans l'autre, de se conformer au calendrier thérapeutique d'origine. Les timbres ne doivent pas être appliqués sur le même site cutané deux fois de suite.

**Le timbre Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être appliqué sur les seins afin d'éviter des effets éventuellement nocifs sur le tissu mammaire.**

### **Co-administration de progestatifs**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm doit être prescrit avec une dose appropriée de progestatif aux femmes dont l'utérus est intact afin de prévenir une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. Le traitement par progestatif n'est pas requis dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes hystérectomisées.

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes de la surdose**

De nombreux rapports d'ingestion, par de jeunes enfants, de fortes doses de produits œstrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet défavorable grave. Le surdosage avec œstrogènes peut provoquer des nausées, un inconfort mammaire, une rétention de liquides, un ballonnement ou un saignement vaginal chez les femmes.

### **Traitement de la surdose**

Étant donné le mode d'administration (transdermique), les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 $\beta$  peuvent être réduites rapidement par l'enlèvement du timbre. Un traitement symptomatique doit être donné.

Contactez votre centre antipoison régional pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament.

## **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm est conçu de manière à mettre transdermiquement chaque jour l'estradiol-17 $\beta$ , une hormone physiologique, dans la circulation générale. Étant donné le mode transdermique d'administration, l'estradiol-17 $\beta$  ne subit pas le métabolisme du premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 $\beta$  qui en résultent sont comparables à celles observées chez les femmes préménopausées dans la phase folliculaire initiale du cycle menstruel. L'estradiol-17 $\beta$  stimule les tissus cibles tels que l'utérus, le sein et le vagin.

## **Pharmacodynamique**

### **Traitement hormonal substitutif**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm assure une administration transdermique contrôlée continue d'estradiol-17 $\beta$  de manière à rétablir les concentrations d'estradiol-17 $\beta$  ainsi que le ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> chez les femmes ménopausées à ceux observés dans la phase folliculaire initiale de la phase pré-ménopause. Le timbre Sandoz Estradiol Derm soulage donc les symptômes du déficit en estradiol-17 $\beta$  chez les femmes ménopausées.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

Des études entreprises chez les femmes ménopausées à l'aide de timbres d'estradiol-17 $\beta$  qui fournissent 50, 75 et 100 mcg d'estradiol-17 $\beta$  exogène par jour, ont montré des concentrations sanguines accrues dans un délai de quatre heures. Ces concentrations étaient linéairement proportionnelles à la taille de la dose et elles maintenaient des concentrations sériques moyennes respectives d'estradiol-17 $\beta$  de 173, 217 et 308 pm/l (47, 59 et 84 pg/ml) au-dessus des valeurs de référence (typiquement 37 pm/l). Au même moment, les accroissements de la concentration sérique d'estrone s'établissaient en moyenne à seulement 111, 81 et 207 pm/l (30, 22 et 56 pg/ml) au-dessus des valeurs de référence, respectivement, se traduisant par un ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> moyen entre 1,6 et 2,7, bien à l'intérieur de la phase pré-ménopause.

### **Distribution**

On a estimé les taux moyens de clairance plasmatique d'estradiol-17 $\beta$  et d'estrone chez les femmes à 735 l/jour par m<sup>2</sup> et 1 213 l/jour par m<sup>2</sup>, respectivement. Par conséquent, sur la base d'études entreprises avec des timbres d'estradiol-17 $\beta$ , pour les femmes dont la superficie corporelle est de 1,4 à 1,9 m<sup>2</sup>, (poids de 48 à 86 kg; taille moyenne de 157 cm), les timbres d'estradiol-17 $\beta$  qui procurent 50, 75 et 100 mcg/jour devraient maintenir une concentration sérique moyenne à l'état d'équilibre comme suit :

<b>Timbre</b>	<b>Dose d'estradiol (mcg par jour)</b>	<b>Accroissement attendu des concentrations sériques d'estradiol (pm/l) au-dessus des valeurs de référence (typiquement 37 pm/l)</b>
Estradiol 50	50	88 à 147
Estradiol 75	75	132 à 228
Estradiol 100	100	176 à 312

L'estradiol-17 $\beta$  administré par la voie transdermique a produit un ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> d'environ 1.

### **Métabolisme**

Le métabolisme et les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 $\beta$  administré par voie transdermique sont similaires à ceux qu'on retrouve chez les femmes préménopausées.

Les concentrations sériques d'estradiol-17  $\beta$  et d'estrone sont revenues aux concentrations pré-application dans un délai de 24 heures suivant le retrait du timbre.

## **Excrétion**

L'estradiol-17 $\beta$  est métabolisé rapidement, principalement dans le foie et l'intestin. Ses métabolites les plus importants sont l'estriol et l'estrone et leurs conjugués (glucuroconjugués, sulfates); ceux-ci sont beaucoup moins actifs que l'estradiol-17 $\beta$ . La plus grande partie des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuroconjugués et de sulfates. Les métabolites œstrogéniques font également l'objet d'une circulation entéro-hépatique. La peau métabolise l'estradiol-17 $\beta$  seulement dans une faible mesure.

L'excrétion urinaire journalière des conjugués d'estradiol-17 $\beta$  est passée de trois à dix fois les valeurs de référence et est retournée à un niveau proche des valeurs de référence dans un délai de deux jours suivant le retrait du timbre. Des études à applications multiples ont donné des résultats similaires, avec l'excrétion urinaire de conjugués d'estradiol-17 $\beta$  retournant aux valeurs de référence dans les trois jours suivant le retrait du timbre.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol-17 $\beta$  permet une cessation rapide du traitement œstrogénique. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol-17 $\beta$  est d'environ une heure.

## **Populations et conditions particulières**

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Aucune étude clinique n'a été effectuée pour évaluer l'effet de Sandoz Estradiol Derm sur les femmes âgées de plus de 65 ans.

### **Pédiatrie**

Sandoz Estradiol Derm ne doit pas être utilisé chez les enfants.

### **Sexe**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm doit être utilisé uniquement par les femmes.

### **Pharmacologie œstrogénique**

L'œstradiol-17 $\beta$  est la principale hormone œstrogénique sécrétée par l'ovaire humain. Parmi ses nombreux effets, l'œstradiol-17 $\beta$  est en grande partie responsable du développement et du maintien du système reproductif féminin et des caractéristiques sexuelles secondaires. Il favorise la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. L'œstradiol-17 $\beta$  contribue au façonnage du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures uro-génitales, aux changements des épiphyses des os longs qui permettent la poussée de la croissance à la puberté et sa cessation, à la croissance des poils axillaires et pubiens, et à la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. L'œstradiol-17 $\beta$  module également la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Après la ménopause, lorsque les ovaires ont cessé de fonctionner, seules de petites quantités d'œstradiol-17 $\beta$  sont encore produites, à savoir, de l'aromatisation de l'androstènedione en estrone et, dans une mesure moindre, de la testostérone en œstradiol-17 $\beta$ . L'estrone est transformée en œstradiol-17 $\beta$  par l'enzyme 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase. Les deux enzymes prévalent dans les tissus adipeux, hépatiques et musculaires.

Chez les femmes préménopausées, le ratio de l'œstradiol-17 $\beta$  (E2) à l'estrone (E1) (à savoir le ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub>) dans le plasma se situe dans la fourchette de 0,5 à 2, suivant la phase du cycle menstruel. Le ratio E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> pour les femmes post-ménopausées non traitées est inférieur à 0,5.

La perte de production ovarienne d'œstradiol-17 $\beta$  après la ménopause peut entraîner ce qui suit : instabilité de la thermorégulation causant des bouffées de chaleur associées à des troubles du sommeil et à une transpiration excessive; perte accélérée de la matrice et des minéraux osseux; modifications du métabolisme lipidien; atrophie uro-génitale causant une dyspareunie et une incontinence urinaire.

Durant le traitement à long terme, il faut protéger les femmes avec utérus intact contre l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.

Les données publiées suggèrent que 12 à 14 jours de traitement séquentiel de progestatif durant le traitement œstrogénique de remplacement réduit le développement de l'hyperplasie de l'endomètre, et par le fait même le saignement irrégulier et le cancer de l'endomètre, par rapport au traitement œstrogénique seul.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les timbres à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger contre le gel.

Chaque timbre est scellé individuellement dans un sachet distinct. Ne pas conserver hors du sachet. Appliquer immédiatement dès le retrait du sachet protecteur.

Garder les timbres Sandoz Estradiol Derm hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant usage aussi bien qu'après le retrait des timbres usagés.

## Consignes spéciales de maniement

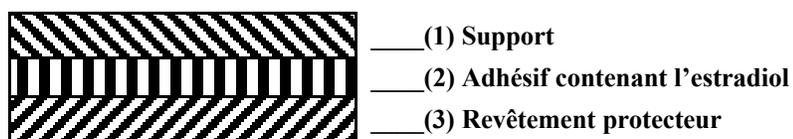
Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION- Section Application du timbre.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Le timbre Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17 $\beta$ ) est un système thérapeutique transdermique mince, ovale, transparent, à couches multiples, à savoir un timbre adhésif, contenant de l'estradiol-17 $\beta$ , qui est conçu pour application sur une section de peau intacte.

Le timbre Sandoz Estradiol Derm se compose de trois couches. Procédant depuis la surface visible vers la surface fixée à la peau, ces couches sont :

- Une pellicule de support transparente et flexible, faite de polyéthylène téréphthalate.
- Une préparation adhésive contenant de l'estradiol-17 $\beta$ , des copolymères acryliques et un concentré de tocophérol.
- Un revêtement protecteur transparent, fait de polyester, qui est fixé à la surface adhésive et doit être enlevé avant de pouvoir utiliser le timbre.



Le composant actif du timbre est l'estradiol-17 $\beta$ . La matrice procure une source d'administration continue du médicament pendant une période allant jusqu'à quatre jours.

Le timbre Sandoz Estradiol Derm est offert en trois doses; dans chacune d'elles, la composition est identique sur toute la surface.

## Présentation

**Sandoz Estradiol Derm 50 mcg** : Chaque système thérapeutique transdermique mince, ovale, à couches multiples, transparent de 20 cm<sup>2</sup> contient : 4,1 mg d'hémihydrate d'estradiol équivalent à 4 mg d'estradiol-17 $\beta$  pour une administration continue de 50 mcg/jour. Ingrédients non médicinaux : copolymère acrylique et d- $\alpha$ -tocophérol.

Offert en emballages de huit timbres pour la patiente.

**Sandoz Estradiol Derm 75 mcg** : Chaque système thérapeutique transdermique mince, ovale, à couches multiples, transparent de 30 cm<sup>2</sup> contient : 6,2 mg d'hémihydrate d'estradiol équivalent à 6 mg d'estradiol-17β pour une administration continue de 75 mcg/jour. Ingrédients non médicinaux : copolymère acrylique et d-α-tocophérol.

Offert en emballages de huit timbres pour la patiente.

**Sandoz Estradiol Derm 100 mcg** : Chaque système thérapeutique transdermique mince, ovale, à couches multiples, transparent de 40 cm<sup>2</sup> contient : 8,3 mg d'hémihydrate d'estradiol équivalent à 8 mg d'estradiol-17β pour une administration continue de 75 mcg/jour. Ingrédients non médicinaux : copolymère acrylique et d-α-tocophérol.

Offert en emballages de huit timbres pour la patiente.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

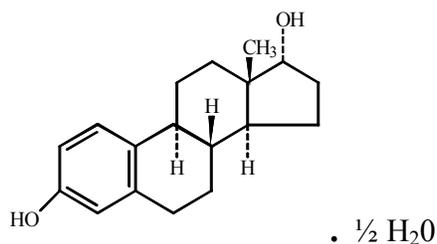
#### Substance médicamenteuse

Nom approprié : Hémihydrate d'estradiol

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

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>, ½ H<sub>2</sub>O

Formule structurelle :



Poids moléculaire : 281,4

Description : Poudre cristalline blanche

### ESSAIS CLINIQUES

#### Études de biodisponibilité comparée pivot

Les données suivantes (corrigées pour concentrations endogènes) sont tirées de l'étude de biodisponibilité comparée, comparant les systèmes transdermiques d'estradiol Sandoz Estradiol Derm (0,1 mg d'estradiol/jour) et Vivelle<sup>MC</sup> 100▲ (0,1 mg d'estradiol/jour) chez des femmes ménopausées et oophorectomisées en santé :

**Tableau 1 : Tableau des paramètres pharmacocinétiques - corrigés pour concentration de référence**

Estradiol-17 $\beta$ (0,1 mg/jour) Depuis des données mesurées			
Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV) (N=61)			
Paramètre	Sandoz Estradiol Derm 0,1 mg/jour	VivelleMC 0,1 mg/jour	Ratio de moyennes géométriques (%) (IC)
ASC <sub>0 à 96</sub> (pg·h/ml)	8 447,70 9 661,8 (53,6 %)	6 655,55 7 507,1 (49,8 %)	115,3 (107,5 à 123,7 %)
ASC <sub>0 à 108</sub> (pg·h/ml)	8 697,78 9 967,4 (54,0 %)	6 864,60 7 733,9 (49,4 %)	115,0 (107,1 à 123,4 %)
C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	155 071 176,94 (55,4 %)	124 589 141,14 (54,4 %)	122,9
T <sub>MAX</sub> (h)*	23 057 (56,9 %)	21 089 (53,1 %)	--
CSS <sub>moy.</sub> (pg/ml)*	100,64 (53,6 %)	78,20 (49,8 %)	–

\* Moyennes arithmétiques présentées.

▲ Bien que le timbre Vivelle<sup>MC</sup> ne soit actuellement pas vendu au Canada, le timbre Sandoz Estradiol Derm a été approuvé sur la base d'études cliniques effectuées avec le timbre Vivelle<sup>MC</sup>.

Aucune autre donnée d'essais cliniques n'est disponible.

### Prévention de l'ostéoporose

L'efficacité et l'innocuité du système transdermique d'estradiol-17 $\beta$  dans la prévention de l'ostéoporose après la ménopause ont été étudiées dans le cadre d'une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, à groupes parallèles de deux ans. Au total, 261 femmes chirurgicalement ou naturellement ménopausées (dans les 5 ans de la ménopause), hystérectomisées (161) et non hystérectomisées (100), sans aucun signe d'ostéoporose (densité minérale osseuse du rachis lombaire de moins de deux écarts types de la masse osseuse maximale moyenne, à savoir  $\geq 0,827$  g/cm<sup>2</sup>) ont été inscrites à cette étude; 194 patientes étaient affectées au hasard à l'une des quatre doses d'estradiol-17 $\beta$  (100, 50, 37,5 ou 25 mcg/jour) et 67 patientes au placebo. Les systèmes à l'étude ont été appliqués aux fesses ou à l'abdomen deux fois par semaine pendant deux ans. Les femmes non hystérectomisées ont reçu de l'acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/jour) tout au long de l'étude.

La population d'étude se composait de femmes naturellement (82 %) ou chirurgicalement (18 %) ménopausées, hystérectomisées (61 %) ou non hystérectomisées (39 %) dont l'âge moyen s'établissait à 52,0 ans (fourchette de 27 à 62 ans; la durée moyenne de la ménopause était de 31,7 mois (fourchette de 2 à 72 mois). Deux cent trente-neuf (92%) des sujets randomisés (178 recevant le médicament actif, 61 le placebo) ont contribué des données à l'analyse du changement en pourcentage, depuis les valeurs de référence, de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire AP, la principale variable d'efficacité. On a pu observer un accroissement de la DMO du rachis lombaire AP au sein de tous les groupes recevant une dose d'estradiol-17 $\beta$ ; par

opposition, une baisse de la DMO du rachis lombaire AP a été observée chez les patientes recevant un placebo. Toutes les doses d'estradiol-17 $\beta$  étaient significativement supérieures au placebo ( $p < 0,05$ ) à tous les intervalles de mesure à l'exception de la dose 50 mcg/jour d'estradiol-17 $\beta$  à six mois, ce qui implique une préservation osseuse pour tous les groupes de traitement, par rapport à une perte osseuse pour le placebo.

L'analyse du changement en pourcentage, depuis les valeurs de référence, de la DMO du cou fémoral a également montré des résultats similaires; toutes les doses d'estradiol-17 $\beta$  étaient significativement supérieures au placebo ( $p < 0,05$ ) à 24 mois.

L'ostéocalcine sérique (un marqueur de la formation osseuse) et l'excrétion urinaire des N-télopeptides réticulés de collagène type 1 (marqueur de la résorption osseuse) ont généralement baissé au sein des groupes traités activement, ce qui suggère une diminution du remplacement osseux. Les différences n'étaient, toutefois, pas statistiquement significatives.

Aucune autre donnée d'essais cliniques n'est disponible.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Voir Action et pharmacologie clinique (partie I)

## **TOXICOLOGIE**

### **Données d'innocuité précliniques**

Le profil de toxicité de l'estradiol a été bien établi dans la littérature. L'administration continue à long terme d'œstrogènes naturels et synthétiques chez certaines espèces animales accroît la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*, Elsevier 1989;7:79-86.
2. Armstrong BK. Estrogen therapy after menopause- boon or bane? *Med J Aust* 1988 Aug;148:213-4.
3. Beral V, Million W, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet* 2007;69(9574):1703-10.
4. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321(5):293-7.
5. Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
6. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986;314(25):1615-20.
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
8. Clisham P et al. Bleeding patterns and endometrial histology (EH) with long-term transdermal estrogen therapy (TE). *Fertil and Steril* 1988;Suppl.:24f.
9. Colditz GA, Stampfer MJ, Willerr WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264(20):2648-53.
10. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.
11. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Result from epidemiological studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
12. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
13. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin therapy: Effects of serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;116:950-5.

14. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
15. Daly E, Vessey MP, Painter R. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027-30.
16. Davis GF and Winter L. Cumulative irritation study of placebo transdermal estrogen patches. *Curr Ther Res* 1987;42:721-19.
17. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
18. Editorial transdermal estrogen. *Med Lett Drugs Ther* 1985;27(699):119-20.
19. <sup>Pr</sup>Estradot Prescribing Information, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Dorval (Québec), H9S 1A9, revision date. June 10, 2004
20. Gamrell RD. Update on hormone replacement therapy. *Am Fam Phys* 1992;46:87-96S.
21. Gambrell RD. Evidence supports estrogen-progestogen replacement therapy. *Postgrad Med* 1985;78(1):35-38.
22. Gambrell RD. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 1984;77(12):1509-15.
23. 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.
24. Grodstein F, Stempfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348:983-7.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
26. Hunt K, Cvessey M, McPhersen K. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Obstet Gynaecol* 1987;94:620-635.
27. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.

28. Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg GL, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, et al. Non-contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984;252:63-7.
29. La Vecchia C, Decarli A, Parazzini F, Gentile A, Liberati C, Franceschi S. Non-contraceptive oestrogens and the risks of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986;38:853-8.
30. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the national institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(19):1397-405.
31. Laufer LR, Defazio JL, Lu JK, Meldrum DR, Eggena P, Sambhi MP, et al. Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(5):533-40.
32. Nassén T, Persson I, Adami HO, Berström R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. *Ann Int Med* 1990;113(2):95-103.
33. Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI. Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1085-91.
34. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestogen in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315(15):930-4.
35. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson B, Arthur M, Mack TM. Menopausal oestrogen therapy and hip fractures. *Ann Int Med* 1981;95(1):28-31.
36. Palmer JR, Rosenberg GL, Clarke EA, Miller DR, Shapiro S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: Result from the Toronto cancer study. *Am J Epidemiol* 1991;134:1386-95.
37. Pérez Gutthann S, Garcia Rodrigues LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997;314:796-800.
38. Place VA, Powers M, Darley PE, Schenkel L, Good WR. A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1092-9.
39. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 $\beta$ -estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1099-106.
40. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP, Peyron R. Preventive effects of

transdermal administration of 17 $\beta$ -estradiol on postmenopausal bone loss: A 2-year prospective study. *Gynecol Endocrinol* 1989;3:259-67.

41. Selby PL, Peacock M. Dose-dependent response of symptoms, pituitary, and bone to transdermal oestrogen in postmenopausal women. *Br Med J* 1986;293:1337-9.
42. Selby PL and Peacock M. The effect of transdermal oestrogen on bone, calcium-regulating hormones and liver in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1986;25(5):543-7.
43. Shumaker SA, Legault, C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
44. Shumaker SA, Legault, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
45. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:286-94.
46. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
47. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265(15):1985-90.
48. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):627-32.
49. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal *versus* oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336:265-9.
50. Sureau C, Ribot C, Limouzin-Lamothe MA, Jamin C. Objectif, qualité de vie! Les estrogènes: Une approche globale du traitement de la ménopause. *Sem Hop Paris* 1989;65(36-37):2225-32.
51. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.

52. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects on estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1828-31.
53. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone-replacement therapy. *Lancet* 1996;348:972.
54. Whitehead MI, Padwick ML, Endacott J, Pryse-Davies J. Endometrial response to transdermal estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1079-84.
55. Winter MI and Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;56:1313-22.
56. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

## PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATRICES

### SANDOZ ESTRADIOL DERM 50, 75 et 100 Hémihydrate d'estradiol (estradiol-17β)

Ce feuillet constitue la troisième partie d'une « Monographie du produit » en trois parties publiée lors de l'approbation de la mise sur le marché du timbre Sandoz Estradiol Derm au Canada, et il est conçu spécifiquement pour les consommatrices. Ce feuillet est un résumé et il ne vous dira pas tout au sujet du timbre Sandoz Estradiol Derm. Contactez votre médecin ou pharmacien pour toute question au sujet du médicament.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Ce à quoi sert le médicament :

Le timbre Sandoz Estradiol Derm est approuvé pour usage dans les cas suivants :

- Le soulagement de la ménopause et des symptômes postménopausiques
- Pour prévenir l'ostéoporose  
Certaines femmes sont plus susceptibles de développer l'ostéoporose après la ménopause que d'autres. Vous devriez discuter des facteurs de risque pour l'ostéoporose avec votre médecin.

Si on vous a prescrit le timbre Sandoz Estradiol Derm uniquement pour prévenir l'ostéoporose, vous devriez discuter d'autres traitements avec votre médecin.

Vous devriez également discuter, avec votre médecin ou pharmacien, d'une alimentation adéquate, de la prise de calcium et de vitamine D, de cesser de fumer et de faire des exercices physiques réguliers de mise en charge.

- Usages des progestatifs  
Si vous n'avez pas eu d'hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), des œstrogènes doivent être prescrits avec un médicament à base de progestatif.

Le timbre Sandoz Estradiol Derm doit être utilisé uniquement sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier au moins une fois par an afin d'identifier les effets secondaires associés à son utilisation. Votre première visite de suivi doit se faire dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Votre visite peut comprendre une vérification de tension artérielle, un examen des seins, un frottis de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez avoir un mammogramme avant de commencer le traitement et à intervalles réguliers, comme votre médecin vous le recommande. Votre médecin peut recommander certaines analyses sanguines.

Vous devriez discuter en détail des risques et bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin. Vous devriez discuter régulièrement avec votre médecin de la nécessité ou non de maintenir le traitement THS.

#### Action :

Le timbre Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17β) est un type de traitement connu sous le nom de traitement hormonal substitutif (THS). Le produit Sandoz Estradiol Derm est un timbre qui contient l'hormone œstrogénique estradiol. L'estradiol est un œstrogène produit par vos ovaires avant la ménopause (la fin des menstruations régulières).

Lorsqu'il est appliqué sur la peau, le timbre Sandoz Estradiol Derm libère continuellement de petites quantités contrôlées d'estradiol qui passent à travers votre peau et dans votre flux sanguin.

Votre corps produit normalement des œstrogènes et des progestatifs (hormones féminines) principalement dans les ovaires. Entre 45 et 55 ans, les ovaires cessent progressivement de produire des œstrogènes. Il s'ensuit une diminution des niveaux œstrogéniques organiques et une ménopause naturelle (fin des menstruations mensuelles). En cas d'ablation chirurgicale des deux ovaires avant la ménopause naturelle, la baisse soudaine des niveaux œstrogéniques provoque une ménopause **chirurgicale**.

La ménopause n'est pas une maladie mais un événement naturel de la vie, et les femmes font l'expérience de la ménopause et de ses symptômes de façon différente. Ce ne sont pas toutes les femmes qui souffrent des symptômes manifestes du déficit œstrogénique. Lorsque les niveaux œstrogéniques commencent à baisser, certaines femmes développent des symptômes très inconfortables tels que sensations de chaleur dans le visage, le cou et la poitrine, ou des périodes intenses soudaines de chaleur et de transpiration (**bouffées de chaleur** ou **rougeurs du visage**). L'utilisation de médicaments à base d'œstrogènes peut aider l'organisme à s'ajuster à des niveaux œstrogéniques plus bas et réduire ces symptômes.

L'ostéoporose consiste en un amincissement des os qui les rend plus faibles et plus susceptibles de se casser. Chez une personne ostéoporotique, ce sont les os du rachis, des poignets et des hanches qui se brisent le plus souvent. Les os des hommes aussi bien que des femmes commencent à amincir après l'âge de 40 ans environ, mais la perte osseuse des femmes est plus rapide après la ménopause. L'utilisation d'œstrogènes après la ménopause ralentit l'amincissement osseux et peut prévenir les fractures osseuses.

#### Cas où on ne doit pas les employer :

Vous ne devez pas utiliser le timbre Sandoz Estradiol Derm (estradiol-17β) si vous :

- souffrez d'une maladie hépatique active;
- avez des antécédents personnels de cancer du sein ou cancer de l'endomètre (cancer utérin) ou tout autre cancer qui est sensible aux œstrogènes, ou êtes actuellement atteinte d'un tel cancer;
- avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (surcroissance du revêtement de l'utérus);
- avez fait l'expérience d'un saignement génital non diagnostiqué ou inattendu;
- avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie du pigment sanguin);
- êtes enceinte ou soupçonnez être enceinte (étant donné que la grossesse est possible au début de la ménopause pendant que vous avez encore des menstruations spontanées, vous devez discuter avec votre médecin à ce stade de l'utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale; Si vous prenez des

**AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**

**Avertissements et précautions sérieux**

L'essai de la Women's Health Initiative (WHI) est une vaste étude clinique qui a évalué les bienfaits et les risques du traitement oral combiné *d'œstrogènes et de progestatif* et du traitement oral *d'œstrogènes seuls* par rapport à un placebo (pilule sans ingrédients actifs) chez des femmes ménopausées.

L'essai de la WHI a indiqué un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolies pulmonaires (caillots sanguins dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées qui prennent un traitement oral combiné *d'œstrogènes et de progestatif*.

L'essai de la WHI a indiqué un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées sans hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) préalable qui suivent un traitement oral à base *d'œstrogènes seuls*.

Vous devez donc prendre attentivement en compte les points suivants :

- Il existe un risque accru de développer un cancer du sein invasif, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et des caillots sanguins dans les poumons aussi bien que les grosses veines en suivant un traitement *d'œstrogènes et de progestatif*.
- Il existe un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines sous l'effet du traitement *d'œstrogènes seuls*.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, ne doivent pas être utilisés pour la prévention des maladies cardiaques ou accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être utilisés à **la dose efficace la plus faible** et pendant **la période la plus brève possible**. Un suivi médical régulier est recommandé.

**Cancer du sein**

Les résultats de l'essai de la WHI ont indiqué un risque accru de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées prenant un traitement combiné *d'œstrogènes et de progestatif* par rapport aux femmes prenant un placebo.

Les résultats de l'essai de la WHI n'ont révélé aucune différence dans le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées et hystérectomisées prenant des *œstrogènes seuls* par rapport aux femmes prenant un placebo.

Les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogènes.

En outre, les femmes présentant des antécédents familiaux de cancer du sein ou les femmes présentant des antécédents de masses dans les seins, biopsies mammaires ou mammogrammes (radiographie des seins) anormaux doivent consulter leur médecin avant de commencer un traitement hormonal substitutif (THS).

œstrogènes durant la grossesse, il existe un faible risque que votre enfant à naître ait des malformations congénitales.)

- allaitez;
- avez des antécédents de maladie coronarienne (y compris une crise cardiaque) ou d'accident vasculaire cérébral;
- faites l'expérience de migraines;
- avez des antécédents de caillots sanguins ou en avez actuellement;
- souffrez d'une thrombophlébite (inflammation des veines) active.
- avez subi une perte partielle ou totale de la vue en raison d'une maladie vasculaire de l'œil;
- avez éprouvé une réaction allergique ou inhabituelle au timbre Sandoz Estradiol Derm ou à l'un quelconque de ses composants. (Voir **Ce qu'est l'ingrédient médicinal** : et **Ce que sont les ingrédients non médicinaux** :)

**Ce qu'est l'ingrédient médicinal :**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm contient l'hormone œstrogénique estradiol.

**Ce que sont les ingrédients non médicinaux :**

Les autres substances sont des copolymères acryliques et du tocophérol contenus sur une pellicule de polyéthylène téréphtalate.

**Formes pharmaceutiques disponibles :**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm est offert en trois doses :

Sandoz Estradiol Derm 50 pour administration continue de 50 mcg d'estradiol par jour.

Sandoz Estradiol Derm 75 pour administration continue de 75 mcg d'estradiol par jour.

Sandoz Estradiol Derm 100 pour administration continue de 100 mcg d'estradiol par jour.

La dose de Sandoz Estradiol Derm sera calculée sur le motif de son utilisation, déterminé par votre médecin. (Veuillez consulter la section intitulée **MODE D'UTILISATION du timbre Sandoz Estradiol Derm**).

Les femmes doivent passer un mammogramme (radiographie des seins) avant de commencer le THS et à intervalles réguliers durant le traitement, conformément aux recommandations de leur médecin.

L'examen régulier des seins par un médecin et l'auto-examen régulier des seins sont recommandés pour toutes les femmes. Vous devez passer en revue la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

#### **Surcroissance du revêtement de l'utérus et cancer de l'utérus**

L'utilisation du traitement à base d'*œstrogènes seuls* par les femmes ménopausées qui ont encore un utérus accroît le risque de développer une hyperplasie de l'endomètre (surcroissance du revêtement de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer du revêtement de l'utérus).

Si vous avez encore votre utérus, vous devez prendre un médicament à base de progestatif (un autre médicament hormonal) régulièrement pendant un certain nombre de jours de chaque mois afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter du traitement progestatif et des facteurs de risque pour l'hyperplasie et le cancer 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, vous n'êtes exposée à aucun risque de développer une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. Le traitement par progestatif n'est donc généralement pas nécessaire chez les femmes qui ont subi une hystérectomie.

#### **Cancer ovarien**

Dans certaines études, l'utilisation des traitements *œstrogènes seuls* et *œstrogènes combinés à un progestatif* pendant cinq ans ou plus a été associée à un risque accru de cancer ovarien.

#### **Maladies cardiaques et accident vasculaire cérébral**

Les résultats de l'essai de la WHI ont révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées suivant un traitement combiné d'*œstrogènes et de progestatif* par rapport aux femmes prenant un placebo.

Les résultats de l'essai de la WHI ont révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral, mais aucune différence dans le risque de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées et précédemment hystérectomisées qui prennent des *œstrogènes seuls* par rapport aux femmes prenant un placebo.

#### **Coagulation sanguine anormale**

Les résultats de l'essai de la WHI ont révélé un risque accru de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines des femmes ménopausées qui suivent un traitement combiné d'*œstrogènes et de progestatif* par rapport aux femmes qui prennent un placebo.

Les résultats de l'essai de la WHI ont révélé un risque accru de caillots sanguins dans les grosses veines, mais aucune différence dans les poumons de femmes ménopausées et précédemment hystérectomisées qui prennent des *œstrogènes seuls* par rapport aux femmes qui prennent un placebo.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, si vous ou un membre de votre famille avez eu des caillots sanguins, si vous fumez ou si vous souffrez d'une obésité marquée. Le risque de caillots sanguins est également augmenté temporairement si vous êtes immobilisée pendant de longues périodes et suite à une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter des facteurs de risque pour les caillots sanguins avec votre médecin car les caillots sanguins peuvent menacer la vie ou provoquer une invalidité grave.

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

Des rapports ont indiqué que l'utilisation d'*œstrogènes* par les femmes ménopausées augmente le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

#### **Démence**

L'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) était une sous-étude de l'essai de la WHI et elle a révélé un risque accru de démence (perte de mémoire et de fonction intellectuelle) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus qui suivent un traitement oral combiné d'*œstrogènes et de progestatif* par rapport aux femmes qui prennent un placebo.

L'étude WHIMS n'a révélé aucune différence dans le risque de démence chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus et précédemment hystérectomisées qui prennent un traitement oral d'*œstrogènes seuls* par rapport aux femmes qui prennent un placebo.

#### **AVANT d'utiliser le timbre Sandoz Estradiol Derm, consultez votre médecin ou pharmacien si vous :**

- présentez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à un médicament quelconque ou autre substance;
- présentez des antécédents personnels de maladie mammaire (y compris des masses mammaires) et/ou de biopsies mammaires, ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- avez fait l'expérience d'un saignement vaginal inhabituel ou non diagnostiqué;
- avez des antécédents de migraine;
- avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale ou avez besoin d'un long repos au lit;
- avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie du pigment sanguin);
- êtes ou pouvez être enceinte;
- allaitez;
- avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- avez des antécédents de fibromyomes utérins ou d'endométriase;
- fumez;
- avez des antécédents de maladie rénale, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- avez des antécédents de maladie hépatique ou de tumeurs hépatiques, jaunisse (jaunissement des yeux et/ou de la peau) ou démangeaisons liées à l'utilisation d'*œstrogènes* ou durant la grossesse;
- avez des antécédents de maladie osseuse (cela comprend certains troubles métaboliques ou cancers qui peuvent influencer sur les concentrations sanguines de calcium et de phosphore);

- avez des antécédents d'hypertension;
- avez reçu un diagnostic de diabète;
- avez des antécédents de cholestérol ou triglycérides élevés;
- avez des antécédents de dépression;
- vous êtes fait dire que vous souffrez d'un trouble connu sous le nom d'angioedème héréditaire ou si vous avez eu des épisodes d'enflure rapide des mains, pieds, visage, lèvres, yeux, langue, gorge (blocage des voies respiratoires) ou tractus digestif;
- avez reçu un diagnostic de lupus;
- avez reçu un diagnostic de perte auditive en raison d'une otosclérose;

**N'oubliez pas que votre médecin a prescrit ce médicament uniquement pour vous. Ne le donnez jamais à qui que ce soit d'autre.**

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent entraver l'action du timbre Sandoz Estradiol Derm et le timbre Sandoz Estradiol Derm peut entraver l'action d'autres médicaments.

Dites à votre médecin ou pharmacien si vous prenez quelque autre médicament, dont des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes. Ceci comprend plus particulièrement les agents suivants : médicaments contre l'anxiété (par ex., barbituriques, méprobamate), anti-épileptiques (par ex., phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine), un anti-inflammatoire connu sous le nom de phénylbutazone, antibiotiques et autres anti-infectieux (par ex., rifampicine, rifabutine, vévirapine, éfavirenz), et médicaments à base d'herbes (p. ex. millepertuis).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

#### MODE D'UTILISATION du timbre Sandoz Estradiol Derm

Votre médecin vous expliquera quand commencer à utiliser le timbre Sandoz Estradiol Derm. Les timbres Sandoz Estradiol Derm s'appliquent deux fois par semaine les mêmes jours de chaque semaine. Chaque timbre doit être porté de façon continue pendant trois à quatre jours. La dose de Sandoz Estradiol Derm sera calculée sur le motif de son utilisation, déterminé par votre médecin. Votre médecin peut ajuster la dose suivant votre réponse au traitement.

Les œstrogènes sont habituellement pris de manière cyclique (bien que les instructions de votre médecin puissent différer en raison de votre situation personnelle). Ceci signifie que vous devez prendre les œstrogènes les 21 ou 25 premiers jours du cycle, et ensuite vous abstenir d'en prendre pendant cinq à sept jours. Votre cycle suivant commence à l'application du timbre suivant.

Chaque boîte contient huit timbres Sandoz Estradiol Derm. Si votre traitement prévoit moins de 28 jours d'œstrogènes (traitement cyclique), il vous restera un ou deux timbres qui peuvent être utilisés le mois suivant.

Il est important que vous preniez votre médication comme votre médecin vous l'a prescrite. N'abandonnez pas ou ne modifiez pas votre traitement avant d'avoir d'abord consulté votre médecin. Vous

devriez discuter régulièrement avec votre médecin de la période pendant laquelle vous devrez suivre le traitement œstrogénique.

### Mode et site d'application du timbre Sandoz Estradiol Derm

Il vous est recommandé de changer le site d'application chaque fois que le timbre est appliqué. Cependant, chaque fois que vous appliquez un timbre, vous devez toujours l'appliquer à la même partie de votre corps (à savoir, si le timbre est appliqué sur les fesses, déplacez le timbre de droite à gauche, deux fois par semaine ou plus en présence de rougeur sous le timbre).

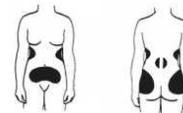
### Préparation de la peau

Pour que le timbre adhère, la peau doit être propre, sèche et exempte de crèmes, lotions ou huiles. Vous pouvez, si vous le désirez, utiliser une lotion pour le corps après application appropriée du timbre sur la peau. La peau ne doit pas être irritée ni fendillée, car ceci pourrait modifier la quantité d'hormone que vous obtenez. Le contact avec l'eau (bain, piscine ou douche) n'affectera pas le timbre, bien que la vapeur ou l'eau très chaude puisse le détacher, et vous devez donc l'éviter (voir **Conseils utiles**).

### Site d'application du timbre Sandoz Estradiol Derm

La fesse est le site préféré d'application du timbre. Les autres sites d'application adéquats sont les flancs, la hanche, le bas du dos ou le bas de l'abdomen. Changez le site d'application chaque fois que vous mettez un timbre. Vous pouvez utiliser le même site plus d'une fois mais **pas deux fois de suite**.

Figure n° 1



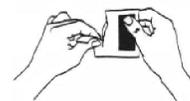
Évitez les parties de la peau où les vêtements peuvent déloger le timbre ou les parties où la peau est très poilue ou plissée. Évitez également les sites où le timbre est susceptible d'être exposé au soleil car cette exposition peut affecter le mode de fonctionnement du timbre.

**N'appliquez pas le timbre Sandoz Estradiol Derm sur votre sein, ce qui pourrait provoquer des effets indésirables et un inconfort.**

### Ouverture du sachet

Chaque timbre Sandoz Estradiol Derm est scellé individuellement dans un sachet protecteur. Ouvrez ce sachet en déchirant à l'encoche et retirez le timbre. N'utilisez pas de ciseaux car vous pourriez accidentellement couper et détruire le timbre

Figure n° 2



### Retrait du revêtement

Un côté du timbre comporte l'adhésif qui se fixe à votre peau. L'adhésif est recouvert d'un revêtement protecteur qui doit être enlevé.

Pour séparer le timbre du revêtement, tenez le timbre avec le revêtement protecteur dirigé vers vous. Détachez un côté du

revêtement protecteur et jetez-le. Évitez, si possible, de toucher au côté collant du timbre avec vos doigts.

Figure n° 3



En utilisant l'autre moitié du revêtement comme poignée, appliquez le côté collant du timbre sur une section sèche de peau intacte sur le tronc du corps. Pressez le côté collant sur la peau et lissez.

Repliez le côté restant du bord du revêtement protecteur et tirez-le sur la peau. Évitez de toucher à l'adhésif.

Figure n° 4



N'ayez aucune crainte si le timbre se bombe légèrement parce que vous pouvez l'aplatir une fois le revêtement enlevé. Appliquez le timbre promptement après avoir ouvert le sachet et enlevé le revêtement protecteur.

#### Application du timbre Sandoz Estradiol Derm

Appliquez le côté adhésif sur le site que vous avez choisi. Pressez-le fermement en place avec la paume de votre main pendant environ 10 secondes, passez ensuite votre doigt autour du bord en vous assurant d'un bon contact avec la peau.

#### Quand et comment retirer le timbre

Changez le timbre Sandoz Estradiol Derm deux fois par semaine. Changez-le toujours les mêmes deux jours de la semaine.

Après avoir retiré le timbre, repliez-le en deux avec les côtés adhésifs dirigés vers l'intérieur. Jetez-le en toute sécurité, hors de la portée des enfants ou des animaux domestiques.

Il vous suffit de frotter légèrement pour faire disparaître tout adhésif restant sur votre peau. Appliquez un nouveau timbre Sandoz Estradiol Derm sur une partie différente de peau propre et sèche.

#### Conseils utiles

##### Que faire si le timbre se détache

Si un timbre se détache dans une douche ou un bain très chaud, secouez le timbre pour enlever l'eau. Séchez soigneusement votre peau et réappliquez le timbre (sur une nouvelle section de peau) et continuez votre programme régulier. S'il n'adhère toujours pas, appliquez alors un nouveau timbre et continuez votre programme régulier.

Si vous aimez les bains chauds, les saunas ou les bains tourbillon et que vous constatez que le timbre se détache, vous pouvez songer à retirer temporairement le timbre pendant que vous êtes dans l'eau. Si vous retirez temporairement le timbre, placez le côté adhésif du timbre sur le revêtement protecteur qui a été enlevé lorsque vous avez appliqué initialement le timbre. Vous pouvez utiliser du papier ciré en remplacement du revêtement. Ceci empêche le contenu du timbre de se vider par évaporation pendant que vous ne le portez pas.

Outre l'exposition à l'eau très chaude, il y a d'autres raisons pour lesquelles le timbre n'adhère pas. Si vous êtes régulièrement confrontée à des détachements de timbre, ceci peut être attribuable à :

- l'utilisation de tout type d'huile pour le bain;
- l'utilisation de savons à forte teneur en crème;
- l'utilisation d'hydratants pour la peau avant d'appliquer le timbre.

Vous pouvez améliorer l'adhérence du timbre en évitant d'utiliser ces produits et en nettoyant le site d'application à l'aide d'alcool à friction avant d'appliquer le timbre.

#### Que faire si votre peau devient rouge ou irritée sous le timbre ou autour de celui-ci

Comme pour tout produit qui couvre la peau pendant une certaine période (notamment des diachilons), le timbre Sandoz Estradiol Derm peut produire une légère irritation cutanée chez certaines femmes. Cette irritation varie suivant la sensibilité de chaque femme.

Cette rougeur ne doit pas vous préoccuper; voici, cependant, ce que vous pouvez faire pour réduire ce problème :

- choisissez la fesse comme site d'application;
- changez le site d'application du timbre Sandoz Estradiol Derm chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre, habituellement deux fois par semaine.

L'expérience acquise avec le timbre d'estradiol a montré que le fait de laisser le timbre exposé à l'air pendant environ 10 secondes après avoir enlevé le revêtement protecteur peut éviter la formation de rougeurs cutanées.

Consultez votre médecin si la rougeur et/ou l'irritation persistent.

#### N'oubliez jamais que

Votre médecin a prescrit le timbre Sandoz Estradiol Derm pour vous après avoir soigneusement passé en revue vos besoins médicaux. Utilisez-le conformément aux instructions et ne le donnez à personne d'autre.

Consultez votre médecin ou pharmacien pour toute question.

#### Symptômes de surdose

Le surdosage d'œstrogènes peut causer des nausées, un inconfort mammaire, une rétention de liquides, un ballonnement ou un saignement vaginal chez les femmes.

Si vous avez pris une plus grande quantité de médication que ce qui vous a été prescrit, retirez le timbre et contactez immédiatement votre médecin, un hôpital ou une salle d'urgence.

Contactez votre centre antipoison régional pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament.

#### Dose manquée

Si vous avez oublié de changer un timbre au moment prévu, appliquez un nouveau timbre dès que vous vous en rappelez. Peu

importe le jour où ceci se produit, reprenez le changement du timbre le jour de votre programme initial.

**EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET**

Les effets suivants ont été signalés chez les femmes prenant des œstrogènes (y compris les œstrogènes utilisés pour la contraception).

- Saignement génital/spotting
- Maux de tête
- Sensibilité mammaire
- Ballonnement
- Gain pondéral

Consultez votre médecin dès que possible si survient l'un des signes suivants : enflure du bas des jambes, des chevilles, des doigts ou de l'abdomen en raison d'une rétention de liquides (œdème) persistant pendant plus de six semaines, changement de poids, changement de votre désir sexuel, plus d'ecchymoses, saignement nasal excessif, menstruations douloureuses et/ou abondantes (peut être un signe de la croissance de fibromyomes dans l'utérus), changement de pertes vaginales (peut être un signe de la prise d'une quantité excessive d'œstrogènes), muguet vaginal (infection vaginale fongique accompagnée de fortes démangeaisons et pertes vaginales), sensibilité mammaire intolérable, irritation cutanée persistante ou sévère, démangeaisons sous ou autour du timbre, rougeur de la peau une fois le timbre enlevé, perte de poils, pilosité excessive, assombrissement localisé de la peau, particulièrement sur le visage ou l'abdomen (chloasme), éruption cutanée, démangeaison, acné, sécheresse ou décoloration de la peau, taches pourpres sur la peau (purpura), maux de tête, baisse de la mémoire ou des facultés mentales, mouvements saccadés incontrôlables (chorée), inconfort des verres de contact, perte auditive, maladie de la vésicule biliaire (tendance à former des calculs biliaires).

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE À LEUR SUJET**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare	Douleur thoracique écrasante ou oppression thoracique			✓
	Mauvaise humeur persistante			✓
	Maux de tête sévères soudains ou aggravation des maux de tête, vomissement, étourdissements, troubles de la vue ou de la parole, ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓
	Migraine			✓
	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Perte partielle ou totale soudaine de la vue			✓
	Douleur vive dans la poitrine, expectoration de sang ou essoufflement			✓

	soudain			
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
	Douleur abdominale, nausée ou vomissement		✓	
	Masse mammaire		✓	
	Saignement vaginal inattendu, saignement abondant excessif		✓	
	Accroissement de la tension artérielle		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant l'utilisation du timbre Sandoz Estradiol Derm.*

**MODE DE CONSERVATION**

Le timbre Sandoz Estradiol Derm doit être conservé à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger contre le gel. **Ne pas conserver hors du sachet.**

Les timbres Sandoz Estradiol Derm doivent être conservés hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant et après usage.

**DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance, des renseignements sur les effets secondaires graves et imprévus des médicaments. Si vous soupçonnez avoir eu une réaction grave ou imprévue à ce médicament, vous pouvez aviser Canada Vigilance :

En ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Télécopie sans frais : 1-866-678-6789

Courrier affranchi : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
IA 0701C  
Ottawa ON K1A 0K9

**REMARQUE :** Veuillez consulter votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge de l'effet secondaire. Le Programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.

**PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en contactant le promoteur, Sandoz Canada Inc., à : 1-800-361-3062

ou  
par demande écrite à :  
145, Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 7K8

ou par courriel à :

[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 19 mars 2009