

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLIMARA® 25**  
Pr **CLIMARA® 50**  
Pr **CLIMARA® 75**  
Pr **CLIMARA® 100**

Système transdermique d'estradiol hémihydraté

(estradiol-17 $\beta$ )

0,025 mg/jour  
0,05 mg/jour  
0,075 mg/jour  
0,1 mg/jour

Œstrogène

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
<http://www.bayer.ca>

Date de révision : 17 février 2016

N° de contrôle de la présentation : 189319

© 2016, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA</b>	
<b>SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	19
<b>SURDOSAGE .....</b>	<b>21</b>
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	23
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ÉTUDES CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>46</b>

PrCLIMARA® 25  
PrCLIMARA® 50  
PrCLIMARA® 75  
PrCLIMARA® 100

Système transdermique d'estradiol hémihydraté

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Application topique	Système transdermique/ 0,025 mg/jour 0,05 mg/jour 0,075 mg/jour 0,1 mg/jour	Copolymère acrylique (composé d'acrylate d'isooctyle, d'acrylamide et de copolymère d'acétate vinyle), oléate d'éthyle, monolaurate de glycéryle et myristate d'isopropyle  <i>Voir la section Présentations, composition et conditionnement pour obtenir une liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques induits par une carence œstrogénique naturelle ou consécutive à la chirurgie.

CLIMARA 50, 75 et 100 sont indiqués pour :

- la prévention de l'ostéoporose qui accompagne la carence œstrogénique naturelle ou consécutive à la chirurgie. CLIMARA peut retarder la perte osseuse additionnelle chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose confirmée qui ont déjà des fractures vertébrales.

CLIMARA 25 n'est pas indiqué pour la prévention de l'ostéoporose.

Lorsqu'on projette de prescrire CLIMARA uniquement à titre de prévention contre l'ostéoporose postménopausique, il faut prendre en considération les autres traitements offerts. L'administration de CLIMARA doit s'accompagner des mesures suivantes : alimentation appropriée, prise de calcium et de vitamine D, arrêt du tabagisme et exercice régulier avec mise en charge.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, CLIMARA doit être prescrit avec une dose appropriée de progestatif afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

## CONTRE-INDICATIONS

CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) ne doit pas être administré aux patientes en présence :

- d'une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la composition du médicament ou du timbre. Voir la section Présentations, composition et conditionnement pour obtenir une liste complète des ingrédients;
- d'une dysfonction ou d'une maladie hépatique, tant que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale;
- de néoplasie maligne œstrogénodépendante confirmée ou présumée (p. ex., un cancer de l'endomètre);
- d'hyperplasie de l'endomètre;
- de cancer du sein confirmé ou présumé, ou d'antécédents de ce cancer;
- d'un saignement anormal des organes génitaux d'étiologie indéterminée;
- d'une grossesse confirmée ou présumée, ou d'allaitement;
- de maladie thromboembolique artérielle évolutive ou résolue (p. ex., un accident cérébrovasculaire, un infarctus du myocarde, une maladie coronarienne);
- de thrombose veineuse confirmée évolutive ou résolue (comme la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire) ou d'une thrombophlébite évolutive;
- d'un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle, y compris troubles thrombophiliques connus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- d'une perte partielle ou complète de la vue consécutive à une maladie vasculaire ophtalmique;
- d'une tumeur au foie (bénigne ou maligne) ou d'antécédents d'une telle tumeur.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Mises en garde et précautions importantes**

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) visait à évaluer les avantages et les risques d'un traitement par une *association œstroprogestative* (n = 16 608) administrée par voie orale et d'un traitement par un *œstrogène administré seul* par voie orale (n = 10 739) pour la santé de femmes ménopausées ayant entre 50 et 79 ans<sup>1-3</sup>.

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen de 63,3 ans), on a observé une augmentation du risque d'*infarctus du myocarde*, d'*accident cérébrovasculaire (ACV)*, de *cancer du sein envahissant*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde (TVP)* chez les femmes ménopausées qui avaient reçu des œstrogènes équinés conjugués (EEC) (0,625 mg/jour) en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) (2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans par rapport à celles ayant reçu le placebo<sup>1</sup>.

Par ailleurs, Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur l'*œstrogénothérapie* (âge moyen de 63,6 ans), le risque d'*ACV* et de *thrombose veineuse profonde* s'est également révélé plus grand chez les participantes ayant subi une hystérectomie qui avaient reçu l'œstrogène seul (0,625 mg/jour) durant 6,8 ans que chez celles qui recevaient un placebo<sup>2</sup>.

Aucune autre dose d'œstrogènes conjugués associés à l'acétate de médroxyprogestérone, ni aucune autre association d'œstrogènes et de progestatifs n'ont été étudiées dans le cadre de la WHI. En l'absence de données comparables, on doit présumer que des risques semblables leur sont associés.

Par conséquent, le prescripteur doit tenir compte des points suivants quand il rédige son ordonnance :

- les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits à titre de prévention primaire ou secondaire contre les maladies cardiovasculaires;
- les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à la plus faible dose efficace pour l'indication approuvée;
- les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pour la plus courte période possible pour l'indication approuvée;
- dans la prévention de l'ostéoporose, il faut prendre en considération les autres traitements offerts avant de prescrire CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté).

### Généralités

Les effets de CLIMARA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

### Carcinogenèse et mutagenèse

#### **Cancer du sein**

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'emploi d'une *association œstroprogestative* est associé à un risque plus élevé de cancer du sein envahissant chez la femme ménopausée.

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur l'*association œstroprogestative*, parmi 10 000 femmes au cours d'une année, on a dénombré :

- huit cas de cancer du sein envahissant de plus (38 dans le groupe ayant reçu l'hormonothérapie de substitution [HTS] et 30 dans le groupe placebo)<sup>1</sup>.

Les résultats de l'étude WHI ont aussi montré que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes qui ont pris une *association œstroprogestative* présentaient des particularités histologiques semblables à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, mais avaient une taille supérieure (moyenne [écart-type], 1,7 cm [1,1] par rapport à 1,5 cm [0,9] respectivement;  $p = 0,04$ ) et se classaient à un stade plus avancé. Le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (il est recommandé de suivre à court terme les anomalies suspectes ou grandement évocatrices d'une malignité) était significativement plus élevé dans le groupe prenant une association œstroprogestative que

dans le groupe placebo. Cette différence a été décelée après la première année et s'est maintenue par la suite<sup>3</sup>.

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur l'œstrogénothérapie seule, on n'a observé aucune différence significative sur le plan clinique dans le taux de cancer du sein envahissant entre les patientes ayant subi une hystérectomie traitées par des EEC et celles ayant reçu un placebo<sup>2</sup>.

On recommande de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes qui ont ou ont déjà eu un cancer du sein (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il faut prescrire des œstrogènes avec précaution aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus associés au cancer du sein, notamment d'importants antécédents familiaux de cancer du sein (lien familial du premier degré) ou la présence d'une mastopathie associée à un risque accru (mammographie anormale ou hyperplasie atypique décelée à la suite d'une biopsie).

Il faut également évaluer les autres facteurs de risque connus associés au cancer du sein, notamment la nulliparité, l'obésité, la ménarche précoce, la primiparité tardive menée à terme ou la ménopause.

Avant de commencer un traitement par hormonothérapie substitutive (HTS), il est recommandé que la patiente passe une mammographie, puis aux intervalles réguliers jugés adéquats par le médecin traitant selon le risque évalué pour elle. L'HTS augmente la densité des clichés mammaires, ce qui pourrait nuire à la détection par radiologie d'un cancer du sein chez certaines patientes.

Les avantages globaux et les risques possibles de l'HTS doivent être soigneusement pris en considération et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Le médecin doit aussi présenter à cette dernière la faible augmentation du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après quatre ans d'HTS par une association œstroprogestative (selon les résultats de l'étude WHI) par rapport aux bienfaits connus du traitement.

*Il faut aussi enseigner aux patientes à pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins.*

### ***Cancer de l'ovaire***

De récentes études épidémiologiques ont montré que les traitements par des œstrogènes seuls et par une association œstroprogestative pendant cinq ans et plus ont été associés à un risque accru de cancer de l'ovaire.

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

L'HTS par des œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, les œstrogènes doivent être prescrits en association à une dose appropriée de progestatif pour prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

Il importe de surveiller étroitement toutes les patientes qui prennent une association œstroprogestative. En cas de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents d'étiologie indéterminée, il faut prendre les mesures diagnostiques appropriées, y compris un prélèvement de l'endomètre s'il est indiqué, afin d'exclure la possibilité d'un cancer.

### ***Adénome pituitaire***

Une surveillance médicale étroite (comprenant la mesure périodique du taux de prolactine) s'impose chez les patientes souffrant d'hyperprolactinémie ou de prolactinome, ou quand une patiente présente un risque de prolactinome.

### **Systeme cardiovasculaire**

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement*) et de l'étude WHI indiquent que l'emploi d'une association œstroprogestative entraîne une augmentation du risque de coronaropathie chez la femme ménopausée<sup>1, 4, 5</sup>. D'après les résultats de l'étude WHI, l'emploi d'œstrogènes, seuls ou associés à un progestatif, entraîne une augmentation du risque d'AVC chez la femme ménopausée<sup>1, 2</sup>.

### ***Résultats de l'étude WHI***

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur *l'association œstroprogestative*, parmi 10 000 femmes au cours d'une année, on a dénombré :

- huit cas d'AVC de plus (29 dans le groupe ayant reçu l'HTS vs 21 dans le groupe placebo);
- sept cas de coronaropathie de plus (37 dans le groupe ayant reçu l'HTS vs 30 dans le groupe placebo)<sup>1</sup>.

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur *l'œstrogénothérapie seule* chez les femmes ayant subi une hystérectomie, parmi 10 000 femmes au cours d'une année, on a relevé :

- 12 cas d'AVC de plus (44 dans le groupe ayant reçu *l'œstrogénothérapie seule* vs 32 dans le groupe placebo);
- aucune différence significative sur le plan statistique dans le taux de coronaropathie<sup>2</sup>.

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

Dans le cadre de l'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) menée auprès de femmes ménopausées atteintes de cardiopathie confirmée (n = 2 763) âgées en moyenne de 66,7 ans, étude clinique à répartition aléatoire contrôlée sur la prévention secondaire des coronaropathies, on n'a pu démontrer de bienfaits pour le système cardiovasculaire de la prise orale de 0,625 mg/jour d'EEC associé à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Plus particulièrement, le traitement d'association EEC-AMP n'a pas réduit le taux global d'incidents coronaropathiques chez les femmes ménopausées atteintes de coronaropathies confirmées au cours d'une période de suivi moyen de 4,1 ans. On a observé davantage d'incidents coronaropathiques dans le groupe traité par des hormones que dans le groupe placebo au cours de la première année, mais pas durant les années subséquentes<sup>4</sup>.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'étude HERS initiale, 2 321 femmes ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte baptisée HERS II. Ces femmes ont été suivies en moyenne 2,7 années de plus, pour un total de 6,8 ans en tout. Après 6,8 ans, on a conclu que l'hormonothérapie ne réduisait pas le risque d'incidents cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathies<sup>5</sup>.

### ***Tension artérielle***

L'HTS cause parfois une hausse de la tension artérielle. Il faut donc surveiller ce paramètre durant l'HTS. Une élévation de la tension artérielle chez des patientes préalablement normotendues ou hypertendues doit être analysée, et il se peut que l'on doive interrompre l'HTS.

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

Il faut employer les œstrogènes avec prudence chez les patientes atteintes d'otospongiose.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Métabolisme des glucides et des lipides***

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

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent être surveillées de près. Il est recommandé de mettre en œuvre des mesures additionnelles pour abaisser le bilan lipidique, avant même de commencer le traitement.

#### ***Métabolisme de l'hème***

Il faut surveiller de façon particulière les femmes atteintes de porphyrie.

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

Comme l'administration prolongée d'œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, elle doit être utilisée avec prudence chez les patientes atteintes d'un trouble du métabolisme ou d'une maladie osseuse maligne s'accompagnant d'hypercalcémie, ainsi que chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

#### ***Hypothyroïdie***

Les patientes qui doivent prendre des hormones thyroïdiennes de remplacement et qui prennent aussi des œstrogènes doivent faire surveiller leur fonction thyroïdienne régulièrement pour s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans des limites acceptables (voir **Interactions avec des produits utilisés dans les épreuves de laboratoire**).

### **Appareil génito-urinaire**

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

On doit évaluer au moyen d'épreuves diagnostiques appropriées les saignements vaginaux anormaux qui durent plus longtemps, deviennent irréguliers ou plus abondants durant le traitement afin d'exclure une malignité utérine, et ré-examiner le traitement.

### ***Léiomyome utérin***

La prise d'œstrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin préexistant. En pareil cas, ou si le léiomyome cause des douleurs ou une sensibilité, il faut interrompre le traitement et prendre les mesures exploratoires appropriées.

### ***Endométriose***

L'administration d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

### **Systeme hématologique**

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

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que, chez la femme ménopausée, la prise d'un œstrogène en association ou non avec un progestatif est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur *l'association œstroprogestative*, parmi 10 000 femmes, on a dénombré 18 cas de thromboembolie veineuse de plus, dont huit cas de plus d'embolie pulmonaire, dans le groupe traité que le groupe témoin au cours d'une année<sup>1</sup>.

Durant le volet de l'étude WHI qui portait sur l'emploi des *œstrogènes seuls*, parmi 10 000 femmes, on a dénombré sept cas de thromboembolie veineuse de plus dans le groupe traité que le groupe témoin au cours d'une année, sans toutefois relever de différence statistiquement significative quant à la fréquence de l'embolie pulmonaire<sup>2</sup>.

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse généralement reconnus comprennent les antécédents personnels et familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un parent direct relativement jeune peut témoigner d'une prédisposition génétique), l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et en présence de tabagisme. La possibilité d'augmentation du risque synergique de thrombose doit être envisagée quand plusieurs facteurs de risque sont présents ou quand un facteur de risque est particulièrement important.

Le risque de thromboembolie veineuse peut augmenter temporairement durant une immobilisation prolongée, à la suite d'une chirurgie lourde ou d'un trauma. Chez la femme recevant une HTS, il faut prendre des mesures afin de prévenir la thromboembolie veineuse après une opération chirurgicale. En outre, toute patiente ayant des varices doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Le médecin doit être à l'affût des manifestations annonciatrices de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale ou pulmonaire). S'il remarque ou soupçonne la présence de ces troubles, il doit mettre fin à l'HTS immédiatement, étant donné le risque d'invalidité à long terme ou de mortalité que ces troubles comportent.

Dans la mesure du possible, il faut suspendre la prise des œstrogènes au moins quatre semaines avant toute chirurgie lourde pouvant entraîner un plus grand risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

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

Le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie est de deux à quatre fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes.

#### ***Hémangiome hépatique***

Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les femmes atteintes d'hémangiome hépatique, car l'HTS peut exacerber cette affection.

#### ***Ictère***

La prudence est de mise en présence d'antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. En cas d'ictère cholestatique ou de récurrence d'un prurit cholestatique s'étant d'abord manifestée au cours d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, il faut cesser le traitement et prendre les mesures exploratoires appropriées.

#### ***Épreuves de la fonction hépatique***

Il faut faire périodiquement un bilan hépatique en présence de présomption de maladie hépatique. Pour plus de renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

#### ***Tumeurs au foie***

L'apparition d'adénomes hépatiques bénins a été liée à l'emploi des contraceptifs oraux contenant une association œstroprogestative. Quoique ces tumeurs soient rares et de nature bénigne, leur rupture éventuelle peut entraîner la mort par hémorragie intra-abdominale. On n'a pas encore signalé de telles lésions avec l'utilisation d'autres préparations d'œstrogènes ou de progestatifs, mais il faudra en envisager la présence si les manifestations suivantes surviennent chez des patientes qui prennent des œstrogènes : douleur ou sensibilité abdominale, masse abdominale ou choc hypovolémique. Des cas de carcinome hépatocellulaire ont également été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie.

### **Système immunitaire**

#### ***Œdème de Quincke***

Les œstrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes d'un œdème de Quincke, en particulier chez des femmes présentant un œdème de Quincke héréditaire.

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

La prudence est de rigueur en présence de lupus érythémateux disséminé.

## Systeme nerveux

### **Insuffisance cerebrovasculaire**

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition des manifestations suivantes : troubles visuels, migraine classique, aphasie transitoire, paralysie ou évanouissements.

Les patientes présentant des antécédents de migraine classique et chez qui l'on observe une récurrence ou une aggravation des symptômes de la migraine doivent être examinées de nouveau.

### **Démence**

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que l'utilisation d'une *association œstroprogestative* peut accroître le risque de mener à une démence probable chez les femmes de 65 ans et plus.

La sous-étude clinique de l'étude WHI connue sous le nom de *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) visait à évaluer si l'HTS amorcée après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogènes seuls*) permettait de réduire le risque de démence chez les femmes âgées d'au moins 65 ans (fourchette d'âge de 65 à 79 ans) qui n'étaient pas atteintes de démence au départ<sup>6, 7</sup>.

Dans le cadre du volet *association œstroprogestative* de la WHIMS (n = 4 532), les femmes ayant conservé leur utérus ont reçu quotidiennement 0,625 mg d'EEC et 2,5 mg d'AMP ou un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. Lorsque les résultats sont extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant un an, on signale :

- 23 cas supplémentaires de démence probable (45 pour l'HTS vs 22 pour le placebo)<sup>6</sup>.

Dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de la WHIMS (n = 2 947), les femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu quotidiennement 0,625 mg d'EEC ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. Lorsque les résultats sont extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant un an, on constate :

- 12 cas supplémentaires de démence probable (37 pour les *œstrogènes seuls* vs 25 pour le placebo); cette différence n'a cependant pas atteint un degré significatif sur le plan statistique<sup>7</sup>.

Lorsqu'on associe les données provenant du volet *association œstroprogestative* et du volet *œstrogènes seuls* de la WHIMS, conformément au protocole initial de la WHIMS, parmi 10 000 femmes traitées pendant un an, on observe :

- 18 cas supplémentaires de démence probable (41 pour l'association œstroprogestative ou les œstrogènes seuls vs 23 pour le placebo)<sup>7</sup>.

### **Épilepsie**

Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les femmes atteintes d'épilepsie, car l'HTS peut exacerber cette affection.

### **Fonction rénale** **Rétention hydrique**

Les œstrogènes peuvent entraîner une rétention hydrique. Par conséquent, la prudence s'impose en présence d'une dysfonction cardiaque ou rénale, ou d'asthme. En présence d'une aggravation soupçonnée ou avérée d'une maladie sous-jacente à l'un des états susmentionnés durant le traitement, les avantages et les risques de celui-ci doivent être réévalués.

### **Populations particulières**

Les œstrogènes doivent être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de chorée de Sydenham.

### **Femmes enceintes**

Si une grossesse survient chez une femme traitée par CLIMARA, le traitement doit être interrompu immédiatement.

### **Peau**

Un prurit ou un érythème persistant au site d'application peut survenir.

Les œstrogènes doivent être utilisés avec prudence chez les patientes présentant un chloasma ou des antécédents de masque de grossesse.

### **Sensibilité cutanée**

On sait que les applications topiques peuvent entraîner une allergie de contact. Quoique cette manifestation soit extrêmement rare, les patientes qui présentent une allergie de contact à l'une des composantes du timbre doivent être mises en garde contre la possibilité d'une hypersensibilité grave si le contact avec l'agent causal est maintenu.

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

Avant de commencer un traitement par CLIMARA, la patiente doit subir un examen physique complet, comprenant notamment la lecture de la tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins ainsi qu'un examen pelvien adéquats et un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre doit être réalisée lorsque cela est indiqué. La patiente doit aussi subir une mammographie et des épreuves biologiques qui évaluent la glycémie, la calcémie, les taux de triglycérides et de cholestérol et la fonction hépatique.

On doit effectuer un premier examen de suivi dans les trois à six mois suivant le début du traitement afin d'évaluer la réponse à celui-ci. Par la suite, la patiente doit subir un examen au moins une fois par année. Le médecin doit procéder à intervalles réguliers aux examens jugés appropriés.

*Il importe d'inciter les patientes à faire régulièrement l'auto-examen des seins.*

On doit régulièrement prescrire des épreuves de la fonction hépatique aux patientes chez qui l'on soupçonne une maladie hépatique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Voir **Mises en garde et précautions** pour connaître le risque d'apparition de néoplasmes malins et les autres effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors du traitement par les associations œstroprogestatives en général :

### **Systèmes sanguin et lymphatique**

Perturbation des résultats des épreuves de coagulation (voir **Mises en garde et précautions, Interactions avec des produits utilisés dans les épreuves de laboratoire**).

### **Appareil cardiovasculaire**

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir **Mises en garde et précautions**), thrombose coronaire.

### **Système endocrinien**

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

### **Appareil visuel**

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

### **Appareil digestif**

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

### **Organisme entier et site d'administration**

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

### **Système hépato-biliaire**

Troubles biliaires, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestatique.

### **Système immunitaire**

Les œstrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes d'un œdème de Quincke, en particulier chez des femmes présentant un œdème de Quincke héréditaire.

### **Appareil locomoteur et tissu conjonctif**

Douleurs musculosquelettiques possibles, dont douleurs aux jambes non liées à la maladie thromboembolique (habituellement passagères, durant de trois à six semaines).

### **Système nerveux**

Aggravation des crises migraineuses, céphalées, étourdissements, névrite.

### **Psychisme**

Dépression, nervosité, irritabilité.

### **Appareil rénal et urinaire**

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

### **Appareil reproducteur et seins**

Métrorragie, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons et pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie endométriale, syndrome de type prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et de l'abondance des sécrétions cervicales; enflure et sensibilité mammaires.

### **Peau et tissus sous-cutanés**

Chloasma ou mélasme susceptible de persister après l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, alopecie, hirsutisme et acné.

### **Vaisseaux sanguins**

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

### **Effets indésirables observés durant les études cliniques**

Comme chaque étude clinique est menée dans des conditions très précises, les fréquences des effets indésirables observés durant sa tenue peuvent ne pas correspondre aux fréquences relevées dans la pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées durant les études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables tirés des études cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés à l'emploi de médicaments et pour établir des fréquences approximatives.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus à un taux supérieur à 1 % au cours des études cliniques de phase III\* R-838T-010<sup>33</sup> et R-838T-011<sup>34</sup> sur CLIMARA pour l'indication soulagement des symptômes de la ménopause**

Effet indésirable signalé	Incidence (%)			
	CLIMARA 50 (n = 201)	CLIMARA 100 (n = 194)	Premarin** (n = 136)	Timbre placebo (n = 72)
<u>Appareil cardiaque</u>				
syncope	1,0	0,0	0,0	1,4
palpitations	1,0	1,5	1,3	1,5
<u>Oreille et labyrinthe</u>				
otalgie	2,0	1,0	2,2	0,0
acouphènes	0,5	1,0	0,7	0,0
<u>Appareil visuel</u>				
vision anormale	2,0	0,5	0,7	1,4

Effet indésirable signalé	Incidence (%)			
	CLIMARA 50 (n = 201)	CLIMARA 1 00 (n = 194)	Premarin** (n = 136)	Timbre placebo (n = 72)
<u>Appareil digestif</u>				
douleur abdominale	10,9	16,0	14,7	8,3
nausée	5,5	6,2	4,4	2,8
vomissements	3,0	8,2	11,8	5,6
flatulences	3,5	6,7	3,7	1,4
constipation	3,0	2,6	0,0	1,4
dyspepsie	2,0	1,0	0,0	0,0
hémorroïdes	0,0	1,0	0,0	1,4
<u>Organisme entier et site d'administration</u>				
œdème	12,9	10,3	5,1	5,6
douleur	8,5	10,8	2,9	6,9
malaise	5,0	2,6	4,4	6,9
grands frissons	3,0	3,1	1,5	0,0
fatigue	2,0	1,5	3,7	0,0
douleur thoracique	1,0	2,1	0,7	5,6
<u>Système immunitaire</u>				
Réactions allergiques	2,5	0,5	2,2	0,0
<u>Infections et infestations</u>				
infection virale	10,0	8,8	10,3	9,7
infection fongique	4,0	2,6	1,5	1,4
infection bactérienne	1,0	1,5	0,0	0,0
infection	1,5	0,5	0,0	1,4
herpès zoster	1,0	0,5	0,0	0,0
<u>Examens</u>				
gain de poids	3,0	3,1	1,5	0,0
<u>Appareil locomoteur et tissu conjonctif</u>				
dorsalgie	8,0	9,3	3,7	5,6
arthralgie	5,5	4,6	2,2	2,8
myalgie	2,0	2,1	2,2	1,4
crampes dans les jambes	0,5	2,6	4,4	0,0
arthrite	1,0	1,5	0,0	0,0
arthrose	1,5	0,5	1,5	0,0
fracture accidentelle	0,0	2,1	1,5	0,0
absence de tension musculaire	1,0	0,0	0,0	0,0
<u>Système nerveux</u>				
céphalée	17,9	13,4	22,8	9,7
étourdissements	3,0	2,6	2,9	2,8
hyperesthésie	2,0	1,0	2,2	1,4
augmentation de la sudation	2,0	0,0	0,0	0,0

Effet indésirable signalé	Incidence (%)			
	CLIMARA 50 (n = 201)	CLIMARA 1 00 (n = 194)	Premarin** (n = 136)	Timbre placebo (n = 72)
<u>Psychisme</u>				
dépression	5,5	8,2	6,6	0,0
insomnie	2,5	2,1	0,7	0,0
anxiété	2,0	2,1	2,2	0,0
nervosité	2,0	1,0	0,0	1,4
somnolence	0,0	1,5	0,0	0,0
amnésie	0,0	1,0	0,0	0,0
<u>Appareil rénal et urinaire</u>				
infection des voies urinaires	3,0	3,1	0,7	1,4
polyurie	0,5	1,0	1,5	2,8
dysurie	0,5	1,0	0,0	1,4
cystite	1,0	0,0	0,7	1,4
incontinence urinaire	1,0	0,0	0,0	0,0
<u>Appareil reproducteur et seins</u>				
douleur mammaire	8,0	28,9	13,2	4,2
leucorrhée	6,5	7,2	2,9	1,4
vaginite	4,0	5,2	2,2	0,0
douleur pelvienne	1,0	3,6	2,9	2,8
malformation mammaire	0,5	1,5	0,7	0,0
trouble vaginal	1,0	1,0	0,0	0,0
<u>Appareil respiratoire, thorax et médiastin</u>				
infection des voies respiratoires supérieures	16,9	17,0	26,5	8,3
pharyngite	3,0	7,2	5,1	2,8
rhinite	4,0	5,7	2,9	1,4
sinusite	4,0	5,2	5,9	2,8
toux	2,0	2,6	2,9	0,0
bronchite	3,0	1,0	0,7	0,0
trouble respiratoire	1,0	0,5	0,7	0,0
laryngite	1,0	0,0	0,0	0,0
<u>Peau et tissus sous-cutanés</u>				
dermatite	4,0	5,7	3,7	4,2
prurit	6,0	3,1	3,7	5,6
rash	2,5	0,5	0,7	4,2
urticaire	1,5	0,5	0,0	1,4
augmentation de la sudation	1,0		0,0	0,0
acné	0,5	1,0	2,9	1,4
rash érythémateux	0,0	1,5	0,7	0,0
rash pustulaire	0,0	1,0	0,0	0,0
peau moite et froide	0,5	1,0	0,0	0,0
<u>Vaisseaux sanguins</u>				
hypertension	1,0	3,1	0,0	0,0

\* Les deux études cliniques R-838T-010<sup>33</sup> et R-838T-011<sup>34</sup> étaient à double insu, à répartition aléatoire, en parallèle, contrôlées par médicament actif et placebo, à doses multiples (trois cycles de traitement de trois semaines, séparés par une semaine de sevrage)

\*\* Comprimés renfermant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués, administrés tous les jours

Les effets indésirables le plus souvent signalés durant les études R-838T-010<sup>33</sup> et R-838T-011<sup>34</sup> sur CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) ont été les suivants : douleur abdominale (10,9 % pour CLIMARA 50, 16,0 % pour CLIMARA 100, 14,7 % pour Premarin, 8,3 % pour le placebo), infection virale (10,0 % pour CLIMARA 50, 8,8 % pour CLIMARA 100, 10,3 % pour Premarin, 9,7 % pour le placebo), œdème (12,9 % pour CLIMARA 50, 10,3 % pour CLIMARA 100, 5,1 % pour Premarin, 5,6 % pour le placebo), céphalée (17,9 % pour CLIMARA 50, 13,4 % pour CLIMARA 100, 22,8 % pour Premarin, 9,7 % pour le placebo), douleur mammaire (8,0 % pour CLIMARA 50, 28,9 % pour CLIMARA 100, 13,2 % pour Premarin, 4,2 % pour le placebo) et infection des voies respiratoires supérieures (16,9 % pour CLIMARA 50, 17,0 % pour CLIMARA 100, 26,5 % pour Premarin, 8,3 % pour le placebo). Le taux global d'abandon du traitement en raison d'une irritation au site d'application était de 6,8 % (7,9 % pour CLIMARA 50 et 5,3 % pour CLIMARA 100) comparativement à 11,5 % dans le groupe placebo.

Dans une autre étude clinique contrôlée à répartition aléatoire de deux ans comparant CLIMARA à un placebo (étude 308-3B<sup>30</sup>), le taux global de réactions au site d'application avec CLIMARA était de 28,7 % comparativement à 17,4 % avec le placebo; le taux d'abandon en raison d'une irritation au site d'application durant l'étude était de 4,7 % (six femmes sur les 129 participantes), comparativement à 0 % pour le placebo.

Dans l'ensemble, les effets indésirables du traitement par CLIMARA le plus souvent signalés au cours des études cliniques ont été les douleurs mammaires et une irritation au site d'application.

### **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables survenus après la commercialisation de CLIMARA sont conformes à ceux qui ont été signalés au cours des études cliniques.

Si les symptômes persistent, il faut réévaluer la pertinence de maintenir l'HTS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

Les préparations qui induisent une hausse de la sécrétion d'enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampicine) peuvent avoir un effet sur l'activité des œstrogènes administrés par voie orale. L'étendue des effets qu'ont ces substances sur l'estradiol-17 $\beta$  administré par voie transdermique n'a pas été élucidée.

## **Interactions avec d'autres médicaments**

### **Effets d'autres médicaments sur CLIMARA**

#### ***Substances qui accroissent la clairance des hormones sexuelles (réduction de l'efficacité par l'induction enzymatique)***

Les œstrogènes sont en partie métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Il peut y avoir des interactions avec les médicaments qui induisent les enzymes du CYP, ce qui peut accroître la clairance des hormones sexuelles et entraîner des modifications du profil des saignements utérins et/ou une réduction de l'effet thérapeutique.

Les inducteurs de l'isoenzyme CYP comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits qui contiennent du millepertuis commun.

#### ***Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles***

Quand ils sont administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir) et du VHC (p. ex. bocéprévir, télaprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif, voire des deux. Ces changements peuvent affecter l'innocuité et l'efficacité de CLIMARA. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie des inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicament-médicament.

#### ***Substances qui réduisent la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques)***

Les inhibiteurs puissants et modérés des isoenzymes CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. la clarithromycine et l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène, du progestatif ou des deux. La pertinence clinique des interactions possibles avec les inhibiteurs enzymatiques demeure inconnue.

## **Interactions avec des aliments**

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 3A4)<sup>32</sup> et peut donc augmenter la concentration d'œstrogènes, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables.

## **Interactions avec des herbes médicinales**

On a déterminé que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex., le millepertuis) en vente libre peuvent altérer le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, l'efficacité et l'innocuité des produits œstroprogestatifs.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître les produits en vente libre utilisés en concomitance par leurs patientes, dont les produits naturels et à base d'herbes médicinales offerts dans les nombreux commerces d'aliments naturels.

### **Interactions avec des produits utilisés dans les épreuves de laboratoire**

Les produits contenant des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves des fonctions endocrinienne, surrénalienne, rénale et hépatique :

- prolongation du temps de prothrombine et de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégation plaquettaire induite par la norépinéphrine; diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la globuline fixant la thyroxine (TBG), ce qui entraîne une augmentation du taux de l'hormone thyroïdienne circulante totale (T<sub>4</sub>), mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; le captage de la T<sub>3</sub> libre sur résine diminue, indiquant un taux élevé de TBG; la concentration de T<sub>4</sub> libre demeure inchangée;
- élévation du taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la protéine fixant les corticostéroïdes (CBG) et la protéine fixant les hormones sexuelles (SHBG), ce qui entraîne une augmentation des taux respectifs de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; les concentrations des hormones libres ou biologiquement actives demeurent inchangées;
- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

L'administration d'estradiol-17β par voie transdermique n'a causé aucun effet sur le fibrinogène, l'antithrombine III, la TBG, la CBG ou la SHBG, ni aucune diminution des triglycérides sériques.

Les résultats des épreuves susmentionnées ne doivent être considérés fiables que si le traitement a été interrompu de deux à quatre semaines auparavant.

Lorsque les prélèvements sont envoyés au laboratoire, il faut aviser le pathologiste que la patiente suit une hormonothérapie substitutive.

### **Interactions avec le mode de vie**

#### ***Interaction avec l'alcool***

La consommation de grandes quantités d'alcool durant l'HTS peut entraîner une élévation du taux d'estradiol circulant.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) doit être prescrit avec une dose appropriée de progestatifs chez les femmes qui ont conservé leur utérus, afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre. Le traitement progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre de l'HTS chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

L'emploi d'œstrogènes, en association ou non à des progestatifs, doit se limiter à la plus courte période possible compte tenu des objectifs thérapeutiques et des risques auxquels chacune des patientes est exposée. Il faut réévaluer périodiquement le cas des patientes selon les besoins cliniques (à intervalles de trois à six mois, p. ex.) pour déterminer la pertinence du traitement. En cas de saignements persistants ou récurrents d'étiologie indéterminée chez les femmes ayant conservé leur utérus, il faut prendre les mesures diagnostiques appropriées, y compris un prélèvement de l'endomètre au besoin, afin d'exclure la possibilité de cancer.

### **Posologie recommandée et adaptation de la posologie**

On doit appliquer le timbre CLIMARA une fois par semaine et le porter de façon continue pendant sept jours. On doit le remplacer par un nouveau timbre après ce délai. Il faut porter seulement un timbre à la fois pendant tout intervalle posologique de sept jours.

#### Amorce du traitement

Les timbres CLIMARA sont offerts en quatre doses : CLIMARA 25 (0,025 mg/jour), CLIMARA 50 (0,05 mg/jour), CLIMARA 75 (0,075 mg/jour) et CLIMARA 100 (0,1 mg/jour). Le traitement est habituellement amorcé avec le timbre CLIMARA 50, appliqué sur la peau et remplacé une fois par semaine. La posologie doit être modifiée au besoin pour permettre le soulagement des symptômes.

La réponse clinique à la dose efficace la plus faible doit guider le choix de la posologie. La nécessité de suivre une HTS pour soulager les symptômes de la ménopause doit être réévaluée régulièrement. Les tentatives de réduire la dose ou d'interrompre le traitement doivent être faites aux trois à six mois.

Utilisé à titre de prévention contre l'ostéoporose, CLIMARA 50 (0,05 mg/jour) est la dose minimale approuvée. La dose utilisée doit être déterminée en fonction de considérations individuelles comme l'âge de la patiente, les autres facteurs de risque d'ostéoporose et la réponse au traitement mesurée au moyen des marqueurs biochimiques.

### **Oubli de l'application d'un timbre**

Si la patiente oublie d'appliquer le timbre, on doit alors lui recommander d'en appliquer un nouveau et de continuer de suivre son calendrier de traitement habituel.

### **Administration**

#### Mode d'application du timbre

Le médecin discutera avec la patiente du mode d'application approprié du timbre. Après avoir retiré le timbre de son sachet, enlever la membrane protectrice et appliquer immédiatement le côté adhésif du timbre CLIMARA sur une peau sèche, propre et intacte. La région choisie ne doit pas être grasse, endommagée, irritée, ni être exposée au soleil. Le timbre doit être appliqué à un endroit où la peau plisse le moins possible lors de mouvements, préférablement sur les fesses, le bas-ventre ou les hanches. Le timbre peut également être placé sur le côté du thorax ou le bas du dos. Les timbres devraient toujours être appliqués sur la même partie du corps (p. ex., les fesses, le bas-ventre, les hanches, le côté du thorax ou le bas du dos). L'expérience acquise à ce jour atteste que la peau des fesses est moins sujette à l'irritation que la peau d'autres parties du corps pouvant recevoir les timbres. Il est donc recommandé d'appliquer CLIMARA sur les fesses. Éviter

d'appliquer le timbre sur la taille, là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller. Appuyer fermement sur le timbre avec la paume de la main pour qu'il reste bien en place et s'assurer qu'il adhère bien, particulièrement sur les bords.

Dans le cas où le timbre se décollerait, il faut en appliquer un nouveau et continuer de suivre le calendrier de traitement habituel. Les timbres ne doivent pas être appliqués deux fois de suite au même endroit.

**CLIMARA ne doit pas être appliqué sur les seins en raison des effets potentiellement nocifs qu'il pourrait avoir sur le tissu mammaire.**

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

### **Symptômes**

Un surdosage associé à l'estradiol administré par voie transdermique est peu probable. Aucun des nombreux rapports signalant l'ingestion par de jeunes enfants de doses importantes d'œstrogènes ou de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes ne fait état d'effet nocif grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut entraîner des nausées, de la gêne mammaire, de la rétention hydrique, des ballonnements ou une hémorragie vaginale.

### **Traitement**

Un traitement symptomatique doit être institué et le ou les timbres CLIMARA doivent être retirés.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) est composé d'une pellicule de polyéthylène translucide et d'une matrice d'acrylique adhésive contenant de l'estradiol-17 $\beta$ . Appliqué sur une peau intacte, CLIMARA assure la libération continue, dans la circulation générale, d'estradiol-17 $\beta$ , principal œstrogène sécrété par les ovaires de la femme.

### **Pharmacodynamique**

L'estradiol-17 $\beta$  est le principal œstrogène produit par les ovaires chez la femme préménopausée. L'administration d'estradiol par voie transdermique après la ménopause fait passer les concentrations plasmatiques d'estradiol aux niveaux observés entre le début et le milieu de la phase folliculaire chez la femme préménopausée. À la suite de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'estradiol, les concentrations plasmatiques d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) diminuent, et la cytologie vaginale révèle le rétablissement d'une structure comparable à celle que l'on retrouve chez la femme préménopausée, de même qu'une augmentation de l'indice de maturation et de l'indice caryopycnotique. Par ailleurs, les œstrogènes réduisent la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur associées à la ménopause et aident à prévenir l'ostéoporose.

## **Pharmacocinétique**

### Absorption

CLIMARA assure la libération contrôlée, dans la circulation générale, d'environ 0,025, 0,05, 0,075 ou 0,1 mg d'estradiol par jour, selon la concentration prescrite.

### Distribution et métabolisme

Les œstrogènes et leurs esters administrés par voie orale sont en grande partie métabolisés par le foie (effet de premier passage) et circulent principalement sous forme de sulfate d'estrone et, en plus petite quantité, de métabolites libres ou conjugués d'œstrogènes faibles. L'efficacité des œstrogènes administrés par voie orale est donc limitée.

Cependant, comme l'estradiol est faiblement métabolisé par la peau, l'administration par voie transdermique permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques d'estradiol sérique et de plus faibles taux d'estrone libre ou conjuguée. Grâce à son administration transdermique, CLIMARA permet de maintenir le ratio estradiol-estrone au niveau souhaité, comparable à celui qui est observé au début de la phase folliculaire chez la femme préménopausée.

Par rapport à l'administration orale, l'administration transdermique de l'estradiol offre plusieurs avantages. Elle élimine l'effet de « premier passage » hépatique, réduisant par le fait même les fluctuations inter- ou intra-individuelles attribuables à la variabilité du métabolisme hépatique. La voie transdermique permet également d'éviter les problèmes d'intolérance gastro-intestinale associés à l'administration orale d'œstrogènes.

Pendant toute la durée d'application d'une semaine, les timbres CLIMARA maintiennent les concentrations sériques d'estradiol à un niveau constant dans les limites de l'intervalle souhaité. Le comportement pharmacocinétique linéaire de CLIMARA a été démontré. En moyenne, CLIMARA 100 a permis de maintenir des concentrations sériques d'estradiol à l'équilibre d'environ 70 pg/mL, et CLIMARA 50, d'environ 35 pg/mL.

CLIMARA ne cause pas d'accumulation d'œstrogènes, même après plusieurs cycles d'application d'une semaine.

### Excrétion

La demi-vie de l'estradiol étant courte (0,3 à 2 heures après administration par voie parentérale), la voie transdermique permet une réduction rapide des taux sanguins d'estradiol lorsque le timbre CLIMARA est retiré.

## **Pharmacologie des œstrogènes**

Quelle que soit la voie d'administration, les œstrogènes exercent un effet stimulant lié à la dose sur la mitose et la prolifération de l'endomètre. L'emploi des œstrogènes seuls accroît la fréquence de l'hyperplasie endométriale et par conséquent, le risque d'un carcinome de l'endomètre. Afin de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre, on recommande l'administration d'un progestatif à prise séquentielle lors d'un traitement à long terme chez les femmes dont l'utérus est intact.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C, dans le sachet scellé. Une fois retiré de son sachet protecteur, le timbre doit être appliqué immédiatement.

**Garder hors de la portée des enfants avant et après l'utilisation.**

## PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) est offert en quatre doses :

CLIMARA 25 : chaque timbre translucide de 6,5 cm<sup>2</sup> contient 2,04 mg d'estradiol hémihydraté (Ph. Eur.) (équivalent à 2,0 mg d'estradiol-17β) et assure la libération continue de 0,025 mg/jour d'estradiol-17β. Boîte de 4 timbres.

CLIMARA 50 : chaque timbre translucide de 12,5 cm<sup>2</sup> contient 3,9 mg d'estradiol hémihydraté (Ph. Eur.) (équivalent à 3,8 mg d'estradiol-17β) et assure la libération continue de 0,05 mg/jour d'estradiol-17β. Boîte de 4 timbres.

CLIMARA 75 : chaque timbre translucide de 18,75 cm<sup>2</sup> contient 5,85 mg d'estradiol hémihydraté (Ph. Eur.) (équivalent à 5,7 mg d'estradiol-17β) et assure la libération continue de 0,075 mg/jour d'estradiol-17β. Boîte de 4 timbres.

CLIMARA 100 : chaque timbre translucide de 25 cm<sup>2</sup> contient 7,8 mg d'estradiol hémihydraté (Ph. Eur.) (équivalent à 7,6 mg d'estradiol-17β) et assure la libération continue de 0,1 mg/jour d'estradiol-17β. Boîte de 4 timbres.

CLIMARA est composé de deux couches : 1) une pellicule de polyéthylène translucide et 2) une matrice d'acrylique adhésive contenant de l'estradiol hémihydraté (Ph. Eur.); une pellicule protectrice de polyester, qui doit être retirée avant l'application du timbre, recouvre la surface adhésive.

Ingrédient médicinal :                   estradiol hémihydraté, Ph. Eur. (estradiol-17β)

Ingrédients non médicinaux : copolymère acrylique (composé d'acrylate d'isooctyle, d'acrylamide et de copolymère d'acétate vinyle), oléate d'éthyle, monolaurate de glycéryle, myristate d'isopropyle

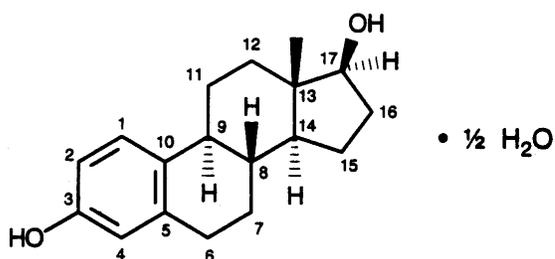
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Estradiol hémihydraté (Ph. Eur.)
Appellation chimique :	Hydrate (2:1) Estra-1,3,5(10)-triène-3,17 $\beta$ -diol (CAS 9 CI)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 281,40

Formule développée :



#### Caractéristiques physico-chimiques

Caractéristiques physiques :	Cristaux ou poudre cristalline blancs à blanc cassé
Point de fusion :	De 173 à 180 °C
pKa :	10,71
Coefficient de partage :	$\log P_{ow} 3,30$

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études cliniques

Sept études cliniques menées avec les timbres CLIMARA sont résumées ci-après. Dans certaines de ces études, on a utilisé Premarin® comme produit de comparaison actif. Premarin est vendu au Canada.

### *Études sur l'efficacité et l'innocuité*

#### Données démographiques et méthodologie des études

**Tableau 2 : Résumé des données démographiques des patientes ayant participé aux études cliniques pour l'indication soulagement des symptômes de la ménopause**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
R-838T-010 <sup>33</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire, en parallèle, contrôlée par placebo, à doses multiples (3 cycles de traitement de 3 semaines, séparés par 1 semaine de sevrage)	<p>A : application d'un timbre CLIMARA 50 et d'un timbre placebo, une fois par semaine</p> <p>B : application d'un timbre CLIMARA 100 et d'un timbre placebo, une fois par semaine</p> <p>C : application de 2 timbres placebo, une fois par semaine</p> <p>Les timbres étaient appliqués sur l'abdomen une fois par semaine, pendant 3 cycles (périodes de 3 semaines de traitement suivies d'une semaine de sevrage); durée totale de l'étude : 11 semaines.</p>	<p>A : n = 72</p> <p>B : n = 70</p> <p>C : n = 72</p>	<p>A : 50,8 ans (26 - 71)</p> <p>B : 51,5 ans (25 - 74)</p> <p>C : 51,5 ans (33 - 70)</p>	F

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
R-838T-011 <sup>34</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire, en parallèle, contrôlée par médicament actif et placebo, à doses multiples (3 cycles de traitement de 3 semaines, séparés par 1 semaine de sevrage)	<p>A : application d'un timbre CLIMARA 50 et d'un timbre placebo, et prise d'une gélule placebo</p> <p>B : application d'un timbre CLIMARA 100 et d'un timbre placebo, et prise d'une gélule placebo</p> <p>C : prise de Premarin® (comprimés de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués [mis en gélule]) et application de 2 timbres placebo</p> <p>timbres : 1/semaine gélules : 1/jour</p> <p>Les timbres étaient appliqués sur l'abdomen une fois par semaine, pendant 3 cycles (périodes de 3 semaines de traitement suivies d'une semaine de sevrage); durée totale de l'étude : 11 semaines.</p>	<p>A : n = 130 B : n = 124 C : n = 136</p>	<p>A : 50,8 ans (26 - 70) B : 50,0 ans (28 - 73) C : 50,7 ans (31 - 73)</p>	F
92098 <sup>35</sup>	Étude comparative à double insu et à double placebo	<p>A : application d'un timbre CLIMARA 50 et d'un timbre placebo</p> <p>B : application d'un timbre CLIMARA 100 et d'un timbre placebo</p> <p>C : application de 2 timbres placebo</p> <p>Chaque timbre était appliqué 1 fois par semaine pendant 4 mois, sans interruption.</p>	<p>A : n = 28 B : n = 28 C : n = 28</p>	<p>A : 50,6 ans (32 - 62) B : 52,7 ans (38 - 64) C : 52,0 ans (38 - 64)</p>	F
97074A <sup>36</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo	<p>A : application d'un timbre CLIMARA 25</p> <p>B : application d'un timbre placebo</p> <p>Chaque timbre était appliqué 1 fois par semaine pendant 3 cycles de 28 jours.</p>	<p>A : n = 92 B : n = 94</p>	<p>A : 52,1 ans (45 - 67) B : 52,0 ans (44 - 70)</p>	F

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
97095A <sup>37</sup>	Étude contrôlée, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles	A : application d'un timbre CLIMARA 25 et prise d'une gélule placebo  B : prise d'une gélule de 0,3 mg de Premarin® et application d'un timbre placebo  Chaque timbre était appliqué 1 fois par semaine pendant 3 cycles de 28 jours.	A : n = 95 B : n = 98	A : 53,3 ans (44 - 67)  B : 50,8 ans (44 - 62)	F

**Tableau 3 : Résumé des données démographiques des patientes ayant participé aux études cliniques pour l'indication : prévention de l'ostéoporose**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
308-3B <sup>30</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo  Deux timbres de taille différente étaient portés en tout temps (au moins un des deux était un placebo) afin de préserver l'insu.	A : application d'un timbre CLIMARA 25 et d'un timbre placebo, une fois par semaine pendant 26 cycles de 28 jours  B : application d'un timbre CLIMARA 50 et d'un timbre placebo, une fois par semaine pendant 26 cycles de 28 jours  C : application d'un timbre CLIMARA 60* et d'un timbre placebo, une fois par semaine pendant 26 cycles de 28 jours  D : application d'un timbre CLIMARA 100 et d'un timbre placebo, une fois par semaine pendant 26 cycles de 28 jours	A : n = 129 B : n = 46	51,2 ans (40 - 71)	F

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
ME 93063 <sup>38</sup>	Étude à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo  Deux timbres de taille différente étaient portés en tout temps (au moins un des deux était un placebo) afin de préserver l'insu.	A : application d'un timbre CLIMARA 50 et d'un timbre placebo  B : application d'un timbre CLIMARA 100 et d'un timbre placebo	A : n = 93 B : n = 48	57,4 ans (44 - 65)	F

\* La vente de CLIMARA 60 (libération contrôlée de 0,060 mg d'estradiol-17β par jour) n'est pas approuvée au Canada.

### Résultats des études

L'étude R-838T-010<sup>33</sup> visait à comparer l'innocuité et l'efficacité des timbres CLIMARA 50 et CLIMARA 100 au timbre placebo appliqués une fois par semaine chez des femmes présentant des symptômes vasomoteurs.

Conclusion : Dans le groupe placebo, 50 patientes sur 72 ont terminé l'étude, dans le groupe CLIMARA 50, 53 patientes sur 72 l'ont terminée et dans le groupe CLIMARA 100, 61 patientes sur 70 l'ont terminée. On a observé une efficacité significativement accrue ( $p \leq 0,05$ ) avec CLIMARA 50 et CLIMARA 100 par rapport au placebo relativement aux bouffées de chaleur; en général, les cotes globales d'efficacité ont aussi été supérieures à celles du placebo. CLIMARA 100 a invariablement donné de meilleurs résultats que CLIMARA 50 pour tous les paramètres d'efficacité. On a noté des effets thérapeutiques statistiquement significatifs ( $p \leq 0,05$ ) avec les deux doses de CLIMARA après seulement trois semaines de traitement.

**Tableau 4 : Étude R-838T-010 – résultats relatifs à l'efficacité**

Paramètres primaires	Valeur correspondant à des doses précises du médicament et signification statistique	Valeur correspondant au placebo ou au témoin actif et signification statistique
Taux hebdomadaire de bouffées de chaleur (moyenne ± é.-t.)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 26 ± 22,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 16 ± 20,9 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 17 ± 21,4 Tous les cycles : 20 ± 21,9</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 24 ± 20,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 14 ± 16,2 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 12 ± 17,5 Tous les cycles : 16 ± 18,6</p>	<p><u>Placebo</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 47 ± 42,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 45 ± 47,1 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 47 ± 48,3 Tous les cycles : 46 ± 45,6</p>
Variation du taux hebdomadaire de bouffées de chaleur par rapport au début de l'étude (moyenne ± é.-t.)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 22 ± 28,2 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 32 ± 30,2 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 31 ± 32,9 Tous les cycles : - 28 ± 30,6</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 29 ± 26,9 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 39 ± 32,9 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 40 ± 33,3 Tous les cycles : - 36 ± 31,4</p>	<p><u>Placebo</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 6 ± 17,5* Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 8 ± 24,0* Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 6 ± 25,0* Tous les cycles : - 6 ± 22,3*</p>
Évaluation globale du traitement par la patiente  (Cote globale : 0 = faible, 1 = moyen, 2 = bon, 3 = très bon, 4 = excellent)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 2,1 ± 1,2*** Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 2,3 ± 1,3 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 2,2 ± 1,4 Tous les cycles : 2,2 ± 1,3</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 2,7 ± 1,1 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 2,7 ± 1,2 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 2,6 ± 1,3 Tous les cycles : 2,6 ± 1,2</p>	<p><u>Placebo</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 1,4 ± 1,2** Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 1,3 ± 1,4** Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 1,2 ± 1,4** Tous les cycles : 1,3 ± 1,3**</p>

\* La variation moyenne par rapport au début de l'étude est significativement plus basse ( $p \leq 0,05$ ) dans le groupe placebo que dans les groupes CLIMARA 50 et CLIMARA 100.

\*\* La cote moyenne est significativement moindre ( $p \leq 0,05$ ) dans le groupe placebo que dans les groupes CLIMARA 50 et CLIMARA 100.

\*\*\* La comparaison par paires avec CLIMARA 50 et CLIMARA 100 est statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ).

L'étude R-838T-011<sup>34</sup> visait à comparer l'innocuité et l'efficacité des timbres CLIMARA 50 et CLIMARA 100 appliqués une fois pas semaine à celle de Premarin en comprimés (0,625 mg d'œstrogènes conjugués) chez des femmes présentant des symptômes vasomoteurs.

**Conclusion :** Dans le groupe Premarin, 120 patientes sur 136 ont terminé l'étude, dans le groupe CLIMARA 50, 101 patientes sur 130 l'ont terminée et dans le groupe CLIMARA 100, 105 patientes sur 124 l'ont terminée. Les trois traitements ont réduit les bouffées de chaleur de façon efficace pour l'ensemble des cycles ainsi que durant chaque cycle. Les taux globaux appuient ces résultats. CLIMARA 100 a donné de meilleurs résultats que CLIMARA 50 et Premarin® pour tous les paramètres d'efficacité évalués. On a observé d'importantes réductions des taux hebdomadaires moyens de bouffées de chaleur après seulement trois semaines de traitement, dans tous les groupes de traitement.

**Tableau 5 : Étude R-838T-011 – résultats relatifs à l’efficacité**

Paramètres primaires	Valeur correspondant à des doses précises du médicament et signification statistique	Valeur correspondant au placebo ou au témoin actif et signification statistique
Taux hebdomadaire de bouffées de chaleur (moyenne ± é.-t.)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 32 ± 35,2 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 21 ± 28,3 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 21 ± 29,0 Tous les cycles : 25 ± 31,4</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 25 ± 24,4 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 13 ± 22,0 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 11 ± 20,5 Tous les cycles : 16 ± 23,1</p>	<p><u>Premarin en comprimés</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 30 ± 30,3 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 19 ± 26,3 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 17 ± 25,2 Tous les cycles : 22 ± 27,9</p>
Variation du taux hebdomadaire de bouffées de chaleur par rapport au début de l’étude (moyenne ± é.-t.)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 20 ± 29,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 32 ± 35,3 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 32 ± 36,6 Tous les cycles : - 28 ± 34,1</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 26 ± 23,5 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 38 ± 25,7 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 40 ± 29,5 Tous les cycles : - 35 ± 26,9</p>	<p><u>Premarin en comprimés</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : - 23 ± 19,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : - 34 ± 25,8 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : - 36 ± 27,8 Tous les cycles : - 31 ± 24,8</p>
Évaluation globale du traitement par la patiente (Cote globale : 0 = faible, 1 = moyen, 2 = bon, 3 = très bon, 4 = excellent)	<p><u>CLIMARA 50</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 2,2 ± 1,1** Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 2,3 ± 1,3* Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 2,3 ± 1,3* Tous les cycles : 2,2 ± 1,2*</p> <p><u>CLIMARA 100</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 2,5 ± 1,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 2,7 ± 1,1 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 2,8 ± 1,2 Tous les cycles : 2,7 ± 1,1</p>	<p><u>Premarin en comprimés</u> Cycle 1 (sem. 1 à 3) : 2,5 ± 1,0 Cycle 2 (sem. 5 à 7) : 2,4 ± 1,1 Cycle 3 (sem. 9 à 11) : 2,4 ± 1,3 Tous les cycles : 2,5 ± 1,1</p>

\* La cote moyenne est significativement plus faible ( $p \leq 0,05$ ) dans le groupe CLIMARA 50 que dans le groupe CLIMARA 100.

\*\* La cote moyenne est significativement plus faible ( $p \leq 0,05$ ) dans le groupe CLIMARA 50 que dans le groupe CLIMARA 100 et que dans le groupe Premarin.

L’étude 92098<sup>35</sup> visait à comparer l’efficacité des timbres CLIMARA 50 et CLIMARA 100 au timbre placebo sur une période de quatre mois chez des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie.

**Conclusion :** Dans le groupe CLIMARA 50 + placebo, 13 patientes sur les 28 ont terminé l’étude, dans le groupe CLIMARA 100 + placebo, 15 patientes sur les 28 ont terminé l’étude et dans le groupe placebo + placebo, une patiente sur les 28 a terminé l’étude. Aux semaines 4 et 16, on a observé une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre les groupes prenant le médicament actif et le groupe placebo relativement aux taux de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes (changement par rapport au début de l’étude).

Les effets sur les autres symptômes de la ménopause évalués (palpitations, céphalées, irritabilité, manque de concentration, troubles du sommeil, dépression, douleur aux articulations, aux os et aux muscles, sécheresse vaginale, baisse de libido, symptômes urinaires et léthargie) ont été variables. Le nombre total moyen de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes éprouvées par les patientes pendant les quatre mois était plus faible dans les groupes prenant le médicament actif que dans le groupe placebo. Les trois comparaisons effectuées ont permis de constater qu'avec le temps, l'effet s'est accru de façon significative sur le plan statistique relativement à ce paramètre, le total mensuel moyen et la gravité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes ayant diminué en cours d'étude.

**Tableau 6 : Étude 92098 – résultats relatifs à l’efficacité**

Paramètres primaires	Valeur correspondant à des doses précises du médicament et signification statistique	Valeur correspondant au placebo ou au témoin actif et signification statistique
Bouffées de chaleur / sueurs nocturnes (changement par rapport au début de l’étude)	<u>CLIMARA 50</u>	<u>Placebo</u>
	Mois 1	Mois 1
	Amélioration 81 %*	Amélioration 35 %
	Aucun changement 19 %	Aucun changement 65 %
	Aggravation 0 %	Aggravation 0 %
	Mois 2	Mois 2
	Amélioration 73 %	Amélioration 83 %
	Aucun changement 27 %	Aucun changement 8 %
	Aggravation 0 %	Aggravation 8
	Mois 3	Mois 3
	Amélioration 91 %	Amélioration 69 %
	Aucun changement 9 %	Aucun changement 31 %
	Aggravation 0 %	Aggravation 0 %
	Mois 4	Mois 4
	Amélioration 100 %*	Amélioration 56 %
	Aucun changement 0 %	Aucun changement 44 %
	Aggravation 0 %	Aggravation 0 %
	Dernière évaluation – amélioration : *	Dernière évaluation – amélioration : n.s.
	<u>CLIMARA 100</u>	
	Mois 1	
Amélioration 73 %*		
Aucun changement 27 %		
Aggravation 0 %		
Mois 2		
Amélioration 78 %		
Aucun changement 22 %		
Aggravation 0 %		
Mois 3		
Amélioration 80 %		
Aucun changement 20 %		
Aggravation 0 %		
Mois 4		
Amélioration 77 %		
Aucun changement 23 %		
Aggravation 0 %		
Dernière évaluation – amélioration : *		

Paramètres primaires	Valeur correspondant à des doses précises du médicament et signification statistique	Valeur correspondant au placebo ou au témoin actif et signification statistique
N <sup>bre</sup> total de bouffées de chaleur / sueurs nocturnes (moyenne ± é.-t.)	<u>CLIMARA 50</u> Mois 1 98,4 ± 95,5 Mois 2 28,0 ± 53,2 Mois 3 6,6 ± 12,4 Mois 4 2,4 ± 4,6	<u>Placebo</u> Mois 1 151,8 ± 129,7 Mois 2 81,8 ± 88,0 Mois 3 48,1 ± 54,5 Mois 4 37,0 ± 59,4
	<u>CLIMARA 100</u> Mois 1 49,6 ± 53,3 Mois 2 21,0 ± 30,8 Mois 3 14,8 ± 20,6 Mois 4 13,9 ± 25,5	
Gravité : Cote moyenne totale relative aux bouffées de chaleur / sueurs nocturnes (moyenne ± é.-t.)	<u>CLIMARA 50</u> Mois 1 205 ± 256 Mois 2 50 ± 104 Mois 3 8 ± 12 Mois 4 3 ± 6	<u>Placebo</u> Mois 1 307 ± 306 Mois 2 143 ± 159 Mois 3 91 ± 112 Mois 4 61 ± 101
	<u>CLIMARA 100</u> Mois 1 87 ± 102 Mois 2 35 ± 55 Mois 3 23 ± 34 Mois 4 18 ± 34	
Effet global du traitement sur les symptômes de la ménopause selon le chercheur et selon la patiente	Évaluation faite par la patiente <u>CLIMARA 50</u> Grande amélioration 75 %** Amélioration 16 % Aucun changement 8 % <u>CLIMARA 100</u> Grande amélioration 53 % Amélioration 38 % Aucun changement 7 % Évaluation faite par le chercheur <u>CLIMARA 50</u> Grande amélioration 66 %** Amélioration 25 % Aucun changement 8 % <u>CLIMARA 100</u> Grande amélioration 33 % Amélioration 53 % Aucun changement 7 %	Évaluation faite par la patiente <u>Placebo</u> Grande amélioration 22 % Amélioration 55 % Aucun changement 22 % Évaluation faite par le chercheur <u>Placebo</u> Grande amélioration 11 % Amélioration 66 % Aucun changement 22 %

\* Différence statistiquement significative (p < 0,05) par rapport au placebo (analyse de la variance)

\*\* Différence statistiquement significative (p < 0,05) par rapport au placebo (test de Cochran-Mantel)

n.s. Non significatif

L'étude 97074A<sup>36</sup> visait à comparer l'efficacité de CLIMARA 25 au placebo pour réduire la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées.

Conclusion : On a confirmé que l'efficacité de CLIMARA 25 était supérieure à celle du placebo pour réduire la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées.

**Tableau 7 : Étude 97074A – résultats relatifs à l'efficacité**

Changement du nombre moyen de bouffées de chaleur par semaine par rapport au début de l'étude selon le traitement et le cycle						
Groupe de traitement		Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Toutes les patientes	Patientes ayant terminé l'étude
CLIMARA 25 (n = 92)	n	88	87	84	89	85
	moyenne	- 39,4	- 58,6	- 61,2	- 60,8	- 61,2
	é.-t.	31,4	36,2	37,6	37,7	37,9
Placebo (n = 94)	n	91	79	73	91	77
	moyenne	- 36,3	- 51	- 49,9	- 47,2	- 51
	é.-t.	77,3	100,9	110,2	100,7	108,9
	valeur <i>p</i>	0,0171*	0,0017*	0,0003*	< 0,0001*	0,0003*

\*  $p < 0,05$

L'étude 97095A<sup>37</sup> visait à comparer l'efficacité de CLIMARA 25 à celle d'EEC administrés tous les jours par voie orale pour réduire la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées.

Conclusion : CLIMARA 25 et les EEC administrés tous les jours par voie orale ont présenté la même efficacité relativement à la réduction de la fréquence et de la gravité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées.

**Tableau 8 : Étude 97095A – résultats relatifs à l'efficacité**

Changement du nombre moyen de bouffées de chaleur par semaine par rapport au début de l'étude selon le traitement et le cycle						
Groupe de traitement		Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Toutes les patientes	Patientes ayant terminé l'étude
CLIMARA 25 (n = 95)	n	94	88	82	94	86
	moyenne	- 40,0	- 61,2	- 66,0	- 65,4	- 66,5
	é.-t.	32,2	40,7	43,3	42,6	42,8
0,3 mg d'EEC administrés tous les jours (n = 98)	n	95	88	86	96	87
	moyenne	- 39,0	- 62,3	- 66,1	- 63,1	- 65,4
	é.-t.	41,3	41,3	50,3	50,2	50,5
	valeur <i>p</i>	0,4866	0,7858	0,7565	0,9398	0,9573

L'étude 308-3B<sup>30</sup> visait à comparer l'efficacité de quatre doses différentes de CLIMARA à celle du placebo relativement à la prévention de l'ostéoporose du rachis lombaire chez des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie.

Conclusion : Sur les 175 patientes ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire, 78 ont abandonné l'étude prématurément (17 sur 32 dans le groupe CLIMARA 25, 12 sur 31 dans le groupe CLIMARA 50, 9 sur 31 dans le groupe CLIMARA 60, 13 sur 31 dans le groupe CLIMARA 100 et 27 sur 46 dans le groupe placebo).

Quelle que soit la dose de CLIMARA administrée, on a noté une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire et de la hanche toutes les fois qu'on l'a mesurée. Le pourcentage moyen d'augmentation de la DMO à 24 mois par rapport au placebo variait entre 4,86 et 7,19 % pour le rachis lombaire, et entre 2,30 et 5,09 % pour la hanche. On n'a observé aucune perte de DMO du rachis lombaire chez une majorité de patientes dans chaque groupe CLIMARA, quelle que soit la dose. À 24 mois, cette proportion était de 69 % dans le groupe CLIMARA 25, de 94 % dans le groupe CLIMARA 50 et de 90 % dans le groupe CLIMARA 100. Ces résultats étaient appuyés par les changements relatifs aux paramètres biochimiques, et aux taux d'ostéocalcine sérique, de désoxypyridinoline urinaire et de pyridinoline urinaire, qui témoignaient d'une diminution du renouvellement osseux.

**Tableau 9 : Étude 308-3B – résultats relatifs à l’efficacité dans le cas du rachis lombaire**

<b>Densité minérale osseuse du rachis lombaire (L2 à L4, vue AP) : pourcentage moyen de changement par rapport au début de l’étude</b>						
<b>Groupe de traitement</b>		<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>18 mois</b>	<b>24 mois</b>	<b>Dernière visite</b>
CLIMARA 25	n	25	20	17	16	25
	moyenne	1,16	2,67	3,57	2,37	2,32
	valeur p <sup>a</sup>	0,0090 <sup>†</sup>	0,0028 <sup>†</sup>	0,0009 <sup>†</sup>	0,0008 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
CLIMARA 50	n	23	21	18	18	23
	moyenne	2,54	3,84	3,41	4,09	3,74
	valeur p <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
CLIMARA 60**	n	24	24	22	20	25
	moyenne	2,02	2,97	3,02	3,28	3,45
	valeur p <sup>a</sup>	0,0003 <sup>†</sup>	0,0014 <sup>†</sup>	0,0016 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
CLIMARA 100	n	27	24	23	21	27
	moyenne	3,14	3,68	4,53	4,7	5,2
	valeur p <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>				
Placebo	n	34	26	22	21	34
	moyenne	- 0,78	- 0,82	- 0,78	- 2,49	- 2,33
Valeur p globale*		< 0,0001 ‡	< 0,0001 ‡	0,0001 ‡	< 0,0001 ‡	< 0,0001 ‡

<sup>a</sup> Valeur p relative à la comparaison de chaque dose au placebo; les valeurs p ont été corrigées selon la méthode de Hochberg.

<sup>†</sup> P1 < 0,0412

\* Valeur p obtenue à partir du modèle suivant :  $Y = TMT \text{ INV}$ , où Y = paramètre d’évaluation et TMT = effet du traitement; INV = effet attribuable au chercheur

‡ p < 0,05

\*\* La vente de CLIMARA 60 (libération contrôlée de 0,060 mg d’estradiol-17β par jour) n’est pas approuvée au Canada.

**Tableau 10 : Étude 308-3B – résultats relatifs à l’efficacité dans le cas de la hanche totale**

Densité minérale osseuse de la hanche totale : pourcentage moyen de changement par rapport au début de l’étude						
Groupe de traitement		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	Dernière visite
CLIMARA 25	n	23	18	16	14	23
	moyenne	0,81	1,31	0,47	0,26	0,65
	valeur p <sup>a</sup>	0,0141 <sup>†</sup>	0,0010 <sup>†</sup>	0,0106 <sup>†</sup>	0,0202 <sup>†</sup>	0,0044 <sup>†</sup>
CLIMARA 50	n	24	22	18	18	24
	moyenne	1,19	2,35	2,31	2,85	2,41
	valeur p <sup>a</sup>	0,0023 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
CLIMARA 60**	n	23	22	21	20	23
	moyenne	0,71	1,38	1,94	3,05	2,61
	valeur p <sup>a</sup>	0,0176 <sup>†</sup>	0,0003 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
CLIMARA 100	n	24	22	22	21	25
	moyenne	0,84	1,31	2,13	2,03	1,98
	valeur p <sup>a</sup>	0,0131 <sup>†</sup>	0,0003 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>	< 0,0001 <sup>†</sup>
Placebo	n	34	26	22	21	34
	moyenne	- 0,73	- 1,17	- 1,89	- 2,04	- 1,66
Valeur p globale*	valeur p*	0,0141‡	< 0,0001‡	0,0001‡	< 0,0001‡	< 0,0001‡

<sup>a</sup> Valeur p relative à la comparaison de chaque dose au placebo; les valeurs p ont été corrigées selon la méthode de Hochberg.

<sup>†</sup> P1 < 0,0412

\* Valeur p obtenue à partir du modèle suivant : Y = TMT INV, où Y = paramètre d’évaluation et TMT = effet du traitement; INV = effet attribuable au chercheur

‡ p < 0,05

\*\* La vente de CLIMARA 60 (libération contrôlée de 0,060 mg d’estradiol-17β par jour) n’est pas approuvée au Canada.

L'étude ME-93063<sup>38</sup> visait à comparer l'effet du traitement par CLIMARA 50 et CLIMARA 100 à celle du placebo sur la densité minérale osseuse chez des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie.

**Conclusion** : Sur les 141 patientes ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire, 47 ont abandonné l'étude prématurément (19 sur 47 dans le groupe CLIMARA 50, 13 sur 46 dans le groupe CLIMARA 100, 15 sur 48 dans le groupe placebo). CLIMARA 50 et CLIMARA 100 se sont révélés d'une grande efficacité pour augmenter la densité minérale osseuse et maîtriser les symptômes de la ménopause.

**Tableau 11 : Étude ME-93063 – résultats relatifs à l'efficacité**

<b>Augmentation de la densité minérale osseuse dans la hanche (région trochantérienne, triangle de Ward, col du fémur) et le rachis (L2 à L4)</b>				
<b>Groupe de traitement</b>	<b>48 semaines</b>		<b>96 semaines</b>	
	<b>Moyenne (% de changement)</b>	<b>IC de 95 %</b>	<b>Moyenne (% de changement)</b>	<b>IC de 95 %</b>
<b>Triangle de Ward</b>				
CLIMARA 100	+ 1,84	- 0,89, + 4,57	+ 4,88*	+ 2,09, + 7,68
CLIMARA 50	+ 3,70*	+ 1,80, + 5,60	+ 7,74*	+ 5,11, + 10,37
placebo	- 1,43	- 3,49, + 0,63	- 3,18	- 6,43, + 0,07
<b>Région trochantérienne</b>				
CLIMARA 100	+ 3,65*	+ 2,12, + 5,19	+ 7,60*	+ 5,78, + 9,42
CLIMARA 50	+ 4,67*	+ 3,35, + 6,00	+ 7,87*	+ 5,60, + 10,15
placebo	- 0,18	- 1,84, + 1,48	- 1,14	- 2,76, + 0,48
<b>Col du fémur</b>				
CLIMARA 100	+ 3,29*	+ 1,61, + 4,98	+ 5,63*	+ 3,87, + 7,38
CLIMARA 50	+ 3,57*	+ 2,35, + 4,79	+ 5,73*	+ 4,25, + 7,21
placebo	0,00	- 1,39, + 1,38	- 1,55	- 4,12, + 1,03
<b>Rachis (L2 à L4)</b>				
CLIMARA 100	+ 5,60*	+ 4,19, + 7,02	+ 8,66*	+ 7,15, + 10,18
CLIMARA 50	+ 4,09*	+ 2,55, + 5,63	+ 7,25*	+ 5,74, + 8,76
placebo	+ 0,64	+ 0,50, + 1,77	+ 0,38	- 1,11, + 1,86

Remarque : Les valeurs positives indiquent une augmentation de la densité osseuse.

\* Valeur p > 0,05 par rapport au placebo

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

Des études de sensibilisation ont été effectuées chez des cobayes auxquels on a administré un placebo et CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté). Aucune réaction allergique n'a été observée durant la phase de provocation de ces études.

Le potentiel d'irritation cutanée chez l'être humain a été évalué au cours de trois études cliniques. Dans la première, une étude ouverte d'une durée de 21 jours portant sur 23 femmes ménopausées, on a comparé l'irritation cumulative causée par CLIMARA, ESTRADERM<sup>®</sup> (système transdermique d'estradiol hémihydraté), Micropore<sup>®</sup> (sparadrap inerte) et un placebo. Micropore et ESTRADERM sont deux produits vendus au Canada. Les résultats ont indiqué que le potentiel d'irritation de CLIMARA était très faible, et qu'ESTRADERM causait légèrement plus d'irritation que CLIMARA.

La deuxième étude, menée chez 99 femmes ménopausées, a permis de montrer une fréquence d'irritation cutanée comparable pour CLIMARA et ESTRADERM. Une irritation d'intensité variée a été observée chez 75 et 70 % des sujets recevant respectivement CLIMARA et ESTRADERM au cours de l'étude d'une durée de trois semaines. À la fin de la troisième semaine, on a observé une irritation cliniquement significative (définie comme un érythème léger accompagné de démangeaisons, d'une sensation de brûlure ou de picotement ou comme un érythème modéré ou grave accompagné ou non d'autres symptômes) chez 9 % des femmes du groupe CLIMARA comparativement à 11 % des femmes du groupe ESTRADERM.

La troisième étude a permis de comparer le degré d'irritation causé par CLIMARA et par ESTRADERM chez un total de 482 femmes ménopausées (241 par groupe de traitement), sur une période de quatre semaines. La fréquence globale de l'irritation était élevée dans les deux groupes : 87 % pour le groupe CLIMARA et 77 % pour le groupe ESTRADERM. L'évaluation à la quatrième semaine (paramètre primaire) n'a révélé aucune différence entre les deux groupes (14,1 % pour le groupe CLIMARA et 14,8 % pour le groupe ESTRADERM).

Une autre étude de sensibilisation a été menée auprès de 102 femmes ménopausées. La plupart des sujets du groupe CLIMARA et du groupe placebo ne présentaient aucune irritation visible durant les tests préliminaires ou les tests de provocation. Seules deux femmes présentaient une certaine irritation à la suite du test de provocation; toutefois elles ont subi un deuxième test de provocation qui n'a causé aucune irritation. On a donc conclu que le potentiel de sensibilisation de contact associé à CLIMARA était minime.

### Pharmacocinétique

Les timbres CLIMARA 25, CLIMARA 50, CLIMARA 75 et CLIMARA 100 assurent respectivement la libération contrôlée, dans la circulation générale, de 0,025, de 0,05, de 0,075 et de 0,1 mg d'estradiol par jour. Au cours d'une étude effectuée chez 24 femmes ménopausées qui ont utilisé des timbres durant trois semaines, le timbre CLIMARA 100 a permis d'obtenir des concentrations maximales moyennes d'estradiol d'environ 100 pg/mL. À la fin de chaque période de port d'un même timbre, les valeurs minimales étaient d'environ 35 pg/mL. D'une semaine à l'autre, les courbes de concentration sérique étaient pratiquement identiques, ce qui indique que l'accumulation d'estradiol dans l'organisme était faible, voire

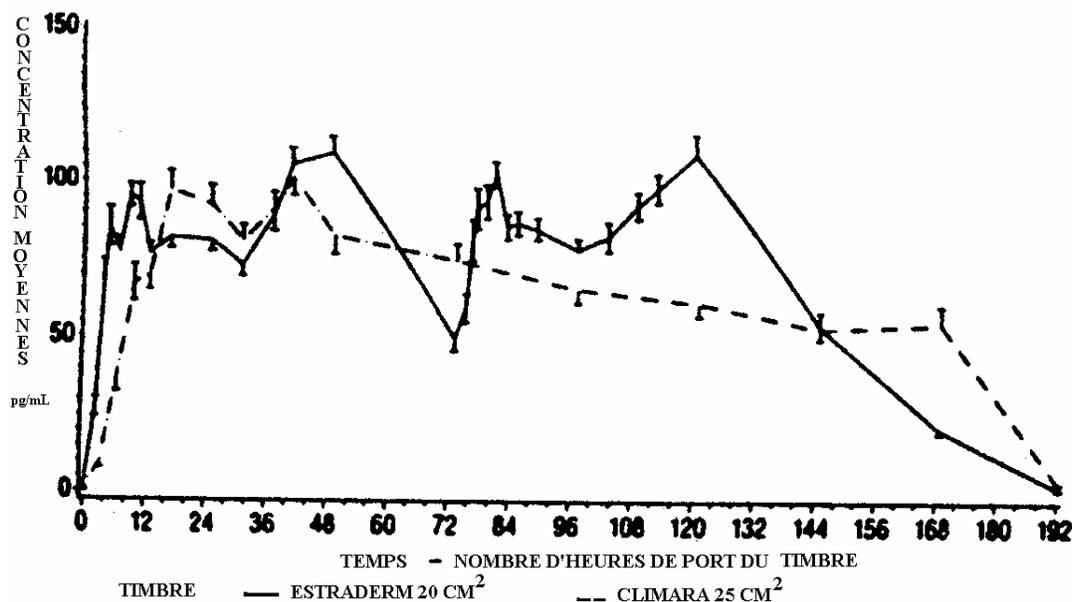
nulle. Les concentrations sériques maximales et minimales d'estrone étaient respectivement de 60 et de 40 pg/mL. Les concentrations sériques d'estradiol et d'estrone sont revenues aux valeurs initiales (soit moins de 17 pg/mL d'estradiol et moins de 30 pg/mL d'estrone) en 6 à 24 heures après le retrait du dernier timbre.

On a confirmé que le comportement pharmacocinétique de CLIMARA est linéaire. Dans une étude portant sur 54 femmes ménopausées qui ont porté un timbre pendant une semaine, les concentrations sériques d'estradiol et les paramètres pharmacocinétiques étaient deux fois plus élevés avec CLIMARA 100 qu'avec CLIMARA 50. De plus, des analyses statistiques ont confirmé la proportionnalité 2:1 entre les deux doses.

En moyenne, les concentrations d'estradiol sérique à l'équilibre étaient d'environ 70 pg/mL avec CLIMARA 100, et d'environ 35 pg/mL avec CLIMARA 50.

Dans deux études, on a comparé l'application d'un seul timbre CLIMARA pendant une semaine avec l'application consécutive de timbres ESTRADERM pendant trois, puis quatre jours. Le timbre CLIMARA 100 (25 cm<sup>2</sup>) a été comparé au timbre ESTRADERM de 20 cm<sup>2</sup> (voir la figure 1) et le timbre CLIMARA 50 (12,5 cm<sup>2</sup>), avec le timbre ESTRADERM de 10 cm<sup>2</sup>. Au cours d'un cycle de traitement d'une semaine, les deux doses de CLIMARA ont permis de maintenir des concentrations maximales et des concentrations moyennes à l'équilibre significativement inférieures aux taux obtenus avec ESTRADERM. Cependant, vers la fin de chaque cycle de traitement, les taux d'estradiol sérique obtenus avec CLIMARA étaient similaires (sixième jour) ou supérieurs (septième jour) aux taux obtenus avec ESTRADERM. En conséquence, la différence entre les concentrations minimales et les concentrations à la fin de la période d'application, attribuables à la fluctuation des taux libérés, était de trois à quatre fois moins importante avec CLIMARA.

**Figure 1.** Concentrations moyennes d'estradiol sérique obtenues avec un timbre CLIMARA 100 (25 cm<sup>2</sup>) pendant une semaine et deux timbres ESTRADERM (20 cm<sup>2</sup>) portés consécutivement pendant trois et quatre jours



## TOXICOLOGIE

### Toxicologie chez l'animal

La toxicité de CLIMARA (système transdermique d'estradiol hémihydraté) a été évaluée chez le lapin et le cobaye. Lors de tests classiques d'irritation cutanée primaire chez des lapins albinos, un degré d'irritation comparable a été observé sur une peau intacte ou éraflée, qu'il s'agisse de timbres contenant une substance active ou un placebo. CLIMARA a été jugé faiblement irritant en raison d'un érythème léger observé après le retrait du timbre; tout signe d'irritation avait disparu 48 heures après le retrait du timbre.

Dans une étude sur l'irritation cutanée cumulative, également effectuée chez le lapin, on a comparé le potentiel d'irritation de CLIMARA, d'ESTRADERM et d'un placebo. ESTRADERM est un produit vendu au Canada. L'irritation produite sur une peau intacte et sur une peau éraflée par les timbres CLIMARA et les timbres placebo était comparable et disparaissait généralement dans les 48 heures suivant le retrait des timbres. Il a également été montré qu'ESTRADERM causait moins d'irritation que CLIMARA, mais cette différence était attribuable à l'adhérence moins efficace d'ESTRADERM, conduisant à une occlusion moins complète de la région cutanée couverte par le timbre.

### Études particulières sur la tolérabilité chez l'humain

Des études de cytotoxicité sur CLIMARA ont produit des résultats dans les limites acceptables — limites fondées sur des études portant sur d'autres systèmes adhésifs, notamment le sparadrap chirurgical.

La pellicule adhésive du timbre CLIMARA est faite d'un copolymère composé principalement d'acrylate d'isooctyle (IOA), d'une petite quantité d'acétate de vinyle (VoAc) et d'une quantité encore plus faible d'acrylamide (ACM). L'IOA et le VoAc ne sont ni mutagènes ni cancérigènes, et la présence résiduelle de faibles taux de tout monomère dans la substance adhésive serait sans risque pour la santé des patientes utilisant CLIMARA. Des études de toxicité ont cependant montré que l'ACM avait un pouvoir mutagène et cancérigène. Aucun effet cancérigène n'a été observé dans une étude portant sur des travailleurs exposés à l'ACM dans leur milieu de travail. Étant donné que le timbre CLIMARA 100 (25 cm<sup>2</sup>) peut contenir de très faibles taux (9,6 µg) d'acrylamide monomère résiduel, une évaluation du risque a été effectuée. On a confirmé que l'exposition à l'ACM associée au port du timbre CLIMARA était moins importante que l'exposition environnementale résultant de la consommation d'eau potable au cours d'une vie.

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et à long terme d'œstrogènes naturels ou d'œstrogènes de synthèse augmente la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

ESTRADERM® est une marque déposée de NOVARTIS.

Micropore® est une marque déposée de 3M.

## RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the Women=s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women=s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-333.
2. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women=s Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-3253.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-613.
5. 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.
6. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. The Women=s Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-2662.
7. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.
8. JF Dunn, BC Nisula, and D Rodbard. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 53:58-68.
9. Bolt HM. Metabolism of estrogens -natural and synthetic. *Pharmacol Ther*. 1979; 4:155-181.
10. Schubert W, Cullberg G, Edgar B, Hedner T. Inhibition of 17 beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas*. 1994; 20(2-3):155-163.

11. Lin J, Lu A. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998; 35(5):361-390.
12. Düsterberg B and Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas*. 1982; 4:315-324.
13. Kuhnz W, Gansau C and Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 $\beta$ -estradiol. *Drug Res*. 1993; 43(II)9:966-973.
14. Sandberg AA and Slaunwhite WR. Studies on phenolic steroids in human subjects. II. The metabolic fate and hepatobiliary-enteric circulation of <sup>14</sup>C-estrone and <sup>14</sup>C-estradiol in women. *J Clin Invest*. 1957; 36:1266-1278.
15. Kuhnz W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: Oettel M, Schillinger E, eds. *Estrogens and antiestrogens II*. Springer, Berlin / Heidelberg, 1999; 261-322.
16. Adlercreutz H, Martin F, Jarvenpaa P, Fotsis T. Steroid absorption and enterohepatic recycling. *Contraception*. 1979; 20:201-223.
17. Balfour JA, Heel, RC. Transdermal estradiol - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs*. 1990; 40(4):561-582.
18. Balfour JA, McTavish, D. Transdermal estradiol. A review of its pharmacological profile, and therapeutic potential in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Drugs and Aging*. 1992; 2:487-507.
19. Christiansen, C. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest*. 1980; 10:273-279.
20. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger, B. Endogenous Hormones and the Risk of Hip and Vertebral Fractures Among Older Women. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339(11):733-738.
21. Van Erpecum KJ, [Van Berge Henegouwen GP](#), [Verschoor L](#), [Stoelwinder B](#), Willekens FL. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 1991; 100(2):482-488.
22. Gordon SF, Thompson KA, Ruoff GE, Lane PJ, Schwenker CE. Efficacy and safety of a seven-day, transdermal estradiol drug delivery system: Comparison with conjugated estrogens and placebo. *Int J Fertil*. 1995; 40:126-134.
23. Gordon SF. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995; 173(3, Part 2):999-1004.

24. Hassager C, Riis BJ, Strom V, Guyene TT, Christiansen C. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation*. 1987; 76(4):753-758.
25. Riis, BJ. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156:61-65.
26. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362:428-432.
27. Sefaty D, Caulin F. Efficacy and tolerability of transdermal 17 beta estradiol in patients with climacteric symptoms: dose titration according to individual choice. *Current Therapeutic Research*. 1996; 57:506-515.
28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease - ten-year followup from the Nurse's Health Study. *New Engl J Med*. 1991; 325:756-762.
29. Menopause: A report by the Special Advisory Committee on Reproductive Physiology to the Drugs Directorate Health Protection Branch, Health Canada. 1995.
30. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstetrics & Gynecology*. 1999; 94:330-336.
31. Étude R-838T-013, données internes.
32. Schubert W, Eriksson U, Edgar B, Cullberg G, Hedner, T. Flavonoids in grapefruit juice inhibit the in vitro hepatic metabolism of 17 beta-estradiol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1995; 20(3):219-224.
33. Étude R-838T-010, données internes.
34. Étude R-838T-011, données internes.
35. Étude 92098, données internes.
36. Étude 97074A, données internes.
37. Étude 97095A, données internes.
38. Étude ME-93063, données internes.
39. Evans SF and Davie MWJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinology*. 1996; 44:79-84.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

PrCLIMARA® 25  
PrCLIMARA® 50  
PrCLIMARA® 75  
PrCLIMARA® 100

système transdermique d'estradiol hémihydraté

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CLIMARA et s'adresse tout particulièrement à la consommatrice. Il ne s'agit que d'un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur CLIMARA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament

L'emploi de CLIMARA est approuvé dans les situations suivantes :

- Soulagement des symptômes de la ménopause

Lorsqu'une femme atteint la ménopause vers l'âge de 50 ans, c'est-à-dire lorsque ses règles cessent définitivement, ses ovaires arrêtent de produire des œstrogènes, principales hormones femelles. Il arrive parfois qu'on enlève les ovaires par intervention chirurgicale, entraînant ainsi une ménopause « chirurgicale ».

Lorsque les taux d'œstrogènes commencent à diminuer, certaines femmes ressentent des symptômes très inconfortables comme une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des poussées subites et intenses de chaleur et de transpiration appelées bouffées de chaleur. Dans certains cas, les bouffées de chaleur occasionnent de fréquents épisodes d'éveil nocturne, et ces troubles du sommeil se traduisent par des signes de fatigue, d'irritabilité et de dépression. L'administration d'œstrogènes de remplacement peut permettre une diminution considérable, voire l'élimination, des bouffées de chaleur.

La carence en œstrogènes se traduit par des changements au niveau du vagin et de la vulve (qui causent des démangeaisons, une sensation de brûlure, une sécheresse et des douleurs durant les relations sexuelles) et de l'urètre (qui causent des douleurs ou une sensation de brûlure au moment d'uriner et un besoin fréquent d'uriner). L'œstrogénothérapie peut réduire ces symptômes.

CLIMARA 50, CLIMARA 75 et CLIMARA 100 sont approuvés dans les situations suivantes :

- Réduction des risques d'ostéoporose (faiblesse des os)

À la ménopause, les os de toutes les femmes commencent à perdre rapidement du calcium en raison de la diminution de la quantité d'œstrogènes produite par l'organisme. Avec le temps, cette perte cause l'amincissement des os, ce qu'on appelle l'ostéoporose. Les os s'affaiblissent et risquent davantage de casser, ce qui entraîne fréquemment des fractures des vertèbres, de la hanche et des poignets. La prise d'œstrogènes après la ménopause ralentit la perte osseuse et peut prévenir les fractures.

Vous devez prendre en considération les autres traitements offerts pour prévenir l'ostéoporose postménopausique avant d'envisager celui par CLIMARA. Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien des mesures qui devraient accompagner le traitement par CLIMARA, notamment adopter une alimentation appropriée, prendre du calcium et de la vitamine D, abandonner le tabac et faire régulièrement des exercices avec mise en charge.

Parmi les femmes qui risquent de souffrir d'ostéoporose, on compte celles qui ont de forts antécédents familiaux d'ostéoporose ou de fractures survenues à un âge avancé et les femmes de race blanche qui sont minces, qui fument et qui ne font pas d'exercice.

Les femmes qui ont été ménopausées plus jeunes que normalement ou qui ont subi l'ablation des ovaires à un jeune âge risquent davantage que les autres de souffrir plus tôt d'ostéoporose.

Chez les femmes qui ont conservé leur utérus, CLIMARA doit toujours être employé en association à un progestatif. Si votre utérus a été enlevé au cours d'une intervention chirurgicale, vous êtes à l'abri de l'hyperplasie de l'endomètre et n'avez donc pas besoin de prendre périodiquement un progestatif.

Si vous vous posez des questions, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### Emploi des progestatifs :

Non seulement l'estradiol libéré par CLIMARA procure-t-il un soulagement des symptômes de la ménopause, mais il peut également stimuler la croissance de l'endomètre, muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus, tout comme le font les œstrogènes produits naturellement par l'organisme. Chez la femme ménopausée qui a conservé son utérus, la stimulation de la croissance de l'endomètre peut entraîner des saignements irréguliers et, dans certains cas, provoquer une affection de l'utérus appelée hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre

(cancer de la muqueuse de l'utérus). Le risque d'hyperplasie de l'endomètre est atténué lorsqu'un progestatif est administré régulièrement pendant un certain nombre de jours, conjointement avec l'œstrogénothérapie substitutive.

Vous devez prendre CLIMARA uniquement sous la surveillance de votre médecin, qui doit vous examiner régulièrement, au moins une fois par année, afin de déterminer si le traitement entraîne des effets indésirables. Votre première visite de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement. Votre médecin pourra alors vérifier votre tension artérielle, vous examiner les seins et réaliser un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devez subir une mammographie avant d'entreprendre le traitement, et à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Celui-ci peut également demander la réalisation de certaines analyses de sang. Vous devez discuter en profondeur des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive (HTS) avec votre médecin. Vous devez également réévaluer régulièrement avec lui la nécessité de poursuivre ce traitement.

#### **Effets du médicament**

CLIMARA est un timbre médicamenté qui contient un œstrogène, l'estradiol, soit la même hormone que l'organisme produit naturellement. Lorsque vous appliquez ce timbre sur votre peau, l'hormone traverse cette dernière et pénètre dans votre organisme.

#### **Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament**

Vous ne devez pas prendre CLIMARA si vous :

- êtes enceinte ou allaitez;
- avez une maladie du foie évolutive, une tumeur (bénigne ou maligne) au foie ou des antécédents d'une telle tumeur;
- avez déjà eu certains types de cancer, comme le cancer de l'endomètre (muqueuse de l'utérus); si vous avez ou avez déjà eu un cancer, consultez votre médecin pour savoir si vous devez prendre CLIMARA;
- avez un cancer du sein confirmé ou présumé, ou des antécédents d'un tel cancer; si vous avez ou avez déjà eu ce type de cancer, consultez votre médecin pour savoir si vous devez prendre CLIMARA;
- avez déjà eu de l'hyperplasie endométriale (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus);
- avez eu des saignements génitaux anormaux ou de cause inconnue;
- avez des antécédents de crise cardiaque, de maladie du cœur ou d'accident cérébrovasculaire;

- avez déjà eu des caillots de sang ou une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- êtes à risque de présenter un caillot de sang, notamment si vous êtes née avec certains troubles de la coagulation sanguine;
- avez déjà perdu la vue partiellement ou en totalité en raison d'une maladie affectant les vaisseaux sanguins des yeux;
- avez eu des réactions allergiques ou inhabituelles après avoir pris des œstrogènes ou tout ingrédient entrant dans la composition de CLIMARA.

#### **Ingrédient médicamenteux**

Estradiol hémihydraté

#### **Ingrédients non médicamenteux**

Copolymère acrylique (composé d'acrylate d'isooctyle, d'acrylamide et de copolymère d'acétate vinyle), oléate d'éthyle, monolaurate de glycérile, myristate d'isopropyle

#### **Présentation**

Le timbre CLIMARA est offert en quatre doses : CLIMARA 25 (contenant 2,0 mg d'estradiol), CLIMARA 50 (contenant 3,8 mg d'estradiol), CLIMARA 75 (contenant 5,7 mg d'estradiol) et CLIMARA 100 (contenant 7,6 mg d'estradiol).

Chaque boîte de CLIMARA contient quatre timbres.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) est une importante étude qui visait à comparer les avantages et les risques liés à la prise orale d'*associations œstroprogestatives* et d'*œstrogènes seuls* à ceux d'un placebo (un comprimé ne contenant aucun ingrédient actif) chez les femmes ménopausées.

L'étude WHI a révélé une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident cérébrovasculaire, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées qui avaient reçu une *association œstroprogestative* par voie orale.

L'étude WHI a révélé une augmentation du risque d'accident cérébrovasculaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées

ayant subi une hystérectomie (enlèvement chirurgical de l'utérus) qui avaient reçu des *œstrogènes seuls* par voie orale.

Par conséquent, vous devez bien prendre en considération les points suivants :

- Le traitement par l'association œstroprogestative accroît le risque de cancer du sein envahissant, de crise cardiaque, d'accident cérébrovasculaire et de formation de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- Le traitement par des œstrogènes seuls accroît le risque d'accident cérébrovasculaire et de formation de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas servir à prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.

Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits **à la plus faible dose efficace** et pendant **la plus courte période possible**. Un suivi médical régulier est recommandé.

### Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI ont révélé que, par rapport au placebo, le traitement par une *association œstroprogestative* augmentait le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Les résultats de l'étude WHI n'ont révélé aucune différence relativement au risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie, qu'elles aient pris des *œstrogènes seuls* ou un placebo.

Les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogènes.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui présentent des masses dans les seins ou encore celles qui ont subi une biopsie des seins ou dont la mammographie (radiographie des seins) a révélé des anomalies doivent consulter leur médecin avant d'entreprendre une HTS.

Les femmes doivent subir une mammographie avant d'entreprendre une HTS, puis à intervalles réguliers pendant le traitement, selon les recommandations du médecin. Dans certains cas, l'HTS pourrait rendre plus difficile la détection d'un cancer du sein par mammographie.

On recommande à toutes les femmes de se faire examiner régulièrement les seins par un médecin et de pratiquer périodiquement un auto-examen. Vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

### Cancer de l'ovaire

Dans certaines études, les traitements par des *œstrogènes seuls* et par une *association œstroprogestative* pendant 5 ans et plus ont été associés à un risque accru de cancer de l'ovaire.

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

Le traitement par des *œstrogènes seuls* chez les femmes ménopausées ayant conservé leur utérus accroît le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), ce qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

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

Vous devez discuter avec votre médecin du traitement progestatif ainsi que des facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également mentionner tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel à votre médecin.

Si on vous a enlevé l'utérus, vous ne risquez pas d'être atteinte d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Par conséquent, un traitement progestatif n'est généralement pas nécessaire.

### Maladie du cœur et accident cérébrovasculaire

Les résultats de l'étude WHI ont révélé que, par rapport au placebo, le traitement par une *association œstroprogestative* augmentait le risque d'accident cérébrovasculaire et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées.

Les résultats de l'étude WHI ont révélé une augmentation du risque d'accident cérébrovasculaire, mais n'ont montré aucune différence quant au risque de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et ayant reçu des *œstrogènes seuls* comparativement au placebo.

### Coagulation anormale du sang

Les résultats de l'étude WHI ont révélé une augmentation du risque de caillots de sang dans les poumons et dans les veines profondes chez les femmes ménopausées ayant reçu une *association œstroprogestative* comparativement au placebo.

Les résultats de l'étude WHI ont révélé une augmentation du risque de caillots de sang dans les veines profondes, mais n'ont montré aucune différence quant au risque de caillots de sang dans les poumons chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et ayant reçu des *œstrogènes seuls* comparativement au placebo.

Le risque de formation de caillots de sang augmente aussi avec l'âge, si vous ou un membre de votre famille avez déjà eu de tels caillots, si vous fumez ou avez un important surplus de poids. De plus, il s'accroît temporairement si vous êtes immobilisée de façon prolongée ou avez subi une intervention chirurgicale importante. Comme la présence de caillots de sang peut mettre votre vie en danger ou causer une grave invalidité, vous devez discuter des facteurs de risque de leur formation avec votre médecin.

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

Le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des *œstrogènes*.

### **Démence**

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude de l'étude WHI, a permis de montrer une augmentation du risque de démence (perte de mémoire et de fonctions intellectuelles) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus ayant reçu une *association œstroprogestative* comparativement à un placebo.

L'étude WHIMS n'a révélé aucune différence quant au risque de démence chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus, qu'elles aient pris des *œstrogènes seuls* par voie orale ou un placebo.

### **Sensibilité cutanée**

On sait que les applications topiques (médicaments que l'on met sur la peau) peuvent entraîner une allergie de contact (extrême sensibilité de la peau). Même si cette manifestation est extrêmement rare, les patientes qui ont une allergie de contact à l'une des composantes du timbre peuvent souffrir d'une hypersensibilité grave (c'est-à-dire une réaction allergique) si le contact avec le timbre est maintenu.

### **Tumeurs au foie**

La survenue de tumeurs bénignes du foie a été liée à l'emploi des contraceptifs oraux contenant une association *œstroprogestative*. Même si ces tumeurs sont rares et de nature bénigne, elles peuvent se rompre et entraîner la mort en causant des saignements dans l'abdomen. On n'a pas encore signalé de telles tumeurs avec l'utilisation d'autres préparations d'*œstrogènes* ou de *progestatifs*, mais il faudra en envisager la présence en cas de douleur ou de

sensibilité abdominale, de masse abdominale importante ou de chute brusque et marquée de la tension artérielle à la suite de saignements. Des cas de cancer du foie ont également été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux renfermant des *œstrogènes*, mais on ignore si la prise de ces médicaments en est responsable.

### **AVANT d'utiliser CLIMARA, informez votre médecin ou pharmacien si :**

- vous êtes allergique ou sensible à certains médicaments ou à toute autre substance;
- vous avez déjà souffert d'une maladie du sein (des masses, par exemple) ou subi une biopsie des seins, ou si un membre de votre famille a déjà souffert du cancer du sein;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou de cause indéterminée;
- vous avez déjà été atteinte de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez déjà souffert d'une maladie du foie ou de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau), ou de démangeaisons associées à l'emploi d'*œstrogènes* ou à une grossesse;
- vous avez ou avez déjà eu un chloasma (taches brun jaunâtre sur la peau);
- vous êtes atteinte de surdité héréditaire (otosclérose);
- vous êtes atteinte du lupus érythémateux disséminé (LED, maladie inflammatoire chronique);
- vous avez ou avez déjà eu la chorée de Sydenham (maladie provoquant des mouvements inhabituels);
- vous souffrez d'un trouble appelé « œdème de Quincke héréditaire » ou vous présentez une enflure des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif.
- vous avez déjà souffert de migraines;
- vous faites de l'hypertension artérielle;
- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des caillots de sang, ou vous avez déjà souffert d'une maladie de cœur ou subi un accident cérébrovasculaire;
- vous allez subir une intervention chirurgicale ou devez demeurer alitée de façon prolongée;
- vous avez déjà souffert d'une maladie des reins, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous avez déjà souffert d'une maladie des os (y compris certains troubles du métabolisme ou cancers qui peuvent modifier le taux de calcium et de phosphore dans le sang);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie de la pigmentation du sang);

- vous présentez des taux élevés de prolactine ou un prolactinome;
- votre taux sanguin de cholestérol ou de glycérides a déjà été élevé;
- vous êtes ou croyez être enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- vous fumez;
- vous avez déjà souffert de dépression.

#### Conduite automobile et fonctionnement de machines

Les effets de CLIMARA sur la capacité à conduire un véhicule ou à manoeuvrer des machines n'ont pas été étudiés.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris les médicaments prescrits et non prescrits, les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits à base d'herbes médicinales. Certains médicaments peuvent modifier les effets de CLIMARA, tout comme CLIMARA peut modifier les effets d'autres médicaments.

#### Les substances qui peuvent avoir une interaction avec CLIMARA sont notamment les suivantes :

- anticoagulants et antidiabétiques;
- médicaments utilisés pour le traitement de certaines maladies du cœur ou de l'hypertension (p. ex. diltiazem, vérapamil);
- médicaments utilisés pour le traitement des infections causées par le VIH ou le virus de l'hépatite C (p.ex. nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, bocéprévir, télaprévir, névirapine);
- barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone, primidone, phénytoïne, oxcarbazépine, topiramate, felbamate ou rifampicine;
- antibiotiques (p. ex. érythromycine, clarithromycine, pénicilline, tétracycline);
- antifongiques (p. ex. griséofulvine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole);
- antiviraux (ritonavir).

L'alcool, le jus de pamplemousse et le millepertuis commun peuvent aussi avoir une interaction avec CLIMARA.

### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Vous devez discuter en profondeur des risques et des bienfaits de l'HTS avec votre médecin. Vous devez également réévaluer régulièrement avec lui la nécessité de poursuivre ce traitement.

#### Dose habituelle

Le timbre CLIMARA contient de l'estradiol. Lorsqu'on l'applique sur la peau en suivant les directives présentées ci-dessous, il libère de l'estradiol qui entre dans la circulation sanguine après avoir traversé la peau.

Les timbres CLIMARA sont scellés individuellement dans un sachet protecteur. Une pellicule protectrice recouvre le côté adhésif du timbre – le côté qui sera appliqué sur la peau. Vous devez retirer cette pellicule avant d'appliquer le timbre. Reportez-vous aux directives ci-dessous pour savoir comment appliquer CLIMARA.

On doit appliquer le timbre CLIMARA une fois par semaine et le porter de façon continue pendant sept jours. On doit le remplacer par un nouveau timbre après ce délai. Il faut porter seulement un timbre à la fois pendant tout intervalle posologique de sept jours.

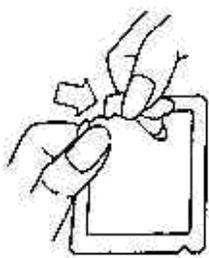
Si vous avez toujours votre utérus, vous devez prendre régulièrement un progestatif (autre médicament hormonal) pendant un certain nombre de jours chaque mois afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre ou du cancer de l'endomètre.

#### Comment appliquer CLIMARA

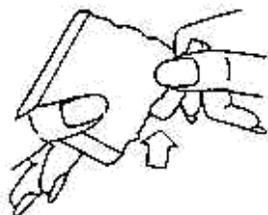
N'utilisez jamais de ciseaux pour ouvrir le sachet, car vous pourriez endommager le timbre.



Pour ouvrir le sachet contenant le timbre, tenez celui-ci dans la position verticale, le nom CLIMARA vers vous. Déchirez le sachet de gauche à droite en prenant comme point de départ l'encoche qui se trouve dans le coin supérieur gauche.

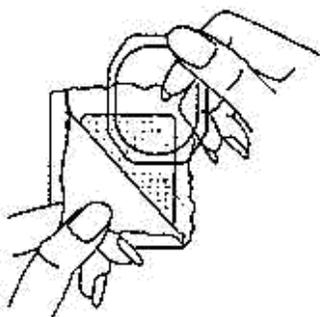


Déchirez ensuite de bas en haut le côté droit du sachet en prenant comme point de départ l'encoche qui se trouve dans le coin inférieur droit.



Un collant d'aluminium est fermement fixé à l'intérieur du sachet. Celui-ci contient un protège-humidité. Ne l'enlevez pas. Il ne contient pas d'ingrédient actif, il suffit de le jeter avec le sachet lorsque celui-ci est vide.

Retirez avec précaution le timbre de son sachet.

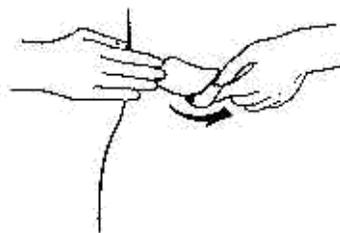


Une pellicule protectrice de plastique fendue en diagonale recouvre le côté adhésif du timbre. Vous devez retirer cette pellicule avant d'appliquer le timbre sur votre peau. Ce dernier est translucide et de forme ovale.

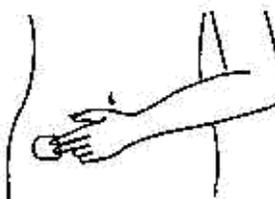
Découpez une partie de la pellicule protectrice en évitant de toucher à la surface adhésive du timbre.



En tenant le timbre par l'autre moitié de la pellicule protectrice, appliquez-le, côté adhésif sur votre peau. Décollez ensuite la moitié restante de la pellicule protectrice et appuyez fermement sur toute la surface du timbre afin qu'il adhère bien à votre peau (voir Sur quelle région du corps appliquer CLIMARA ci-dessous). Jetez la pellicule protectrice.



Appuyez fermement sur le pourtour du timbre durant environ 10 secondes afin de vous assurer qu'il n'y a aucune bulle d'air sous le timbre.

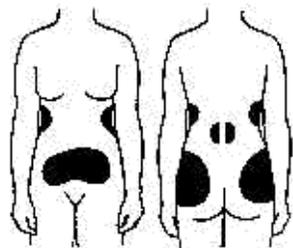


#### Sur quelle région du corps appliquer CLIMARA

Appliquez le côté adhésif du timbre sur une région de votre tronc ou de vos fesses où la peau est propre et sèche.

**N'appliquez pas CLIMARA sur vos seins, car il peut avoir des effets néfastes sur le tissu mammaire.** Évitez également de l'appliquer à la hauteur de la taille, puisque des vêtements ajustés pourraient frotter contre le timbre et le faire décoller. Vous devez faire la rotation des sites d'application, et attendre au moins une semaine avant d'appliquer un nouveau timbre au même endroit. La région où vous appliquez le timbre ne doit pas être huileuse, éraflée ou irritée. Après avoir retiré le timbre de son sachet et enlevé la pellicule protectrice (voir Comment appliquer CLIMARA ci-dessus), appliquez-le immédiatement et maintenez-le fermement en place avec vos doigts pendant

une dizaine de secondes. Assurez-vous que le timbre adhère bien à la peau, surtout sur les bords.



CLIMARA doit être porté pendant une semaine, sans interruption. Lorsque vous changez de timbre, vous pouvez essayer de nouveaux sites d'application et ainsi déterminer les régions les plus confortables et où vos vêtements ne frottent pas contre le timbre.

#### Quand appliquer CLIMARA

Le timbre CLIMARA doit être remplacé une fois par semaine. Pour ce faire, retirez le timbre CLIMARA usagé et jetez-le dans un endroit inaccessible aux enfants et aux animaux domestiques. Vous pouvez enlever facilement toute trace de substance adhésive sur votre peau en y exerçant une légère friction. Appliquez ensuite un nouveau timbre à un autre endroit. (Vous devez attendre au moins une semaine avant d'appliquer un nouveau timbre au même endroit).

Le contact avec l'eau pendant le bain, la douche ou la baignade ne nuit pas au timbre CLIMARA. Dans le cas fort improbable où celui-ci se décollerait, appliquez un nouveau timbre pour le reste de la période de traitement de sept jours.

#### Conseils utiles

Si le timbre se décolle lorsque vous prenez une douche ou un bain très chauds, séchez bien votre peau et appliquez un nouveau timbre (à un autre endroit) et continuez de suivre le calendrier de traitement habituel.

D'autres facteurs peuvent aussi nuire à l'adhérence de votre timbre. Si vos timbres se décollent régulièrement, ce peut être parce que vous utilisez :

- de l'huile de bain;
- des savons riches en crème;
- une crème hydratante avant l'application du timbre.

Pour que votre timbre colle mieux, évitez d'utiliser ces produits et nettoyez votre peau avec de l'alcool à friction avant d'y appliquer le timbre.

#### Que faire si vous constatez une rougeur ou une irritation sous le timbre, ou encore autour du timbre

Comme tous les produits qui recouvrent la peau durant un certain temps (notamment les pansements adhésifs), le timbre CLIMARA peut provoquer une irritation de la peau chez certaines femmes qui varie selon le degré de sensibilité de chacune.

Cette rougeur n'est habituellement pas le signe d'un problème de santé, mais vous pouvez l'atténuer en suivant ces conseils :

- appliquez le timbre sur les fesses;
- choisissez un endroit différent lorsque vous appliquez un nouveau timbre CLIMARA, habituellement une fois par semaine.

Si la rougeur ou l'irritation persiste, consultez votre médecin.

#### N'oubliez pas

Votre médecin vous a prescrit CLIMARA après avoir fait une évaluation détaillée de vos besoins médicaux. Suivez bien toutes ses directives d'utilisation et ne donnez vos timbres à personne d'autre. Vous devez subir un examen médical au moins une fois par année.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien.

#### Surdosage

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

L'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut entraîner des nausées, un inconfort mammaire, des ballonnements ou un saignement vaginal.

Si vous croyez avoir absorbé une surdose d'œstrogènes avec CLIMARA, retirez le timbre.

#### Oubli d'un timbre

Si vous oubliez d'appliquer un timbre, appliquez-en un nouveau et continuez de suivre le calendrier de traitement habituel.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets indésirables suivants ne nécessitent généralement pas d'assistance médicale et disparaissent habituellement à mesure que l'organisme s'adapte à CLIMARA :

Fréquents : douleur aux seins, sensibilité des seins, ballonnements, étourdissements, pigmentation locale foncée de la peau, sautes d'humeur, rougeur ou légère irritation sous le timbre ou autour de celui-ci, changements des saignements génitaux (notamment saignements intermenstruels et légères pertes de sang), maux de tête, gain de poids

Peu fréquents : crampes musculaires, augmentation du volume des seins

Si vous pensez que CLIMARA ne vous convient pas ou qu'il vous cause des problèmes, dites-le à votre médecin.

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Fréquence	Symptômes/effets indésirables possibles	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas	
Fréquents	Douleur abdominale, nausées ou vomissements		√	
	Modification du poids	√		
	Menstruations abondantes	√		
	Migraines	√		
	Irritation cutanée persistante	√		
	Rétention d'eau	√		
	Saignements vaginaux inattendus		√	
	Peu fréquents	Masse dans un sein		√
Modification de la parole				√
Modification de la vision			√	

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Fréquence	Symptômes/effets indésirables possibles	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas	
Fréquence	Douleur thoracique en étai ou sensation d'oppression			√
	Disposition aux ecchymoses (« bleus »), saignements de nez abondants, flux menstruel excessivement abondant		√	
	Première migraine		√	
	Rétention d'eau ou ballonnements persistant pendant plus de six semaines		√	
	Hypertension		√	
	Peu fréquents	Douleur ou enflure dans une jambe		
Tristesse persistante				√
Pouls rapide ou étourdissements			√	
Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes, essoufflement soudain				√
Rougeur, chaleur, enflure, sensibilité, douleur ou durcissement des tissus entourant une veine			√	
Perte soudaine de la vue, partielle ou complète				√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence	Symptômes/effets indésirables possibles	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas	
	Mal de tête ou vomissements intenses soudains ou s'aggravant, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
	Vomissements		√	
	Jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse)			√

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez un quelconque effet indésirable.*

### CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez CLIMARA dans son sachet scellé, à une température de 15 à 30 °C (température ambiante), jusqu'au moment de l'utiliser. Ne le congélez pas. Appliquez le timbre CLIMARA immédiatement après l'avoir retiré du sachet. Conservez CLIMARA hors de la portée des enfants avant et après l'utilisation.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

#### Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Composez sans frais le : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel ([canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec Bayer au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique ci-dessus.

Rédaction du dépliant :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
Canada

Dernière révision : 17 février 2016

© 2016, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

**Bayer**