

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrCLIMARA PRO®**

Système transdermique (17  $\beta$ -estradiol et lévonorgestrel)

45/15  $\mu$ g/jour

Œstroprogestatif

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

Date de révision :  
16 mars 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 190081

© 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 SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
TOXICOLOGIE.....	27
RÉFÉRENCES.....	28
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE .....</b>	<b>29</b>

## PrCLIMARA PRO®

Système transdermique (17  $\beta$ -estradiol et lévonorgestrel)

45/15  $\mu$ g/jour

Œstroprogestatif

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Application topique	Système transdermique 45 $\mu$ g/jour de 17 $\beta$ -estradiol et 15 $\mu$ g/jour de lévonorgestrel	Copolymère d'acrylate adhésif et copolymère de polyvinylpyrrolidone/acétate de vinyle  <i>Une liste complète figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel) est indiqué pour le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques qui surviennent naturellement ou découlent d'une carence œstrogénique d'origine chirurgicale.

CLIMARA PRO n'est recommandé que chez les patientes dont l'utérus est intact, car il contient un progestatif destiné à prévenir l'hyperplasie endométriale.

#### CONTRE-INDICATIONS

Les œstroprogestatifs sont contre-indiqués chez les patientes :

- qui présentent une dysfonction ou une maladie hépatique, tant que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale
- qui présentent une néoplasie œstrogéno-dépendante ou progestodépendante confirmée ou présumée (p. ex. un cancer de l'endomètre)
- qui souffrent d'hyperplasie endométriale
- qui présentent un cancer du sein confirmé ou présumé ou ont des antécédents de ce cancer
- qui présentent un saignement génital anormal de cause inconnue
- qui sont enceintes ou qui croient l'être
- qui allaitent

- qui présentent ou ont déjà présenté une thromboembolie artérielle évolutive (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie)
- qui souffrent de migraines accompagnées
- qui présentent ou ont déjà présenté une thromboembolie veineuse confirmée (telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou qui présentent une thrombophlébite évolutive
- qui présentent un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle, y compris troubles thrombophiliques connus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- qui présentent une perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie vasculaire ophthalmique
- qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient du médicament ou composant du timbre. Voir la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir une liste complète des ingrédients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a porté sur les avantages et les risques du traitement *œstroprogestatif* par voie orale (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie* par voie orale (n = 10 739) pour la santé de femmes ménopausées de 50 à 70 ans (1-3).

Chez les femmes ménopausées de l'essai WHI ayant été traitées pendant 5,2 ans par un *œstroprogestatif* (âge moyen : 63,3 ans), soit 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et 2,5 mg par jour d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), le risque d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été plus élevé que chez celles ayant reçu le placebo (1).

Chez les femmes de l'essai WHI ayant subi une hystérectomie et reçu une *œstrogénothérapie* pendant 6,8 ans (âge moyen : 63,6 ans), soit 0,625 mg/jour d'OCE, le risque d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* a été plus élevé que chez celles ayant reçu le placebo (2).

Au moment de prescrire le médicament, le médecin doit donc envisager sérieusement les facteurs ci-dessous.

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits pour la prévention primaire ou secondaire des 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 **le moins longtemps** possible pour l'indication approuvée.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### ***Cancer du sein***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes ménopausées, la prise d'un *œstroprogestatif* est associée à un risque accru de cancer du sein invasif.

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI traité par un *œstroprogestatif*, il y a eu :

- huit cas supplémentaires de cancer du sein invasif (38 avec l'HTS [hormonothérapie substitutive] combinée par rapport à 30 avec le placebo) (1).

Au cours de l'essai WHI, les cancers du sein invasifs diagnostiqués chez les femmes recevant un *œstroprogestatif* étaient, par rapport à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, semblables selon l'examen histologique, mais de plus grande taille (moyenne [ET] de 1,7 cm [1,1] et 1,5 cm [0,9], respectivement;  $p = 0,04$ ) et plus avancés. Le pourcentage de femmes chez qui la mammographie était anormale (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou forte probabilité de tumeur maligne) a été significativement plus élevé dans le groupe recevant un *œstroprogestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence est apparue après un an et s'est maintenue au cours de chacune des années suivantes.

Au cours de l'essai WHI, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence des cancers du sein invasifs entre les femmes ayant subi une hystérectomie et reçu une *œstrogénothérapie* (œstrogènes conjugués équinés) et celles du groupe placebo (2).

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, ne sont pas recommandés chez les femmes qui sont atteintes ou ont des antécédents de cancer du sein (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits avec prudence aux femmes chez qui il y a des facteurs de risque connus de cancer du sein, tels que des antécédents familiaux marqués de cancer du sein (apparentées du premier degré), ou qui présentent un trouble mammaire associé à une augmentation du risque (mammographies anormales et/ou hyperplasie atypique selon la biopsie mammaire).

Les autres facteurs de risque connus de cancer du sein, tels que nulliparité, obésité, ménarche précoce, première grossesse à terme tardive et ménopause tardive, doivent aussi être évalués.

Une mammographie est recommandée avant le début de l'HTS et à intervalles réguliers par la suite, à la discrétion du médecin traitant et selon les risques chez chaque patiente.

Les avantages et risques globaux de l'HTS doivent être évalués avec soin et présentés à la patiente. Il est important de dire à la patiente qu'il y a une légère augmentation du risque de cancer du sein après quatre ans de traitement par un œstroprogestatif (selon les résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque et les bienfaits connus du traitement.

*Il faut expliquer à la patiente comment pratiquer l'auto-examen régulier des seins.*

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

Au cours de certaines études épidémiologiques récentes, l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive (œstrogènes seuls ou associations œstroprogestatives), surtout pendant cinq ans ou

plus, a été associée à un risque accru de cancer de l'ovaire.

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

Un traitement par les œstrogènes sans association à des progestatifs augmente le risque d'hyperplasie/cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact. On a démontré que l'association d'un progestatif à l'œstrogénothérapie réduisait le risque d'hyperplasie endométriale, qui peut être un précurseur du cancer de l'endomètre.

CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel) produit des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel suffisantes pour contrecarrer les effets de l'estradiol sur l'endomètre.

Une surveillance clinique s'impose chez toutes les femmes traitées par un œstroprogestatif. Des mesures diagnostiques, dont au besoin biopsie de l'endomètre, doivent être prises pour éliminer la possibilité de tumeur maligne dans tous les cas de saignement vaginal anormal persistant ou récurrent de cause inconnue.

### **Tumeurs de l'hypophyse**

Une surveillance médicale étroite (dont le dosage périodique des taux de prolactine) est nécessaire en présence d'une hyperprolactinémie ou d'un prolactinome, ou en cas de risque de prolactinome.

### **Appareil cardiovasculaire**

Les résultats des essais HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et de l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) indiquent que la prise d'un œstroprogestatif est associée à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées (1, 4, 5). Selon les résultats de l'essai WHI, l'œstrogénothérapie et la prise d'un œstroprogestatif sont associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les femmes ménopausées (1, 2).

### ***Résultats de l'essai WHI***

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, il y a eu dans le groupe de l'essai WHI traité par un œstroprogestatif :

- huit cas supplémentaires d'AVC (29 avec l'HTS combinée par rapport à 21 avec le placebo)
- sept cas supplémentaires de coronaropathie (37 avec l'HTS combinée par rapport à 30 avec le placebo) (1).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI qui avait subi une hystérectomie et reçu une œstrogénothérapie :

- il y a eu douze cas supplémentaires d'AVC (44 avec l'œstrogénothérapie par rapport à 32 avec le placebo)
- il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence de la coronaropathie (2).

### ***Résultats des essais HERS et HERS II***

Au cours de l'essai clinique HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire sur la prévention secondaire de la coronaropathie menée auprès de femmes ménopausées présentant une cardiopathie établie (n = 2 763; âge moyen : 66,7 ans), la prise quotidienne par voie orale de 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés (OCE)/2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a eu aucun bienfait sur l'appareil cardiovasculaire. Pendant un suivi d'une durée moyenne de 4,1 ans, le traitement par l'association OCE/AMP n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations de la coronaropathie chez les femmes ménopausées présentant une coronaropathie établie. Il y a eu plus de manifestations de la coronaropathie dans le groupe recevant l'hormonothérapie que dans le groupe placebo au cours de la première année, mais pas au cours des années suivantes (5).

Parmi les femmes qui avaient participé à l'essai HERS, 2 321 ont accepté de participer à une prolongation ouverte appelée HERS II. Les patientes de l'essai HERS II ayant été suivies pendant une moyenne de 2,7 années de plus, la durée totale du suivi a été de 6,8 années chez elles. Après 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque de manifestations cardiovasculaires chez les femmes atteintes de coronaropathie (4).

### ***Tension artérielle***

L'HTS fait parfois augmenter la tension artérielle. La tension artérielle doit être surveillée pendant l'HTS. Si elle augmente chez une patiente qui était auparavant normotendue ou hypertendue, il faut déterminer pourquoi et mettre au besoin un terme à l'HTS.

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

Il faut employer les œstrogènes avec prudence en présence d'otospongiose.

### **Système endocrinien et métabolisme**

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

Une détérioration de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez une proportion importante des patientes en péri-ménopause et ménopausées. Par conséquent, il faut observer étroitement les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète pour déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier une hausse des taux sanguins de triglycérides.

Une surveillance particulière s'impose en présence d'hypertriglycéridémie familiale. La prise de mesures de réduction des taux de lipides est recommandée avant le début du traitement.

#### ***Métabolisme de l'hème***

Une surveillance particulière s'impose en présence de porphyrie.

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

Comme l'utilisation prolongée d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, influe sur le métabolisme du calcium et du phosphore, les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, doivent être prescrits avec prudence en présence de maladies osseuses métaboliques et malignes associées à

l'hypercalcémie et en présence d'insuffisance rénale.

### ***Hypothyroïdie***

Chez les patientes qui doivent recevoir une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent des œstrogènes, il faut vérifier régulièrement la fonction thyroïdienne pour s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes demeurent à l'intérieur des valeurs acceptables (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**).

### ***Saignements vaginaux***

Si des saignements vaginaux prolongés, irréguliers ou abondants surviennent pendant le traitement, il faut effectuer des examens diagnostiques pour écarter la possibilité de tumeur maligne de l'utérus, et réévaluer le traitement.

### ***Léiomyomes de l'utérus***

Les léiomyomes de l'utérus préexistants peuvent grossir pendant l'utilisation d'œstrogènes. Le cas échéant, ou si un léiomyome de l'utérus est douloureux ou sensible, il faut mettre un terme au traitement.

### ***Endométriose***

L'utilisation d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et signes physiques d'une endométriose déjà diagnostiquée.

## **Système hématologique**

### ***Thromboembolie veineuse***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes ménopausées, les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, sont associés à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI traité par un *œstroprogestatif*, il y a eu 18 cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, dont huit cas supplémentaires d'embolie pulmonaire (1).

Pour 10 000 femmes et pendant une période d'un an, dans le groupe de l'essai WHI qui avait reçu une *œstrogénothérapie*, il y a eu sept cas supplémentaires de thromboembolie veineuse, mais il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant à la fréquence des embolies pulmonaires (2).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont les antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait être génétiquement prédisposée à la TEV), l'obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le 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 TEV peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, il faut prendre des mesures pour prévenir la TEV après une chirurgie. Les patientes qui présentent des varices doivent être surveillées de près. Le médecin doit savoir reconnaître les premières manifestations des troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si de telles manifestations surviennent ou sont soupçonnées, il faut mettre un terme à l'HTS sur-le-champ en raison des risques d'invalidité à long terme ou de décès.

Si possible, il faut interrompre le traitement par les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, au moins quatre semaines avant une chirurgie lourde pouvant être associée à une augmentation du risque de thromboembolie ou pendant une période d'immobilisation prolongée.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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

Le risque de maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie est deux à quatre fois plus grand chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes.

#### ***Hémangiome hépatique***

Une prudence particulière s'impose en présence d'hémangiome hépatique, trouble qui peut être exacerbé par les œstrogènes.

#### ***Ictère***

La prudence est de rigueur en présence d'antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. En cas d'ictère cholestatique pendant le traitement, il faut mettre un terme au traitement et faire les investigations nécessaires.

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

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées périodiquement quand on soupçonne la présence d'une hépatopathie. La rubrique **Surveillance et épreuves de laboratoire** présente des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrine et hépatique.

### **Système immunitaire**

#### ***Œdème de Quincke***

Les œstrogènes exogènes peuvent produire des symptômes d'œdème de Quincke ou aggraver ces symptômes, surtout chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire. Le cas échéant, il faut envisager l'abandon du traitement.

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

Une prudence particulière s'impose en présence de lupus érythémateux disséminé.

## **Système nerveux**

### ***Insuffisance cérébrovasculaire***

Il faut mettre un terme au traitement en cas de troubles de la vue, de migraine accompagnée, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience.

Une nouvelle évaluation s'impose chez les patientes qui ont des antécédents de migraine accompagnée ou chez qui il y a une reprise ou une aggravation des symptômes de migraine.

### ***Démence***

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que chez les femmes de 65 ans et plus, la prise d'un *œstroprogestatif* pourrait accroître le risque de démence probable.

L'essai WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), sous-étude clinique de l'essai WHI, visait à déterminer si l'HTS (*œstrogénothérapie par voie orale* ou *traitement œstroprogestatif*) administrée après la ménopause réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (soit de 65 à 79 ans) qui ne présentaient pas de démence au départ (6, 7).

Dans le groupe de l'essai WHIMS recevant le *traitement œstroprogestatif* (n = 4 532), les femmes dont l'utérus était intact ont reçu 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) ou un placebo pendant en moyenne 4,05 ans. Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, les résultats révèlent qu'il y a eu :

- 23 cas supplémentaires de démence probable (45 avec l'HTS combinée par rapport à 22 avec le placebo) (6).

Dans le groupe de l'essai WHIMS recevant une *œstrogénothérapie* (n = 2 947), les femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu 0,625 mg/jour d'OCE ou un placebo pendant en moyenne 5,21 ans. Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, les résultats révèlent qu'il y a eu :

- 12 cas supplémentaires de démence probable (37 avec l'œstrogénothérapie par rapport à 25 avec le placebo), mais la différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique (7).

Les résultats de l'essai WHIMS sur le *traitement œstroprogestatif* et ceux sur l'*œstrogénothérapie* ont été réunis (conformément au protocole original de l'essai WHIMS). Appliqués à 10 000 femmes et à une période d'un an, ils révèlent qu'il y a eu :

- 18 cas supplémentaires de démence probable (41 avec le traitement œstroprogestatif ou l'œstrogénothérapie par rapport à 23 avec le placebo) (7).

### ***Épilepsie***

Une prudence particulière s'impose en présence d'épilepsie, trouble qui peut être exacerbé par les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs.

## **Rein**

### ***Rétention aqueuse***

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peuvent causer une rétention aqueuse.

Il faut donc être particulièrement prudent en présence de dysfonctionnement cardiaque ou rénal ou d'asthme. Si on soupçonne ou diagnostique une aggravation d'une des maladies ci-dessus pendant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués.

### **Tumeurs de l'hypophyse**

Une surveillance médicale étroite (dont le dosage périodique des taux de prolactine) est nécessaire en présence d'une hyperprolactinémie ou d'un prolactinome, ou en cas de risque de prolactinome.

### **Peau**

#### ***Sensibilisation de contact***

On sait que les traitements topiques peuvent causer une sensibilisation de contact. La sensibilisation de contact causée par une composante quelconque du timbre est très rare, mais il faut dire aux patientes chez qui elle survient qu'une grave réaction d'hypersensibilité peut survenir si elles continuent d'être exposées à l'agent causal.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

CLIMARA PRO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). En cas de grossesse pendant le traitement par CLIMARA PRO, on doit abandonner le traitement sur-le-champ.

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

#### ***Examen physique et suivi***

Avant de prescrire CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel), il faut effectuer un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. Il faut aussi examiner les seins et les organes pelviens de la patiente et faire un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre doit être effectuée au besoin. Les tests initiaux comprennent mammographie, dosage de la glycémie, du calcium, des triglycérides et du cholestérol, et épreuves fonctionnelles hépatiques.

Il faut examiner de nouveau la patiente de trois à six mois plus tard pour évaluer sa réponse au traitement. Par la suite, il faut faire les mêmes examens qu'à la consultation initiale au moins une fois par année. Les investigations nécessaires doivent être faites à intervalles réguliers, fixés par le médecin.

*Il faut parler à la patiente de l'importance des auto-examens réguliers des seins.*

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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

La rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** présente des renseignements sur l'apparition possible de néoplasmes malins et les effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées chez des femmes traitées par un œstroprogestatif.

**Troubles du sang et du système lymphatique :** modification des résultats des tests de la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**).

**Troubles cardiaques :** palpitations, augmentation de la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), thrombose coronaire

**Troubles endocriniens :** augmentation de la glycémie, réduction de la tolérance au glucose

**Troubles oculaires :** lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne et névrite optique), troubles de la vue, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux verres de contact

**Troubles gastro-intestinaux :** nausées, vomissements, gêne abdominale (crampes, pression, douleur, ballonnement)

**Troubles généraux et du point d'administration :** fatigue; modifications de l'appétit, modifications du poids corporel, modifications de la libido

**Troubles hépatobiliaires :** trouble de la vésicule biliaire, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestatique

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** douleur musculo-squelettique, dont douleur dans les jambes non liée à une maladie thromboembolique (habituellement passagère, durant de 3 à 6 semaines)

**Troubles du système nerveux :** aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite

**Troubles psychiatriques :** dépression mentale, nervosité, irritabilité

**Troubles rénaux et urinaires :** cystite, dysurie, rétention sodique, œdème

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** saignements intermenstruels, microrragies, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons/écoulement vaginaux, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et du volume des sécrétions cervicales, augmentation du volume et sensibilité des seins

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** chloasma ou mélasme pouvant persister après l'abandon du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, chute des cheveux, hirsutisme, acné

**Troubles vasculaires :** cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets*

*indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

Au cours des essais cliniques, la réaction indésirable à CLIMARA PRO (système transdermique d'œstradiol/lévonorgestrel) la plus souvent signalée a été l'irritation cutanée au site d'application. Au cours des essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon du traitement en raison d'une réaction au site d'application a été de 1,5 % chez les patientes traitées par CLIMARA PRO pendant jusqu'à trois cycles (par rapport à 3,2 % chez les patientes du groupe placebo) et de 8,3 % chez les patientes traitées par CLIMARA PRO pendant jusqu'à 13 cycles.

Si les réactions indésirables persistent, il faut réévaluer le bien-fondé de l'HTS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamates, phénylbutazone et rifampicine) peuvent entraver l'activité des œstrogènes administrés par voie orale. On ne sait toutefois pas dans quelle mesure ils entravent l'activité de l'œstradiol et du lévonorgestrel administrés par voie transdermique.

### **Interactions médicament-médicament**

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

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

Les œstrogènes sont en partie métabolisés par les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (p. ex. le CYP 3A4). 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 des enzymes du CYP comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine et 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 rehaussés de ritonavir), inhibiteurs de la protéase 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. Ces changements peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité de CLIMARA PRO. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de produit des divers inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse pour en savoir davantage 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.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

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

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

On a constaté que certaines herbes médicinales (p. ex. le millepertuis commun) en vente libre pouvaient entraver le métabolisme des stéroïdes, et donc modifier l'efficacité et l'innocuité des œstroprogestatifs.

Le médecin et les autres professionnels de la santé doivent savoir quels produits vendus sans ordonnance la patiente prend, y compris les produits à base d'herbes médicinales et les produits naturels en vente un peu partout.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les produits qui contiennent des œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves des fonctions endocrine et hépatique, comme suit.

- Augmentation de la rétention de bromesulfonephtaléine
- Allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline; réduction des taux d'antithrombine III
- Augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine entraînant une augmentation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T<sub>4</sub>) mesuré par chromatographie sur colonne ou par dosage radio-immunologique; diminution de la fixation de la T<sub>3</sub> libre sur résine reflétant l'augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine; pas de modification de la concentration de T<sub>4</sub> libre
- Augmentation possible de la concentration sérique d'autres protéines fixatrices, soit la transcortine et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, entraînant une augmentation du taux de corticostéroïdes circulants et d'hormones sexuelles circulantes, respectivement; pas de modification des concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives
- Réduction de la réponse au test à la MÉTOPIRONE
- Altération de la tolérance au glucose
- Réduction de la concentration sérique de folates
- Augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides

La concentration moyenne ( $\pm$  ET) de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (C<sub>min</sub>), qui était de 47,5 (25,8) nmol/L au départ, était de 41,2 (22,4) nmol/L après quatre semaines consécutives de port d'un timbre CLIMARA PRO.

Au cours d'un essai clinique d'un an ayant comparé un système transdermique contenant 45 µg d'estradiol/30 µg de lévonorgestrel à un système transdermique contenant 45 µg estradiol/40 µg lévonorgestrel, il n'y a pas eu de changement cliniquement significatif du fibrinogène ni du complexe thrombine-antithrombine III dans ni l'un ni l'autre des groupes. Au cours d'un essai clinique de quatre semaines ayant comparé un système transdermique contenant 45 µg d'estradiol/30 µg de lévonorgestrel à un système transdermique contenant 45 µg estradiol/40 µg lévonorgestrel, les concentrations sériques moyennes de protéine porteuse des stéroïdes sexuels et de transcortine avaient baissé d'environ 20 % par rapport au départ après quatre semaines, mais aucune différence n'a été observée quant à la liaison aux protéines de l'estradiol ou du lévonorgestrel entre les première et quatrième semaines.

Les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus ne sont fiables que si le traitement a été interrompu de deux à quatre semaines plus tôt.

Le pathologiste doit être informé que la patiente prend un œstroprogestatif avant de procéder à l'examen des prélèvements.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il faut examiner de nouveau la patiente de trois à six mois après le début du traitement pour évaluer sa réponse au traitement.

### **Dose recommandée et modification posologique**

**Les associations œstroprogestatives sont indiquées chez les femmes dont l'utérus est intact.** CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel) libère 45 µg d'estradiol et 15 µg de lévonorgestrel par jour. Il faut appliquer le timbre sur l'abdomen ou une fesse et le remplacer une fois par semaine au cours de chaque cycle de 28 jours. Des saignements utérins irréguliers peuvent survenir, surtout au cours des six premiers mois, mais ils s'atténuent en général avec le temps et la femme peut finir par être aménorrhéique.

### ***Mise en route du traitement***

Les femmes qui ne reçoivent pas de traitement continu par des œstrogènes ou par une association œstroprogestative peuvent amorcer en tout temps le traitement par CLIMARA PRO. Les femmes qui reçoivent un traitement continu par des œstrogènes ou par une association œstroprogestative doivent toutefois terminer le cycle de traitement avant d'amorcer le traitement par CLIMARA PRO. Des saignements surviennent souvent à la fin du cycle. Le premier jour de ces saignements est un moment convenable pour amorcer le traitement par CLIMARA PRO.

### **Administration**

#### ***Application du timbre***

Le médecin doit expliquer à la patiente comment appliquer le timbre. Après avoir retiré le timbre de son sachet et enlevé la moitié de la membrane protectrice, la patiente doit appliquer immédiatement le côté adhésif du timbre CLIMARA PRO sur une peau sèche, propre et intacte, puis retirer le reste de la membrane protectrice. Le site d'application ne doit pas être gras, lésé ou

irrité, ni être exposé au soleil. Le timbre doit être appliqué à un endroit où la peau plisse peu lors des mouvements, de préférence sur la fesse, le bas ventre ou la hanche. Le timbre peut également être appliqué sur le flanc ou le bas du dos. Le timbre doit toujours être appliqué sur la même partie du corps (p. ex. fesse, bas ventre, hanche, flanc ou bas du dos). L'expérience a montré qu'une irritation est moins susceptible de survenir quand le timbre est appliqué sur la fesse. On conseille donc d'appliquer le timbre CLIMARA PRO sur la fesse. Il ne faut pas appliquer le timbre sur la taille, car les vêtements serrés pourraient le faire décoller. La patiente doit éviter d'appliquer le timbre là où il pourrait se décoller quand elle est assise. Elle doit appuyer fermement sur le timbre pour s'assurer qu'il adhère bien, surtout sur les bords. Si le timbre se décolle, elle doit appuyer sur le timbre pour le faire adhérer.

Si le timbre se décolle complètement, il peut être remis en place sur une autre partie de la fesse, du bas ventre, de la hanche, du flanc ou du bas du dos. Si le timbre n'adhère pas, un autre timbre doit être appliqué. Dans un cas comme dans l'autre, la patiente doit poursuivre le traitement selon le même calendrier. Les timbres ne doivent pas être appliqués deux fois de suite au même endroit. **CLIMARA PRO ne doit pas être appliqué sur les seins, car il pourrait avoir des effets nocifs sur le tissu mammaire.**

### **Dose oubliée**

Si la patiente a oublié d'appliquer le timbre, on doit lui conseiller d'en appliquer un et de poursuivre le traitement selon le calendrier habituel.

### **SURDOSAGE**

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

### **Symptômes de surdosage**

Il y a eu de nombreux cas d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et aucun n'a produit d'effets indésirables graves à court terme. La prise de doses excessives d'œstrogènes peut causer nausées, gêne mammaire, rétention aqueuse, ballonnement ou saignement vaginal chez les femmes.

Les doses excessives de progestatifs ont causé humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme.

### **Traitement du surdosage**

En cas de surdosage possible, retirer le ou les timbres et administrer un traitement symptomatique.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel) contient du 17 $\beta$ -estradiol (œstrogène) et du lévonorgestrel (progestatif), et est destiné à l'hormonothérapie substitutive continue. Appliqué sur une peau intacte, le timbre CLIMARA PRO libère le 17 $\beta$ -estradiol et le lévonorgestrel de façon continue et contrôlée dans la circulation générale pendant une semaine, après quoi il doit être remplacé.

### Pharmacocinétique

Administrés par voie orale, les œstrogènes et leurs esters sont fortement métabolisés par le foie (effet de premier passage) et circulent principalement sous forme de sulfate d'estrone, de plus petites quantités d'œstrogènes moins actifs conjugués et non conjugués étant aussi présentes. Par conséquent, leur activité est limitée quand ils sont administrés par voie orale.

Par contre, comme le métabolisme de l'estradiol par la peau est très faible, l'administration transdermique produit des concentrations sériques thérapeutiques d'estradiol, les concentrations circulantes d'estrone et d'estrones conjuguées étant plus faibles. L'administration transdermique de CLIMARA PRO maintient un rapport estradiol/estrone favorable et comparable à celui observé avant la ménopause au début de la phase folliculaire.

L'administration transdermique d'estradiol a plusieurs avantages sur l'administration par voie orale. Elle permet de contourner l'effet de premier passage hépatique, ce qui réduit les variations d'une patiente à l'autre et chez une même patiente qui résultent de la variabilité du métabolisme hépatique. Avec la voie transdermique, on contourne aussi l'intolérance gastro-intestinale associée à l'administration d'œstrogènes par voie orale.

### *Absorption*

L'administration de CLIMARA PRO à des femmes ménopausées produit des concentrations maximums moyennes d'estradiol dans le sérum après environ 2 à 2,5 jours. Des concentrations d'estradiol dans les limites de celles normalement observées chez les femmes en préménopause au début de la phase folliculaire sont atteintes de 12 à 24 heures après l'application du timbre et se maintiennent pendant la durée prescrite du port du timbre. Le [Tableau 1](#) et le [Tableau 2](#) résument les paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol, de l'estrone et du lévonorgestrel après l'application d'un seul ou de plusieurs timbres de CLIMARA PRO.

**Tableau 1 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ET) après l'application d'un seul timbre CLIMARA PRO chez 24 femmes ménopausées en bonne santé**

Paramètre	Unités	Estradiol	Estrone	Lévonorgestrel
C <sub>max</sub>	pg/mL	54,3 $\pm$ 18,9	43,9 $\pm$ 14,9	138 $\pm$ 51,8
t <sub>max</sub> *	heures	42	84	90
ASC	pg C h/mL	6 340 $\pm$ 1 740	6 890 $\pm$ 2 520	22 900 $\pm$ 8 860

\* Le t<sub>max</sub> est présenté sous forme de valeur médiane.

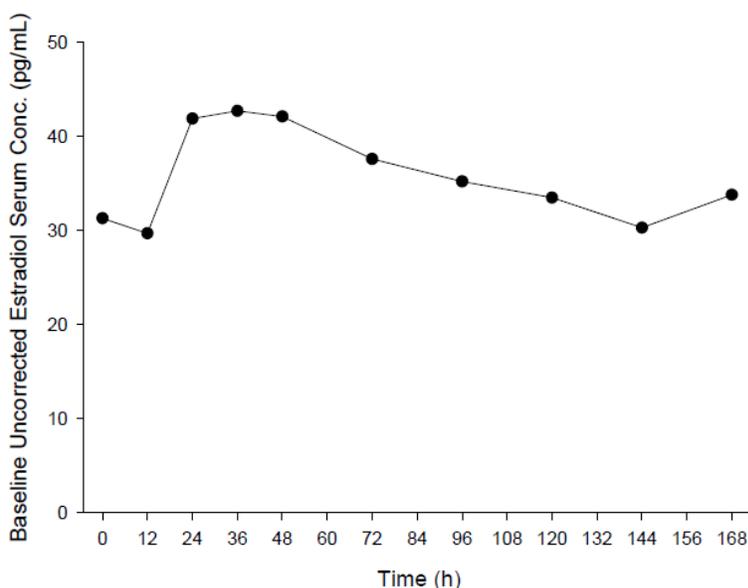
**Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ET) après quatre semaines consécutives de port d'un timbre CLIMARA PRO chez 44 femmes ménopausées en bonne santé**

Paramètre	Unités	Estradiol	Estrone	Lévonorgestrel
$C_{max}$	pg/mL	50,7 $\pm$ 28,6	81,6 $\pm$ 252	194 $\pm$ 111
$t_{max}^*$	heures	36	48	48
$C_{min}$	pg/mL	33,8 $\pm$ 28,7	72,5 $\pm$ 253	153 $\pm$ 69,6
ASC	pg C h/mL	6 002 $\pm$ 1 919	7 642 $\pm$ 10 518	27 948 $\pm$ 16 426

\* Le  $t_{max}$  est présenté sous forme de valeur médiane.

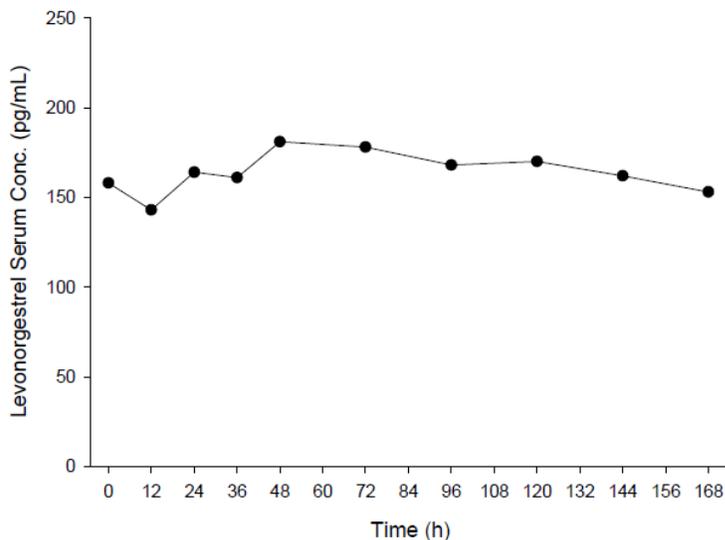
À l'état d'équilibre, CLIMARA PRO produit une concentration sérique moyenne d'estradiol d'environ 36 pg/mL pendant le port du timbre (voir [Figure 1](#)).

**Figure 1 : Profil de la concentration moyenne d'estradiol après quatre semaines consécutives de port d'un timbre CLIMARA PRO**



Les concentrations maximums de lévonorgestrel sont atteintes environ trois jours après l'application du timbre CLIMARA PRO. À l'état d'équilibre, la concentration sérique moyenne de lévonorgestrel est d'environ 166 pg/mL pendant le port du timbre CLIMARA PRO (voir [Figure 2](#)).

**Figure 2 : Profil de la concentration moyenne de lévonorgestrel après quatre semaines consécutives de port d'un timbre CLIMARA PRO**



### ***Distribution***

La distribution des œstrogènes exogènes est semblable à celle des œstrogènes endogènes. Les œstrogènes diffusent bien dans l'organisme et leurs concentrations sont en général supérieures dans les organes cibles des hormones sexuelles. Dans le sang, les œstrogènes sont en grande partie liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et à l'albumine. Une étude portant sur des doses multiples de CLIMARA PRO a révélé qu'environ 57 à 58 % de l'estradiol était lié de façon non spécifique à l'albumine sérique et environ 40 à 41 % à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels. La fraction libre de l'estradiol dans le sang était de moins de 2 %.

Dans le sérum, le lévonorgestrel est lié tant à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels qu'à l'albumine. Une étude portant sur des doses multiples de CLIMARA PRO a révélé que moins de 2 % du lévonorgestrel était libre dans le sang. Environ 77 à 79 % était fortement lié à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et 19 à 22 % à l'albumine.

### ***Métabolisme***

La biotransformation de l'estradiol administré par voie transdermique est la même que celle de l'hormone endogène. Le métabolisme de l'estradiol est surtout hépatique, mais aussi extrahépatique (p. ex. intestin, rein, muscles squelettiques et organes cibles). Ces processus entraînent la formation d'estrone, d'estriol et de catécholestrogènes ainsi que de sulfo- et glucuroconjugués de ces composés, qui sont tous nettement moins œstrogéniques ou même non œstrogéniques. Après l'administration transdermique, la transformation métabolique de l'estradiol en estrone et en conjugués demeure à l'intérieur de la gamme physiologique observée au début de la phase folliculaire du cycle menstruel, comme en témoigne le rapport estradiol/estrone dans le sérum, qui est d'environ un.

La plus importante voie métabolique du lévonorgestrel est la réduction des groupes  $\Delta^4$ - et 3-oxo ainsi que les hydroxylations en positions  $2\alpha$ ,  $1\beta$  et  $16\beta$ , suivies de la conjugaison. La plupart des métabolites qui circulent dans le sang sont des sulfates du  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -tétrahydro-lévonorgestrel, l'élimination se faisant surtout sous forme de glucuroconjugués. Une partie de la molécule mère (le lévonorgestrel) circule aussi sous forme de  $17\beta$ -sulfate.

### ***Élimination***

L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont éliminés dans l'urine avec les glucuro- et sulfoconjugués. Une fois le timbre retiré, les concentrations sériques d'estradiol baissent rapidement, la demi-vie d'élimination terminale moyenne étant de  $3,0 \pm 0,67$  heures.

Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ( $\pm$  ET) du lévonorgestrel est de  $28 \pm 6,4$  heures.

### ***Pharmacologie des œstrogènes***

Les œstrogènes endogènes sont en grande partie responsables du développement et du maintien de l'appareil reproducteur féminin et des caractères sexuels secondaires. Bien que les œstrogènes circulants soient maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques, le  $17\beta$ -estradiol est le principal œstrogène intracellulaire chez l'humain et son action sur les récepteurs est nettement plus marquée que celle de ses métabolites, l'estrone et l'estriol.

La principale source d'œstrogènes chez les femmes adultes dont les cycles sont normaux est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500  $\mu\text{g}$  d'estradiol par jour, selon la phase du cycle menstruel. Après la ménopause, la majeure partie des œstrogènes endogènes est produite par la conversion de l'androstènedione, sécrétée par le cortex surrénalien, en estrone par les tissus périphériques. Par conséquent, l'estrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'estrone, sont les œstrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

Les œstrogènes exercent leur action en se liant aux récepteurs nucléaires des tissus œstrogénosensibles. À ce jour, deux récepteurs œstrogéniques ont été découverts. Leur proportion varie d'un tissu à l'autre.

Les œstrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH), des gonadotropines, par un mécanisme de rétroaction négative. L'administration transdermique d'estradiol aux femmes ménopausées augmente les concentrations plasmatiques d'estradiol, de sorte qu'elles sont semblables à celles observées chez les femmes en préménopause au début ou au milieu de la phase folliculaire. Par suite de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'estradiol, les concentrations plasmatiques de FSH et de LH baissent et l'examen du frottis vaginal donne des résultats semblables à ceux obtenus chez les femmes en préménopause, l'indice de maturation et l'indice caryopycnotique s'améliorant.

L'arrêt de la production ovarienne de  $17\beta$ -estradiol après la ménopause peut entraîner une instabilité de la thermorégulation qui est à l'origine des bouffées de chaleur qui perturbent le sommeil et causent une transpiration excessive. L'œstrogénothérapie substitutive est efficace pour la réduction du nombre et de l'intensité des bouffées de chaleur associées à la ménopause.

## ***Pharmacologie des progestatifs***

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone qui a de puissants effets progestatifs, mais pas d'activité œstrogénique importante. On a démontré que l'administration cyclique ou continue d'un progestatif, comme le lévonorgestrel, dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive inhibe la prolifération endométriale déclenchée par les œstrogènes. Cette inhibition de la prolifération endométriale est associée à une réduction du risque d'hyperplasie endométriale ainsi que du risque concomitant de carcinome chez les femmes dont l'utérus est intact. Les progestatifs augmentent la différenciation cellulaire et s'opposent en général aux effets des œstrogènes en réduisant le nombre de récepteurs œstrogéniques, en augmentant le métabolisme local des œstrogènes, d'où une baisse de l'activité des métabolites, ou en induisant des produits géniques qui émoussent les réponses des cellules aux œstrogènes.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

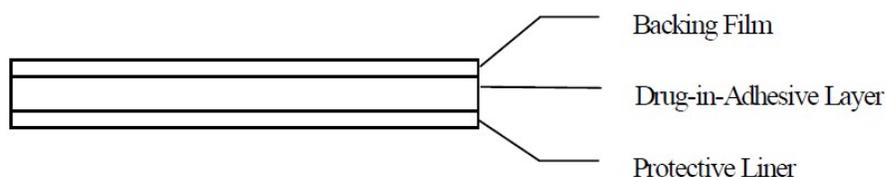
Conserver entre 15 et 30 °C dans le sachet protecteur. Ne pas réfrigérer ni congeler. Ne sortir du sachet qu'au moment de l'application.

**Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant et après l'emploi.**

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un système translucide de 22 cm<sup>2</sup> contient 4,55 mg d'estradiol hémihydraté, Ph.Eur. (équivalent à 4,40 mg de 17 β-estradiol) et 1,39 mg de lévonorgestrel, USP, Ph.Eur., et libère de façon contrôlée 45 µg/jour de 17 β-estradiol et 15 µg/jour de lévonorgestrel. Quatre systèmes par boîte.

Le système CLIMARA PRO comporte trois couches. En commençant par la couche visible lorsque le timbre est sur la peau, ce sont (1) une pellicule dorsale en polyéthylène translucide, (2) une matrice d'acrylate adhésive contenant l'estradiol et le lévonorgestrel et (3) une membrane protectrice composée de polyester siliconé ou enduit de polymère fluoré. La membrane protectrice est collée à la surface adhésive et doit être retirée avant l'application du système.



Backing Film: Pellicule dorsale

Drug-in-Adhesive Layer: Membrane adhésive contenant les médicaments

Protective Liner: Membrane protectrice

Les principes actifs du système sont l'estradiol et le lévonorgestrel. Les composants non médicinaux du système (copolymère d'acrylate adhésif et copolymère de polyvinylpyrrolidone/acétate de vinyle) n'ont pas d'action pharmacologique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

#### 17 $\beta$ -estradiol

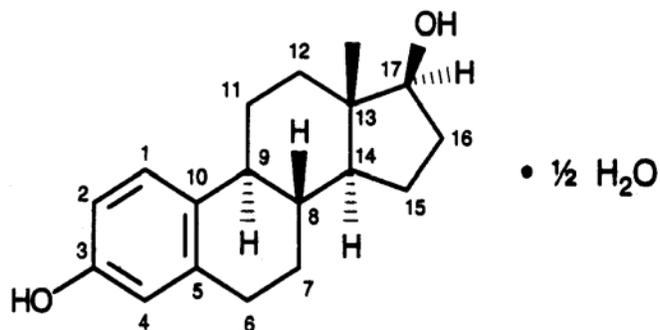
Dénomination commune : Estradiol hémihydraté, Ph.Eur.

Nom chimique : Estra-1,3,5(10)-triène-3,17 $\beta$ -diol, hydrate (2:1) (CAS 9 CI)

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

Poids moléculaire : 281,40

Formule développée :



Forme physique : Cristaux ou poudre cristalline blancs ou blanc cassé

Point de fusion : 173 à 180 °C

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et soluble dans l'acétone, le dioxane et d'autres solvants organiques.

## Lévonorgestrel

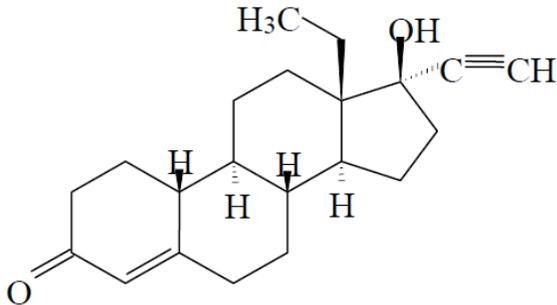
Dénomination commune : Lévonorgestrel, USP, Ph.Eur.

Nom chimique : 18,19-dinorprégn-4-èn-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy(17<sup>α</sup>)-(—)

Formule moléculaire : C<sub>21</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 312,45

Formule développée :



Forme physique : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Point de fusion : 232 à 239 °C

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol, les huiles végétales, le chloroforme, l'éther et les solutions alcalines.

## ESSAIS CLINIQUES

### Essais cliniques pivots

Diverses concentrations de lévonorgestrel ont été évaluées, mais pour la prévention de l'hyperplasie endométriale, on a déterminé que le timbre transdermique contenant 45 µg d'estradiol et 15 µg de lévonorgestrel libérait assez de lévonorgestrel pour conférer une bonne protection contre l'hyperplasie endométriale et que des concentrations supérieures n'étaient donc pas nécessaires.

### *Résultats des essais*

#### *Effet sur les symptômes vasomoteurs*

L'efficacité du timbre transdermique contenant 45 µg d'estradiol (E<sub>2</sub>) et 30 µg de lévonorgestrel (LNG) pour le soulagement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées a été démontrée au cours d'un essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire. Le timbre, remplacé une fois par semaine, a été utilisé sans interruption pendant trois cycles de 28 jours. Comparativement aux valeurs de départ, le nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur (principal critère d'évaluation de l'efficacité) avait baissé de façon statistiquement

significative après 4, 8 et 12 semaines ainsi qu'à tous les moments (population en intention de traiter). Des comparaisons par paire ont montré qu'il y avait des différences statistiquement significatives entre le groupe traité par 45 µg de E<sub>2</sub>/30 µg de LNG et le groupe placebo à tous les moments. L'intensité des bouffées de chaleur a été évaluée selon l'analyse de la réduction moyenne par rapport au départ de l'intensité maximum quotidienne les jours 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 de chaque cycle. Dans le groupe traité par 45 µg de E<sub>2</sub>/30 µg de LNG, il y a eu des réductions statistiquement significatives de l'intensité par rapport au départ à tous les moments. On a montré que le timbre CLIMARA PRO (45 µg de E<sub>2</sub>/15 µg de LNG) et le timbre contenant 45 µg de E<sub>2</sub>/30 µg de LNG utilisé au cours de cet essai étaient bioéquivalents pour ce qui est de la libération d'estradiol.

**Tableau 3 : Changements moyens du nombre hebdomadaire de bouffées de chaleur et de l'intensité maximum quotidienne des bouffées de chaleur à tous les moments<sup>1</sup> (étude sur les symptômes vasomoteurs)**

	45 µg de E <sub>2</sub> /30 µg de LNG (n = 92)	Placebo (n = 88)
Nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur au départ	88,17	93,83
Nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur à tous les moments	16,22	54,64
Changement moyen par rapport au départ du nombre hebdomadaire moyen de bouffées de chaleur à tous les moments	-72,02 <sup>2,3</sup>	-37,74
Intensité maximum quotidienne moyenne des bouffées de chaleur au départ (jour 7 de la phase de pré-inclusion)	2,90	2,84
Changement moyen par rapport au départ de l'intensité maximum quotidienne moyenne <sup>4</sup> des bouffées de chaleur à tous les moments (jour 7 de la période de port du timbre)	-2,12 <sup>2,3</sup>	-0,61

1 Report à 12 semaines de l'évaluation finale faite pendant l'utilisation du médicament à l'étude

2 Différence statistiquement significative par rapport au placebo (p < 0,001)

3 Différence statistiquement significative par rapport au départ (p < 0,001)

4 1 = légères, 2 = modérées, 3 = graves

Au cours de l'étude d'un an sur la protection de l'endomètre, une analyse des résultats des trois premiers cycles de traitement portant sur un sous-groupe de femmes présentant des symptômes a confirmé l'efficacité de CLIMARA PRO (45 µg de E<sub>2</sub>/15 µg de LNG). L'utilisation continue de CLIMARA PRO a réduit de façon statistiquement significative (p < 0,001) par rapport au départ le nombre hebdomadaire total moyen de bouffées de chaleur (population en intention de traiter), ces résultats ayant été semblables à ceux observés avec l'œstrogénothérapie transdermique non compensée (45 µg de E<sub>2</sub>). Dans le groupe traité par CLIMARA PRO, il y a aussi eu des réductions statistiquement significatives de l'intensité maximum quotidienne moyenne des bouffées de chaleur à chaque cycle.

### ***Effets sur l'endomètre***

Au cours d'un essai clinique multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire d'une durée d'un an, 412 femmes ménopausées (dont l'utérus était intact) ont utilisé de façon continue soit CLIMARA PRO, soit un timbre transdermique contenant seulement de l'estradiol. Les

résultats de biopsies évaluables de l'endomètre ont montré qu'il n'y avait pas d'hyperplasie chez les utilisatrices de CLIMARA PRO. Le [Tableau 4](#) résume les résultats de cet essai (population en intention de traiter).

**Tableau 4 : Incidence de l'hyperplasie endométriale pendant le traitement d'association continu par CLIMARA PRO (population en intention de traiter)**

	CLIMARA PRO (45 µg de E <sub>2</sub> /15 µg de LNG) (n = 210)	Estradiol (45 µg de E <sub>2</sub> ) (n = 201)
Patientes pour lesquelles on disposait d'une biopsie après 6 mois <sup>1</sup>	124	139
Patientes pour lesquelles on disposait d'une biopsie après 1 an <sup>2</sup>	102	110
Nombre de patientes atteintes d'hyperplasie <sup>3</sup>	0 (0 %)	19 (17,3 %)
Intervalle de confiance de 95 %	0 à 3,55 %	9,75 à 24,79 %
Valeur p <sup>4</sup>	< 0,001	

1 Au moins 180 jours de traitement

2 Au moins 323 jours de traitement

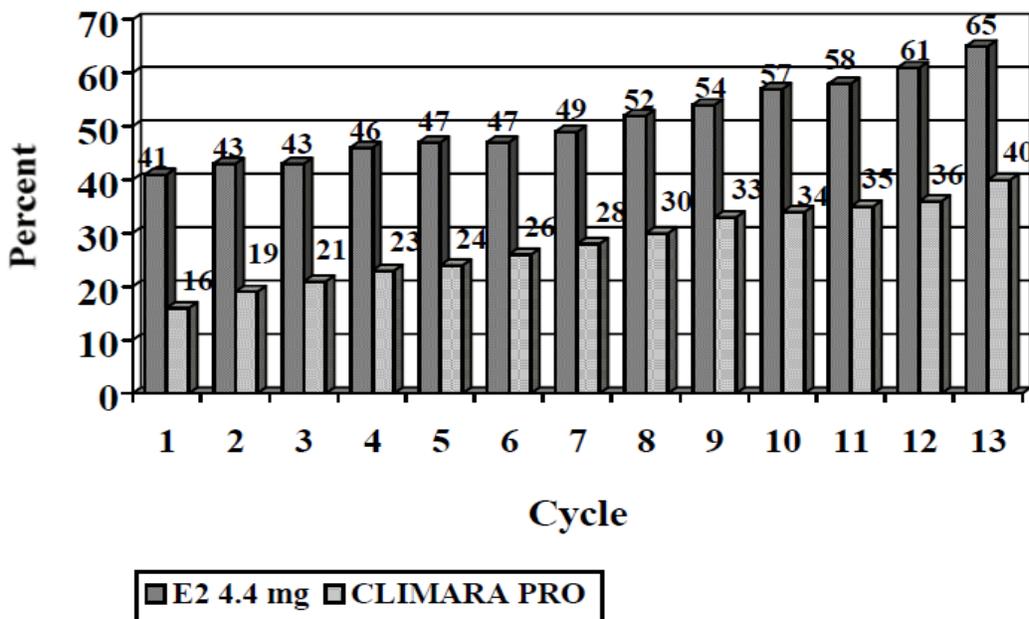
3 Hyperplasie à tout moment après la mise en route du traitement chez les patientes pour lesquelles on disposait d'une biopsie après un an.

4 Valeur p pour la comparaison à l'estradiol seul selon la méthode exacte de Fisher. Les valeurs p ont été ajustées par la méthode de Bonferroni : p < 0,0167

### ***Effets sur les hémorragies utérines ou les microrragies***

Les effets de CLIMARA PRO sur les hémorragies utérines ou les microrragies ont été évalués dans le cadre de l'essai d'un an sur la protection de l'endomètre. La [Figure 3](#) présente les résultats.

Figure 3 : Proportion cumulative des sujets n'ayant présenté aucune hémorragie/microrragie jusqu'à la fin du 13<sup>e</sup> cycle (report de la dernière observation)\*



\* Pourcentage selon le nombre de patientes pour lesquelles on avait des données à chaque cycle. Report au 13<sup>e</sup> cycle des données sur le dernier cycle non manquant. Ne comprend pas les hémorragies associées aux biopsies de l'endomètre.

### Effet sur les lipides

Au cours de l'essai d'un an sur la protection de l'endomètre, CLIMARA PRO a significativement ( $p < 0,001$ ) réduit les taux de cholestérol total et de triglycérides par rapport à l'utilisation continue du timbre ne contenant que de l'estradiol. CLIMARA PRO a aussi réduit les taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par rapport à l'estradiol seul (voir [Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Changement moyen du bilan lipidique par rapport au départ après un an de traitement

Paramètre	Estradiol 45 µg (n = 204)	CLIMARA PRO (45 µg de E <sub>2</sub> /15 µg de LNG) (n = 212)
Cholestérol total	-1,5 %	-6,5 %
Triglycérides	1,2 %	-18,5 %
LDL-C	-3,2 %	-5,6 %
HDL-C	1,6 %	-4,3 %

### ***Effet sur les paramètres de la coagulation***

Les effets sur les paramètres de la coagulation ont été évalués après un an d'utilisation d'un timbre transdermique contenant 45 µg de E<sub>2</sub>/30 µg de LNG (n = 23) ou 45 µg de E<sub>2</sub>/40 µg de LNG (n = 26). Aucun changement significatif du fibrinogène ni du complexe thrombine-antithrombine III (TAT) n'a été observé.

### ***Effet sur la sensibilisation cutanée***

Au cours d'une étude d'irritation cumulative de 21 jours menée auprès de 29 femmes ménopausées, le pouvoir d'irritation cutanée de CLIMARA PRO a été comparé à celui d'un timbre placebo ne contenant que l'adhésif. Le pouvoir d'irritation des deux timbres a été minime ou faible.

Le pouvoir de sensibilisation de CLIMARA PRO et d'un timbre placebo ne contenant qu'un adhésif a été évalué chez 170 femmes ménopausées au cours d'une étude comportant une phase d'induction de trois semaines, une période de repos de 10 à 17 jours et une phase de provocation d'une semaine. Il n'y a eu de réactions de sensibilisation chez aucune des femmes.

## **TOXICOLOGIE**

Une étude de sensibilisation a été menée sur le cobaye avec CLIMARA PRO (système transdermique d'estradiol/lévonorgestrel) et un timbre placebo ne contenant que l'adhésif. Il n'y a pas eu de réponses positives au cours de la phase de provocation de cette étude, ce qui indique que CLIMARA PRO ne produit pas de sensibilisation de contact dans ce modèle.

Après l'administration d'estradiol et de lévonorgestrel au moyen du système transdermique CLIMARA PRO chez des rats une fois par semaine pendant quatre semaines (de 29 à 30 jours d'exposition continue), on a surtout observé les effets pharmacologiques exagérés qu'on s'attend à observer après l'administration de fortes doses d'estradiol et de lévonorgestrel à des rongeurs. Aucun effet toxique inattendu n'a été observé. Une irritation locale légère ou modérée a été observée tant avec CLIMARA PRO qu'avec le timbre placebo ne contenant qu'un adhésif et on a montré qu'elle disparaissait une fois le timbre retiré.

Aucun signe d'intolérance locale n'a été observé chez des lapins ayant porté sur la peau pendant quatre heures un timbre CLIMARA PRO ou un timbre placebo ne contenant pas d'hormones.

Ni CLIMARA PRO ni le timbre placebo ne contenant pas d'hormones n'a produit de sensibilisation de contact chez le cobaye.

Chez certaines espèces d'animaux, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes naturels et synthétiques 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 ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration continue et prolongée de progestatifs naturels et synthétiques augmente la fréquence des tumeurs bénignes du foie chez la souris mâle, mais pas chez le rat ni la rate.

Selon les études *in vitro* et *in vivo*, l'estradiol et le lévonorgestrel n'ont pas de pouvoir mutagène.

## 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):321-33.
2. The Women's Health Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(14):1701-12.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003;289(24):3243-53.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. 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.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
6. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(20):2651-62.
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):2947-58.
8. Balfour JA and Heel RC. Transdermal estradiol - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal
9. Gordon SF *et al*. 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.
10. Gordon SF. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (3, Part 2):999-1004.
11. Pickar JH *et al*. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1087-1099.
12. van Erpecum KJ *et al*. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterol* 1991; 100(2): 482-488.

## RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE

Le présent feuillet décrit les usages des œstrogènes et des progestatifs, les précautions à prendre quand on utilise des hormones et le mode d'emploi de CLIMARA PRO. Veuillez le lire attentivement. Si vous avez des questions ou désirez en savoir davantage, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) est une importante étude clinique qui a comparé, du point de vue des avantages et des risques, le traitement par voie orale par un *œstroprogestatif* (œstrogènes et progestatifs) et l'*œstrogénothérapie* (œstrogènes seuls) par voie orale à un placebo (comprimé qui ne contient pas d'ingrédient actif) chez des femmes ménopausées.

L'essai WHI a montré que, chez les femmes ménopausées prenant un *œstroprogestatif* par voie orale, le risque d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) était plus élevé.

L'essai WHI a montré que chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) et qui recevaient une *œstrogénothérapie* par voie orale, le risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde était plus élevé.

Il faut donc envisager sérieusement les facteurs ci-dessous.

- La prise d'un œstroprogestatif accroît le risque de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits pour la prévention des maladies cardiaques ou des accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace et le moins longtemps possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

### INTRODUCTION : Qu'est-ce que CLIMARA PRO?

Le système transdermique (timbre) CLIMARA PRO est un médicament destiné à l'hormonothérapie substitutive (HTS) qui contient un œstrogène (estradiol), hormone produite naturellement par l'organisme, et un progestatif, le lévonorgestrel. Le timbre CLIMARA PRO s'applique sur l'abdomen ou la fesse et libère de façon continue et contrôlée dans la circulation sanguine, à travers la peau, 45 µg d'estradiol et 15 µg de lévonorgestrel par jour. Le timbre doit être remplacé une fois par semaine pendant chaque cycle de 28 jours.

CLIMARA PRO ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin. Vous devez consulter régulièrement votre médecin (au moins une fois par année) pour qu'il puisse cerner les effets secondaires qui y sont associés. La première consultation de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement. Au cours des consultations, le médecin pourrait prendre votre pression sanguine et faire un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien.

Vous devrez subir une mammographie avant de commencer le traitement et à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Il se peut que le médecin recommande certains tests sanguins.

Vous devez avoir une bonne discussion avec votre médecin sur les risques et les avantages de l'HTS. Vous devez régulièrement demander à votre médecin si l'HTS est toujours nécessaire chez vous.

## INDICATIONS

CLIMARA PRO est approuvé pour le soulagement des symptômes de la ménopause.

### Utilisation des œstrogènes

Quand une femme arrête d'avoir ses règles (ménopause), vers l'âge de 50 ans, les ovaires cessent de produire les œstrogènes, principales hormones sexuelles femelles. Parfois, les femmes subissent une ablation des ovaires, ce qui cause une ménopause chirurgicale. Quand la quantité d'œstrogènes produite par l'organisme commence à baisser, des symptômes très inconfortables surviennent chez certaines femmes, tels que sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine ou poussées intenses et soudaines de chaleur et de transpiration (bouffées de chaleur). La nuit, les bouffées de chaleur interrompent souvent le sommeil, ce qui entraîne fatigue, irritabilité et dépression. L'œstrogénothérapie substitutive peut faire cesser les bouffées de chaleur associées à la ménopause ou beaucoup en réduire la fréquence.

La carence en œstrogènes entraîne aussi des modifications du vagin et de la vulve (ce qui cause démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse et douleurs durant les rapports sexuels) ainsi que de l'urètre (ce qui cause difficulté ou brûlures à la miction et fréquent besoin d'uriner). L'œstrogénothérapie peut atténuer ces altérations.

### Utilisation des progestatifs

Les progestatifs utilisés dans le cadre de l'HTS ont des effets semblables à ceux de la progestérone, hormone sexuelle femelle. Pendant la période de la procréation, la progestérone règle le cycle menstruel. L'œstradiol que contient CLIMARA PRO soulage les symptômes de la ménopause et, comme les œstrogènes produits par l'organisme, stimule la croissance de la muqueuse de l'utérus, l'endomètre. Pendant et après la ménopause, chez les femmes dont l'utérus est intact, la stimulation de la croissance de l'endomètre peut causer des saignements irréguliers et évoluer dans certains cas vers un trouble appelé hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus). L'hyperplasie de l'endomètre augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Le risque d'hyperplasie de l'endomètre baisse quand un progestatif comme le lévonorgestrel est associé à l'œstrogénothérapie substitutive.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), vous ne pouvez pas présenter d'hyperplasie de l'endomètre et il n'est pas nécessaire que vous receviez un progestatif. Par conséquent, CLIMARA PRO **ne convient pas** aux femmes qui ont subi une hystérectomie.

## RESTRICTIONS D'EMPLOI : QUI NE DOIT PAS UTILISER CLIMARA PRO

Vous ne **devez pas** utiliser CLIMARA PRO si :

- vous présentez une maladie du foie évolutive
- vous avez des antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus)
- vous souffrez d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus)
- vous avez déjà présenté des saignements génitaux de cause inconnue ou anormaux
- vous avez des antécédents de crise cardiaque, de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
- vous souffrez de migraines
- vous avez des antécédents personnels de caillots de sang ou de thrombophlébite (inflammation des veines) évolutive
- vous présentez un risque élevé de caillot de sang, y compris si vous souffrez de certains troubles congénitaux de la coagulation
- vous avez déjà présenté une perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être (Comme la grossesse est possible au début de la ménopause, quand vous avez encore des règles spontanées, vous devez parler à votre médecin de l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale pendant cette période. Si vous prenez des œstrogènes pendant la grossesse, il y a un faible risque que votre bébé présente des malformations congénitales.)
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'estradiol ou au lévonorgestrel, ou avez présenté une réaction inhabituelle à l'œstrogène, au progestatif ou à tout autre ingrédient de CLIMARA PRO (voir la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES** du présent feuillet).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez l'encadré de la première page.

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

Chez la femme ménopausée qui n'a pas subi d'hystérectomie et qui reçoit une *œstrogénothérapie*, le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus) est plus grand, ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

C'est pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre qu'un progestatif est associé à l'œstrogène.

Vous devez parler à votre médecin du traitement par un progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre. Si vous présentez des saignements vaginaux inattendus ou inhabituels, dites-le à votre médecin.

Si vous avez subi une hystérectomie, vous n'êtes pas exposée à l'hyperplasie ni au cancer de

l'endomètre. Les femmes qui ont subi une hystérectomie n'ont donc en général pas besoin de recevoir un traitement par un progestatif. Par conséquent, CLIMARA PRO **ne convient pas** aux femmes qui ont subi une hystérectomie.

### **Cancer du sein**

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées qui prenaient un *œstroprogestatif* que chez celles qui prenaient un placebo.

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, ne conviennent pas aux femmes qui ont déjà présenté un cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà présenté des bosses dans les seins et celles qui ont déjà subi une biopsie mammaire ou une mammographie (radiographie des seins) ayant révélé des anomalies doivent consulter leur médecin avant d'amorcer l'HTS.

Les femmes doivent subir une mammographie avant d'amorcer l'HTS et à intervalles réguliers par la suite, à la discrétion du médecin. Dans certains cas, l'HTS peut rendre plus difficile la détection du cancer du sein par la mammographie.

**Des examens réguliers des seins par un médecin et des auto-examens réguliers des seins sont recommandés chez toutes les femmes.** Passez en revue votre technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

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

Au cours de certaines études, l'utilisation d'*œstrogènes seuls* ou d'*associations œstroprogestatives* pendant cinq ans ou plus a été associée à un risque accru de cancer de l'ovaire.

### **Maladie du cœur et accident vasculaire cérébral**

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral et de coronaropathie chez les femmes ménopausées qui prenaient un *œstroprogestatif* que chez celles qui prenaient un placebo.

Votre médecin pourrait recommander une interruption temporaire de l'hormonothérapie substitutive si vous devez être hospitalisée ou subir une chirurgie.

### **Anomalie de la coagulation**

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines chez les femmes ménopausées qui prenaient un œstroprogestatif que chez celles qui prenaient un placebo.

Les résultats de l'essai WHI ont montré qu'il y avait un plus grand risque de caillots de sang dans les grosses veines chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et recevaient une *œstrogénothérapie* que chez celles qui prenaient un placebo, mais qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est du risque de caillots de sang dans les poumons.

Le risque de caillots de sang augmente aussi avec l'âge et est plus élevé si vous ou un membre de

vosre famille avez déjà présenté des caillots de sang, ou si vous fumez ou présentez un surpoids important. Le risque de caillots de sang est aussi temporairement accru par une immobilisation prolongée ou après une chirurgie lourde. Demandez à votre médecin quels sont les facteurs de risque de caillots de sang, car les caillots de sang peuvent menacer votre vie ou causer une invalidité grave.

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

Les femmes ménopausées qui reçoivent des œstrogènes sont plus susceptibles de présenter une maladie de la vésicule biliaire exigeant une chirurgie.

### **Démence**

L'essai WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), sous-étude de l'essai WHI, a montré que le risque de démence (perte de mémoire et affaiblissement des facultés intellectuelles) était plus grand chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui prenaient un *œstroprogestatif* par voie orale que chez celles qui prenaient un placebo.

L'essai WHIMS a montré qu'il n'y avait pas de différence pour ce qui est du risque de démence entre les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient subi une hystérectomie et qui recevaient une *œstrogénothérapie* et celles qui prenaient un placebo.

### **Sensibilité cutanée**

On sait que les traitements topiques (médicaments appliqués sur la peau) peuvent causer une sensibilisation de contact (sensibilité cutanée extrême). La sensibilisation de contact causée par une composante quelconque du timbre est très rare, mais elle peut entraîner une grave réaction d'hypersensibilité (soit réaction allergique) si la patiente continue d'utiliser le timbre.

### **Précautions**

Certains troubles médicaux peuvent être aggravés par les œstrogènes ou les progestatifs. Ces hormones ne doivent donc pas être utilisées ou doivent être utilisées avec prudence en présence de ces troubles.

Pour mieux pouvoir décider si CLIMARA PRO vous convient et si des précautions s'imposent pendant le traitement, le médecin doit savoir si...

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à d'autres substances
- vous devez subir une chirurgie ou garder le lit pendant longtemps
- vous avez déjà présenté une maladie du foie, un ictère (coloration jaune des yeux et/ou de la peau) ou des démangeaisons pendant l'œstrogénothérapie ou la grossesse
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de bosses dans les seins) et/ou de biopsie mammaire, ou des antécédents familiaux de cancer du sein
- vous avez des antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus)
- vous présentez des taux élevés de prolactine ou un prolactinome
- vous avez des antécédents de saignements vaginaux inhabituels ou de cause inconnue
- vous avez des antécédents de migraine

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang ou des antécédents personnels de crise cardiaque, de maladie du cœur ou d'accident vasculaire cérébral
- vous avez des antécédents personnels de thrombophlébite (inflammation des veines)
- vous avez déjà présenté une perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- vous allaitez
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- vous fumez
- vous avez des antécédents de maladie des reins, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions)
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris de troubles métaboliques ou de cancers qui peuvent influencer sur les concentrations de calcium et de phosphore dans le sang)
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle
- vous souffrez de diabète
- vous souffrez de porphyrie (maladie des pigments du sang)
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides (corps gras dans le sang)
- vous avez des antécédents de fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus) ou d'endométriose (tumeur qui se développe à l'extérieur de l'utérus et composée de tissus de l'endomètre [muqueuse de l'utérus])
- vous avez des antécédents de dépression
- on vous a dit que vous présentiez un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou vous avez déjà présenté une enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies aériennes) ou des voies digestives
- vous présentez une perte auditive causée par l'otospongiose
- vous souffrez de lupus.

Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes médicinales, mentionnez-le à votre médecin. Certains médicaments peuvent entraver les effets de CLIMARA PRO et CLIMARA PRO peut entraver les effets d'autres médicaments.

Les substances qui peuvent avoir une interaction avec CLIMARA PRO 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, inhibiteurs de la protéase rehaussés de ritonavir, bocéprévir, télaprévir, névirapine)
- barbituriques, hydantoïnes, 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 interagir avec CLIMARA PRO.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Consultez aussi la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** du présent feuillet.

Les effets secondaires ci-dessous ont été signalés chez des femmes recevant une association œstroprogestative (telle que CLIMARA PRO). Consultez votre médecin si un des symptômes ci-dessous survient.

- rétention d'eau
- migraines
- assombrissement localisé de la peau
- tension mammaire et/ou sécrétions vaginales excessives (peuvent être un signe que la dose d'œstrogènes est trop élevée)
- douleur de la partie supérieure de l'abdomen, nausées, vomissements et sensibilité abdominale qui persistent (peuvent être des signes de maladie de la vésicule biliaire)
- douleur ou enflure de la partie inférieure de l'abdomen, règles douloureuses et/ou abondantes (peuvent être des signes de la croissance de fibromes utérins)
- coloration jaune des yeux ou de la peau (peut être un signe d'ictère)
- douleur ou enflure de la partie supérieure de l'abdomen (peuvent être des signes de tumeurs du foie)
- sautes d'humeur
- modifications du poids.

Les œstrogènes de source exogène (soit ceux qui ne sont pas produits par votre corps) peuvent provoquer ou aggraver l'enflure de certaines parties du corps comme les mains, les pieds, le visage et les voies aériennes.

Il peut aussi se produire une certaine rougeur ou irritation sous le timbre et autour du timbre chez certaines femmes (voir la rubrique **Trucs utiles**).

Adressez-vous à votre médecin dès que possible si un des troubles suivants survient :

- saignement vaginal irrégulier ou inhabituel
- troubles de la parole
- étourdissements et lipothymie (impression d'évanouissement imminent)
- vomissements
- tension mammaire intolérable
- augmentation du volume des seins ou bosses dans les seins
- graves maux de tête
- altérations de la vue
- irritation cutanée persistante ou grave
- rétention aqueuse ou ballonnement durant plus de six semaines.

Adressez-vous à votre médecin sur-le-champ si un des troubles suivants survient :

- difficulté respiratoire ou oppression thoracique
- douleur intense dans une des jambes ou les deux ou engourdissement soudain d'un côté ou d'une partie du corps
- altération soudaine de la vue
- survenue d'une première migraine
- rougeur de la peau, sensation de chaleur, enflure, sensibilité, douleur ou durcissement dans la région entourant une veine
- douleur ou sensation de lourdeur dans les jambes ou la poitrine
- essoufflement soudain
- expectoration de sang
- pouls rapide ou étourdissements
- tout autre symptôme inhabituel.

Les effets ci-dessus ne sont pas tous les effets secondaires possibles du traitement œstroprogestatif. Si vous présentez des effets secondaires ou désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

## **UTILISATION DE CLIMARA PRO**

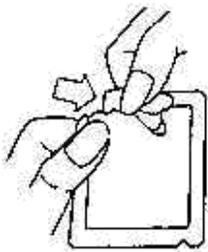
### **Action de CLIMARA PRO**

Le timbre CLIMARA PRO contient de l'estradiol et du lévonorgestrel. Appliqué sur la peau selon les directives ci-dessous, CLIMARA PRO libère de façon continue et contrôlée de petites quantités d'estradiol et de lévonorgestrel qui traversent la peau et passent dans la circulation sanguine. L'estradiol soulage les symptômes de la ménopause et le lévonorgestrel est important pour la protection de l'utérus (voir la rubrique **Utilisation des progestatifs**).

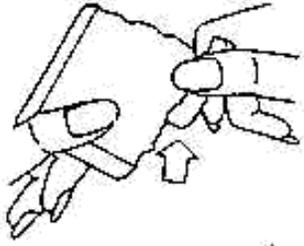
Chaque timbre CLIMARA PRO est dans un sachet protecteur scellé. Une membrane protectrice recouvre le côté du timbre qui adhère à la peau. Vous devez retirer cette membrane pour appliquer le timbre (voir les directives ci-dessous).

### **Application du timbre CLIMARA PRO**

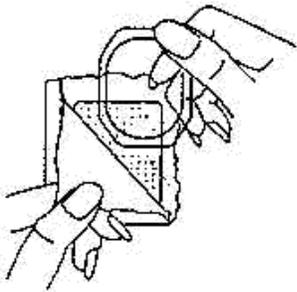
Ne vous servez jamais de ciseaux pour ouvrir le sachet, car vous risqueriez d'endommager le timbre. Pour ouvrir le sachet, tenez-le à la verticale, le nom « CLIMARA PRO » tourné vers vous. Déchirez le sachet de gauche à droite à partir de l'encoche qui se trouve dans le coin supérieur gauche.



Déchirez ensuite de bas en haut le côté droit du sachet à partir de l'encoche qui se trouve dans le coin inférieur droit.

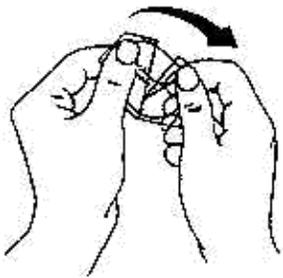


Retirez le timbre avec soin.

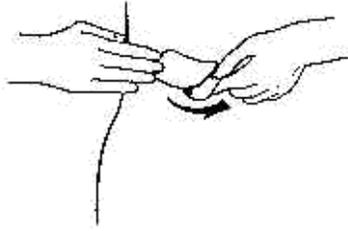


Une membrane protectrice de plastique recouvre le côté adhésif du timbre et doit être retirée avant l'application. Le timbre est ovale et translucide.

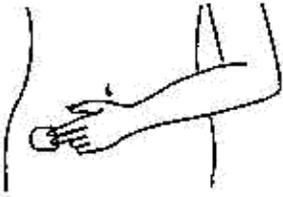
Retirez la moitié de la membrane protectrice. Essayez d'éviter de toucher au côté adhésif du timbre.



En tenant le timbre par l'autre moitié de la membrane, appliquez le côté adhésif du timbre sur la peau. Retirez le reste de la membrane et appuyez fermement sur le timbre (voir [Où appliquer le timbre CLIMARA PRO](#), ci-dessous). Jetez la membrane protectrice.

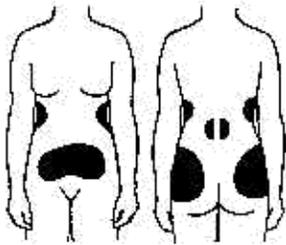


Appuyez fermement sur les bords du timbre pendant environ 10 secondes pour qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le timbre. S'il se décolle, appuyez sur le timbre pour le faire adhérer.



### ***Où appliquer le timbre CLIMARA PRO***

Appliquez le côté adhésif du timbre à un endroit propre et sec de la peau des flancs, du bas du dos, du bas ventre ou de la fesse. **N'appliquez pas CLIMARA PRO sur les seins, car il pourrait avoir des effets nocifs sur le tissu mammaire.** Évitez d'appliquer le timbre sur les hanches, car le frottement de vêtements serrés pourrait le faire décoller. Évitez aussi d'appliquer le timbre là où il pourrait se décoller quand vous êtes assise. Il ne faut pas appliquer le timbre au même endroit (par exemple les fesses) deux fois de suite : au moins une semaine doit s'écouler entre deux applications au même endroit. Le site d'application ne doit pas être gras, lésé ni irrité. Appliquez le timbre immédiatement après l'avoir sorti du sachet et avoir retiré la membrane protectrice (voir [Application du timbre CLIMARA PRO](#), ci-dessus). Appuyez fermement sur le timbre pendant environ 10 secondes pour vous assurer qu'il adhère bien à la peau, surtout sur les bords. S'il se décolle, appuyez sur le timbre pour le faire adhérer.



Le timbre CLIMARA PRO doit demeurer en place pendant une semaine. Vous pouvez essayer divers sites d'application pour déterminer ceux qui sont les plus confortables et où les vêtements ne frottent pas contre le timbre.

### ***Quand appliquer le timbre CLIMARA PRO***

Le timbre CLIMARA PRO doit être remplacé une fois par semaine. Pour ce faire, retirez le timbre et pliez-le en deux avec soin pour que les deux moitiés collent ensemble, car même après l'utilisation, le timbre contient encore des hormones actives. Jetez le timbre dans un endroit

inaccessible aux enfants et aux animaux domestiques. S'il reste des traces de substance adhésive sur la peau, vous pouvez les enlever en frottant. Appliquez ensuite un autre timbre à un endroit différent (vous devez attendre au moins une semaine avant d'appliquer un autre timbre au même endroit).

Le timbre est peu susceptible de se décoller quand vous prenez un bain ou une douche ou quand vous vous baignez, mais si cela arrive, vous pouvez le recoller à un autre endroit et poursuivre le traitement selon le même calendrier. Assurez-vous que le timbre adhère bien, surtout sur les bords. Si le timbre n'adhère pas totalement à la peau, appliquez un autre timbre à un endroit différent et laissez-le en place pour le reste de la période de sept jours. **N'appliquez jamais deux timbres en même temps.**

Une fois appliqué, le timbre ne doit pas être longtemps exposé au soleil.

### **Présentation du timbre CLIMARA PRO**

Une boîte contient quatre timbres CLIMARA PRO.

### **Trucs utiles**

**Que faire si le timbre se décolle complètement?** Si le timbre se décolle complètement pendant que vous prenez un bain ou une douche à l'eau très chaude, secouez l'eau du timbre. Essayez-vous bien la peau, recollez le timbre à un endroit différent et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel. Si le timbre n'adhère pas, appliquez un **autre timbre** à un endroit différent et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel.

D'autres facteurs peuvent aussi nuire à l'adhésion du timbre. Si les timbres se décollent souvent, c'est peut-être parce que vous utilisez :

- de l'huile de bain
- un savon riche en crème
- une crème hydratante avant l'application du timbre.

Le timbre adhèrera mieux si vous évitez d'utiliser ces produits et si vous nettoyez le site d'application à l'alcool à friction avant de l'appliquer.

### **Que faire en cas de rougeur ou d'irritation de la peau sous le timbre ou autour?**

Comme pour tout produit qui demeure en contact avec la peau pendant un certain temps (tel que les pansements), le timbre CLIMARA PRO peut causer une légère irritation chez certaines femmes. L'irritation varie selon la sensibilité de la peau.

En général, cette rougeur de la peau ne pose aucun problème de santé, mais voici des conseils pour l'atténuer :

- appliquez le timbre sur les fesses
- quand vous remplacez le timbre, habituellement une fois par semaine, choisissez un site d'application différent.

Si la rougeur et/ou les démangeaisons persistent, consultez votre médecin.

## Rappels importants

Le médecin vous a prescrit CLIMARA PRO après avoir bien évalué vos besoins médicaux. N'utilisez les timbres que conformément aux directives du médecin et ne les partagez avec personne. Votre médecin doit vous examiner de nouveau au moins une fois par année.

Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Symptômes :** Avec les produits contenant des œstrogènes ou des progestatifs, le surdosage peut causer nausées, gêne mammaire, rétention aqueuse, ballonnement, saignement vaginal, humeur déprimée, fatigue, acné et hirsutisme (développement exagéré du système pileux).

**Traitement :** Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de CLIMARA PRO, retirez sur-le-champ le ou les timbres.

## DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié d'appliquer un timbre, appliquez-en un et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les ingrédients médicinaux de CLIMARA PRO sont l'estradiol et le lévonorgestrel. CLIMARA PRO contient aussi deux ingrédients non médicinaux : un copolymère d'acrylate adhésif et le copolymère de polyvinylpyrrolidone/acétate de vinyle.

## CONSERVATION

Les timbres CLIMARA PRO doivent être conservés à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C. Il ne faut pas les réfrigérer ni les congeler. Appliquez le timbre CLIMARA PRO dès que vous le retirez du sachet. **Laissez le timbre dans le sachet jusqu'au moment de l'utilisation.**

Les timbres CLIMARA PRO doivent être gardés hors de la portée des enfants et des animaux domestiques, avant et après leur utilisation.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez contribuer à améliorer l'innocuité de l'utilisation des produits de santé au Canada en signalant à Santé Canada les effets secondaires graves et inattendus. Vous pourriez ainsi contribuer à la reconnaissance de nouveaux effets secondaires ainsi qu'à la modification des renseignements sur l'innocuité des produits.

Il y a trois façons de signaler les effets indésirables :

- en visitant le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- en composant sans frais le 1-866-234-2345
- en remplissant le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* et en le retournant :
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé » et le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* sont sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

Dernière révision : 16 mars 2016

© 2016, Bayer Inc.

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

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 le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique ci-dessus.

Fabricant :

3M Drug Delivery Systems  
Northridge, CA 91324

Distributeur :



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

**Bayer**