

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrESTRADOT^{MD} 25
25 µg d'estradiol/24 heures
PrESTRADOT^{MD} 37.5
37,5 µg d'estradiol/24 heures
PrESTRADOT^{MD} 50
50 µg d'estradiol/24 heures
PrESTRADOT^{MD} 75
75 µg d'estradiol/24 heures
PrESTRADOT^{MD} 100
100 µg d'estradiol/24 heures

estradiol-17β

Système thérapeutique transdermique

Œstrogène

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, Québec
Canada J4B 1E6

Date d'approbation initiale:
6 décembre 2022

N° de contrôle : 269091

ESTRADOT est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	32
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE.....	38

PrESTRADOT^{MD} 25
PrESTRADOT^{MD} 37.5
PrESTRADOT^{MD} 50
PrESTRADOT^{MD} 75
PrESTRADOT^{MD} 100
estradiol-17β

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Transdermique	Timbre dosé à 25, 37,5, 50, 75 et 100 µg	Composés de cellulose, éthanol, copolymère éthylique d'acétate de vinyle, huile minérale légère, polyester et polyisobutylène.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ESTRADOT^{MD} (estradiol-17β) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques qui se manifestent dans les états de carence œstrogénique naturelle ou secondaire à une intervention chirurgicale; et
- la prévention de l'ostéoporose dans les états de carence œstrogénique naturelle ou chirurgicale, en plus d'autres moyens thérapeutiques importants tels qu'un régime alimentaire approprié, la prise de suppléments de calcium et de vitamine D, l'abandon du tabagisme et un programme régulier d'exercices des articulations portantes. En outre, ESTRADOT peut ralentir la progression de la perte du tissu osseux chez les femmes ménopausées, quand un diagnostic d'ostéoporose et de fractures vertébrales a déjà été posé. Le recours à ESTRADOT doit être envisagé à la lumière des autres traitements offerts dans la prévention de l'ostéoporose, et on doit poursuivre le traitement dans la mesure où les bienfaits pour la patiente l'emportent sur les risques auxquels elle est exposée (voir les mises en garde encadrées).

Chez les patientes dont l'utérus est intact, il faut toujours compléter ESTRADOT par un progestatif à administration séquentielle dont le rôle consiste à prévenir l'hyperplasie et/ou le cancer de l'endomètre.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les effets d'ESTRADOT chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

Enfants :

ESTRADOT n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue ou présumée au médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou quelque composant des timbres. Pour une liste complète, consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie.
- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante, connue ou soupçonnée (p. ex., cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie endométriale.
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive.
- Troubles thrombophiles connus.
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques, caractérisées par le non-retour à la normale des épreuves fonctionnelles hépatiques.
- Saignements génitaux anormaux non diagnostiqués.
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Porphyrurie.
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique.
- Migraine avec aura.
- Allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Importantes mises en garde et précautions**

L'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'association œstroprogestative (n = 16 608) et de l'œstrogénothérapie simple (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes postménopausées âgées de 50 à 79 ans^{57,8,52}.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'association œstroprogestative (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer envahissant du sein, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes postménopausées ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo⁵⁷.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'œstrogénothérapie simple (âge moyen des sujets = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse

profonde chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées par OCE seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo⁵².

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire ces médicaments.

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne **doivent pas** être prescrits comme traitement de 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.
- Dans la prévention de l'ostéoporose, le recours à ESTRADOT doit être envisagé à la lumière des autres traitements offerts.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pendant **la plus courte période** possible, en regard de l'indication approuvée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes postménopausées comporte un risque accru de cancer du sein envahissant.

Dans le cadre du volet de l'essai de la WHI portant sur l'*association œstroprogestative*, sur 10 000 femmes traitées pendant un an, on a remarqué :

- huit cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo)⁵⁷.

Les résultats de la WHI révèlent en outre que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes traitées par *association œstroprogestative* étaient comparables, sur le plan histologique, à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, mais qu'ils étaient en revanche plus gros (moyenne [écart-type] respective de 1,7 cm [1,1] c. 1,5 cm [0,9]; $p = 0,04$) et étaient à un stade plus avancé. De plus, le pourcentage de femmes dont les mammographies présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou anomalie fortement évocatrice d'une malignité) a été sensiblement plus élevé dans le groupe traité par *association œstroprogestative* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite⁸.

Dans le volet de la WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein envahissant n'a été observée entre les femmes ayant subi une hystérectomie et traitées par œstrogènes conjugués équinés et celles traitées par placebo⁵².

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes qui souffrent, ou ont déjà souffert, d'un cancer du sein (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Il convient de prescrire avec prudence des œstrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus du cancer du sein, notamment d'importants antécédents familiaux de cancer du

sein (chez un membre de la famille au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (nodule, mastose sclérokystique, anomalie à la mammographie et/ou hyperplasie atypique révélée à une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, comme la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé à la première grossesse à terme et la ménopause, doivent aussi être évalués.

Il est recommandé que les femmes passent une mammographie avant le début du THS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon la fréquence jugée appropriée par le médecin traitant et le risque perçu pour chaque patiente.

Les bienfaits généraux et les risques possibles du traitement hormonal substitutif doivent être examinés avec soin et discutés à fond avec la patiente. Il est notamment important d'informer la patiente qu'il existe un faible risque accru qu'un diagnostic de cancer du sein soit posé après quatre ans de THS par association œstroprogestative (selon les résultats de l'essai de la WHI) et d'évaluer ce risque en regard des bienfaits connus du traitement.

Il faut également recommander à la patiente de procéder régulièrement à un auto-examen des seins et lui enseigner comment faire ce dernier.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

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

L'œstrogénothérapie seule n'est recommandée chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie que pour éviter l'exposition inutile à la progestérone. L'objectif du programme de recherche clinique portant sur VIVELLE^{MD}/ESTRADOT était de démontrer l'efficacité de ces produits dans le traitement des symptômes postménopausiques et dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Certains essais cliniques ont regroupé des patientes non hystérectomisées recevant un progestatif en concomitance, conformément à la meilleure pratique médicale du moment et selon des posologies, des schémas thérapeutiques et des progestatifs différents. En outre, le prélèvement endométrial n'a pas été effectué de façon constante à la suite du traitement, et, dans la plupart des cas, on ne disposait pas de valeurs de départ pour évaluer le rapport et les effets du traitement progestatif sur l'endomètre.

Le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact qui emploient l'œstrogénothérapie non compensée est plus élevé que chez celles qui n'ont pas recours à ce traitement et semble être fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogène. Le risque le plus élevé de cancer de l'endomètre semble associé à l'emploi prolongé du traitement. On a constaté qu'un traitement progestatif concomitant adéquat réduit la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre et, par conséquent, le risque de cancer de l'endomètre associé à l'emploi de l'œstrogénothérapie au long cours (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration concomitante de progestatifs*).

Cancer des ovaires

De récentes études épidémiologiques ont démontré que l'administration d'une hormonothérapie substitutive (œstrogénothérapie seule ou association œstroprogestative), particulièrement pendant une période de 5 ans ou plus, a été associée à un risque accru de cancer des ovaires. Par ailleurs, les données épidémiologiques issues d'une méta-analyse semblent indiquer que même si le risque de cancer des ovaires diminue progressivement à l'arrêt du traitement, le risque de tumeur séreuse ou endométrioïde demeure sensiblement élevé plus de 5 ans (délai médian de 10 ans suivant la dernière administration) après l'arrêt d'une hormonothérapie de longue durée (durée médiane du traitement de 9 ans).

Carcinomes hépatocellulaires

Des cas de carcinome hépatocellulaire ont été signalés chez des femmes qui prenaient des contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes. La relation de causalité entre cette affection maligne et ces médicaments demeure cependant inconnue.

Système cardiovasculaire

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que *l'association œstroprogestative* comporte un risque accru de coronaropathies chez les femmes postménopausées^{57,25,23}. Les résultats de l'essai de la WHI indiquent en outre que *l'œstrogénothérapie simple* et *l'association œstroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes postménopausées^{57,52}.

Résultats de l'essai de la WHI

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur *l'association œstroprogestative*, on a décelé :

- huit (8) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes traitées par association œstroprogestative contre 21 femmes recevant le placebo);
- sept (7) cas de plus de coronaropathies (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo)⁵⁷.

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur *l'œstrogénothérapie simple* chez des femmes ayant subi une hystérectomie, on a décelé :

- douze (12) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 32 femmes recevant le placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronaropathies⁵².

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes postménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2763; âge moyen de 66,7 ans) – un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo sur la prévention secondaire de la maladie coronarienne – l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et AMP n'a pas réduit le taux global de coronaropathies chez les femmes ménopausées atteintes de coronaropathies confirmées et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de coronaropathies ont été observées dans le

groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes²⁵.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2321 ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Au terme de ces 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de coronaropathies²³.

Tension artérielle

Chez certaines femmes, le traitement hormonal substitutif peut provoquer une élévation de la tension artérielle, laquelle doit donc être surveillée durant ce type de traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues doit être évaluée et peut nécessiter l'arrêt du THS.

Oreilles/nez/gorge

Otospongiose

Les œstrogènes doivent être employés avec prudence chez les patientes atteintes d'otospongiose.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une diminution de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage significatif de femmes pérимénopausées et postménopausées. Les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit, afin de déceler toute modification dans le métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier des taux sanguins de triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale ou de porphyrie exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le THS.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'usage prolongé d'œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques et de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et celles atteintes d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (*voir la section **Interactions médicament-examens de laboratoire***).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance, qui surviennent durant le traitement, doivent être évalués par des méthodes diagnostiques appropriées afin d'écartier la possibilité de malignité utérine, et la pertinence de l'hormonothérapie doit être réévaluée.

Léiomyome utérin

La prise d'œstrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin déjà existant. Le cas échéant, ou en cas de douleur ou de sensibilité au niveau d'un léiomyome, le traitement doit être cessé et un examen approprié doit être effectué.

Endométriiose

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

Système hématologique

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, par les femmes postménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de la WHI, sur 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont huit cas de plus d'embolie pulmonaire⁵⁷.

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, sept cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés sur 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée quant au taux d'embolie pulmonaire⁵².

Parmi les facteurs de risque connus de la thromboembolie veineuse, mentionnons des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un membre de la famille directe à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Une investigation s'impose chez la patiente ayant subi plusieurs avortements spontanés, pour écartier sa prédisposition aux troubles thrombophiles. En cas de thrombophilie avérée, l'emploi d'ESTRADOT est contre-indiqué.

Par ailleurs, une immobilisation prolongée ou encore une chirurgie ou un traumatisme majeur peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Par conséquent, chez les femmes sous THS, une attention particulière devrait être portée à l'adoption de mesures prophylactiques visant à prévenir la thromboembolie veineuse après une chirurgie. Les patientes

avec des varices devraient elles aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces des troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si la présence de ces manifestations est confirmée ou soupçonnée, l'hormonothérapie doit être interrompue sur-le-champ, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité qui y sont associés.

Dans la mesure du possible, la prise d'œstrogènes devrait être interrompue au moins 4 semaines avant une chirurgie majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie, ou durant une période d'immobilisation prolongée. On ne doit reprendre le traitement que lorsque la patiente a recouvré sa pleine mobilité.

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Adénomes hépatiques bénins

Des adénomes hépatiques bénins ont été liés à l'emploi des contraceptifs oraux renfermant une association d'œstrogènes et de progestatifs. Bien que rares et de nature bénigne, ces tumeurs présentent cependant un risque de rupture pouvant entraîner la mort par hémorragie intra-abdominale. On n'a pas encore signalé de lien entre ces lésions et d'autres préparations d'œstrogènes ou de progestatifs, mais il faudra en soupçonner l'existence si les manifestations suivantes se présentent chez des patientes qui prennent des œstrogènes : douleur ou sensibilité abdominale, présence de masse abdominale, ou choc hypovolémique.

Cholécystopathies

Un risque de deux à quatre fois plus élevé de cholécystopathies nécessitant une chirurgie a été observé chez les femmes postménopausées prenant des œstrogènes.

Angiomes hépatiques

Des précautions particulières s'imposent en présence d'angiomes hépatiques, car les œstrogènes peuvent exacerber cet état.

Ictère

Ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui ont déjà souffert de troubles hépatiques ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît durant le traitement, celui-ci doit être interrompu et les examens appropriés doivent être effectués.

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Les épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées régulièrement chez les patientes qui pourraient souffrir de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur les épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, consulter la section **Surveillance et essais de laboratoire**.

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et œdème angioneurotique Depuis la commercialisation du produit, on a signalé la survenue de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pendant le traitement par l'estradiol, lesquelles ont nécessité

des soins médicaux d'urgence. Ces réactions ont touché la peau (urticaire, prurit, enflure du visage, de la gorge, des lèvres et de la langue, œdème périorbitaire) et soit les voies respiratoires (troubles respiratoires), soit le tube digestif (douleur abdominale, vomissements).

Les œstrogènes peuvent provoquer des symptômes d'œdème angioneurotique ou aggraver l'intensité de tels symptômes, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire. Depuis la commercialisation de l'estradiol, on a signalé des cas d'œdème angioneurotique exigeant une intervention médicale, lesquels ont touché les yeux et les paupières, le visage, le larynx, le pharynx, la langue et les extrémités (mains, jambes, chevilles et doigts), avec ou sans urticaire. Si l'œdème angioneurotique atteint la langue, la glotte ou le larynx, il peut y avoir obstruction des voies respiratoires. Les patientes qui présentent un œdème angioneurotique après un traitement par l'estradiol ne doivent plus utiliser ESTRADOT.

Lupus érythémateux disséminé

Des précautions particulières s'imposent chez les femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.

Système neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui ressentent des troubles de la vue, des migraines avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser le traitement.

Il faut réévaluer l'état de toute patiente ayant des antécédents de migraine classique chez qui les symptômes migraineux réapparaissent ou s'aggravent.

Démence

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'*association œstroprogestative* chez les femmes de 65 ans et plus peut augmenter les risques de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude clinique de la WHI, qui visait à déterminer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ^{44,45}.

Dans le cadre du volet de la WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu un traitement quotidien composé, soit de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), soit d'un placebo, pendant en moyenne 4,05 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période de un an, ont révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes traitées par association œstroprogestative contre 22 femmes traitées par placebo⁴⁴).

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont été traitées par la prise quotidienne, soit de 0,625 mg d'OCE,

soit de placebo, pendant en moyenne 5,21 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant un an, ont révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 25 par placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative⁴⁵.

Enfin, la combinaison des données des deux volets de la WHIMS (*association œstroprogestative et œstrogénothérapie simple*), conformément au protocole initial de la WHIMS, a révélé :

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 par placebo), sur 10 000 femmes traitées pendant un an⁴⁵.

Au sujet des produits transdermiques d'œstrogènes et d'association œstroprogestative, aucun vaste essai clinique avec répartition aléatoire n'a été mené à ce jour pour évaluer le risque de démence probable associé à l'hormonothérapie substitutive. On ne dispose donc d'aucune donnée pour appuyer la conclusion selon laquelle la fréquence de démence probable serait différente avec ESTRADOT.

Épilepsie

Des précautions particulières s'imposent chez les femmes souffrant d'épilepsie, puisque l'administration d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peut exacerber cette affection.

Système rénal

Rétention aqueuse

Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse. Par conséquent, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de dysfonction cardiaque ou rénale ou d'asthme. Si, en présence de l'un des troubles précités, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en regard des conditions propres à chaque cas.

Peau

Sensibilisation de contact

On sait que les applications topiques peuvent entraîner une sensibilisation de contact. En dépit de l'apparition extrêmement rare de cette manifestation à l'un des composants du timbre cutané, il faut mettre en garde les patientes qui en sont atteintes contre la possibilité d'une forte réaction d'hypersensibilité si elles sont en contact avec l'agent causal de façon prolongée.

Populations particulières

Femmes enceintes : ESTRADOT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les œstrogènes et les progestatifs peuvent tous deux se révéler néfastes pour le fœtus (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Femmes qui allaitent : ESTRADOT ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Enfants : ESTRADOT n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les effets d'ESTRADOT chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

Avant d'administrer ESTRADOT (estradiol-17 β), la patiente doit subir un examen physique complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats, ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente devrait aussi subir certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement, pour évaluer la réponse au traitement. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

Le médecin devrait également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen régulier des seins.

On doit demander aux femmes de signaler à leur médecin ou à leur infirmière tout changement observé dans leurs seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS au sujet de l'induction possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.

Les effets indésirables décrits ci-après ont été associés à l'association œstroprogestative en général.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Modifications des épreuves de coagulation (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-examens de laboratoire*).

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), thrombose coronaire.

Troubles endocriniens

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

Troubles de la vue

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

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles généraux et réactions au site d'administration

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

Troubles hépatobiliaires

Cholécystopathies, altération asymptomatique des fonctions hépatiques, ictère cholestatique.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Douleur musculosquelettique, incluant des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoires; durée de trois à six semaines).

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite.

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires

Métrorragie, microrragie, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, œdème et sensibilité mammaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques et accidents vasculaires cérébraux.

Aperçu des effets indésirables observés avec ESTRADOT au cours des essais cliniques

Les données présentées dans cette section portent sur l'ensemble des effets indésirables rapportés dans divers contextes, dont ceux qui ont été signalés au cours des essais cliniques et consignés dans les rapports d'investigation publiés.

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les réactions indésirables le plus fréquemment signalées durant les essais cliniques portant sur l'utilisation d'un autre timbre matriciel, VIVELLE (estradiol-17 β), dans le soulagement des symptômes postménopausiques ont été la rougeur et l'irritation au point d'application. Cette réaction a entraîné l'abandon du traitement dans 0,8 % environ des cas. Dans le cadre d'un essai clinique comparatif, ESTRADOT s'est révélé moins irritant que VIVELLE.

Dans le cadre d'un essai contrôlé d'une durée de 2 ans mené chez des patientes souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a signalé des maux de dos chez 13 % des patientes traitées par le timbre VIVELLE et chez 4,5 % des patientes recevant le placebo. Des réactions localisées au point d'application du timbre (érythème, démangeaisons, éruption cutanée, sensation de brûlure, irritation) ont été observées chez environ 9 % des patientes traitées par le timbre actif et chez 10 % de celles qui recevaient le placebo. Dans la plupart des cas, les réactions localisées au point d'application étaient légères; aucune d'entre elles n'a été qualifiée de grave. Deux patientes sur 259 ont été retirées de l'essai en raison de réactions localisées au point d'application.

Estimation de la fréquence : très fréquent, ≥ 10 %; fréquent, ≥ 1 à < 10 %; peu fréquent, $\geq 0,1$ à < 1 %; rare, $\geq 0,01$ à $< 0,1$ %; très rare, $< 0,01$ %; fréquence inconnue

Tableau 1 – Effets indésirables les plus fréquents du médicament (≥ 1 %)

Troubles psychiatriques	
Fréquents :	dépression
Troubles du système nerveux	
Fréquents :	céphalées, migraines, étourdissements
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquents :	nausées, douleur abdominale, distension abdominale
Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires	
Très fréquents :	sensibilité mammaire
Fréquents :	troubles menstruels, métrorragie, pertes vaginales, augmentation du volume des seins
Troubles généraux et réactions au point d'application	
Très fréquents :	réaction au point d'application*
Fréquents :	modification du poids, œdème, prurit et éruption cutanée

* Saignement, ecchymose, sensation de brûlure, inconfort, sécheresse, eczéma, œdème, érythème, inflammation, irritation, douleur, papules, paresthésie, prurit, éruption cutanée, décoloration ou pigmentation de la peau, enflure, urticaire et vésicules.

Effets indésirables peu fréquents du médicament (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux :

Peu fréquents : vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'application :

Peu fréquents : augmentation ou baisse de la libido

Néoplasmes bénins, malins ou non définis (kystes et polypes compris) :

Peu fréquents : cancer du sein

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires :

Peu fréquents : candidose vaginale, léiomyome utérin

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Peu fréquents : alopecie, hirsutisme

Paramètres hématologiques et de chimie clinique anormaux

Tableau 2 – Paramètres hématologiques et de chimie clinique anormaux

Paramètres de laboratoire	Modification
Antithrombine III	↓
Facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X	↑
CBG (globuline fixant les corticostéroïdes)	↑ taux sérique → ↑ du taux des corticostéroïdes en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives
Taux de fibrinogène et activité fibrinogène	↑
Folate	↓ taux sérique
T ₃	↓ transfert de la T ₃ , reflétant l'élévation de la TBG
T ₄ libre	Concentration inchangée
Glucose	Altération de la tolérance au glucose
Épreuve à la MÉTOPIRONE	Diminution de la réponse
Agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline	↑
Temps de céphaline	↓
Globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)	↑ taux sérique, en raison de l'augmentation du taux d'œstrogènes en circulation
Bromesulfonephtaléine	↑ rétention
Triglycérides et phospholipides	↑ concentration sérique
Globuline liant la thyroxine (TBG)	↑ → ↑ du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T ₄) mesuré sur colonne ou par radio-immunos dosage

Si les symptômes indésirables persistent, réévaluer la pertinence de prescrire le THS.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Effets indésirables de fréquence inconnue

Troubles cardiaques :	embolie, hypertension
Troubles gastro-intestinaux :	cholélithiase, résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, diarrhée
Troubles immuns :	réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :	dorsalgie, douleur aux extrémités
Troubles mammaires/de l'appareil reproducteur :	hyperplasie endométriale, sensibilité et douleur mammaires, dysménorrhée, mastose sclérokystique, écoulement mammaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	œdème angioneurotique, érythème noueux, érythème polymorphe, éruption cutanée généralisée, prurit généralisé, urticaire, dermatite de contact, chloasma, hypersensibilité, y compris dermatite de contact allergique et cas isolés de réactions anaphylactoïdes (certaines des patientes avaient des antécédents d'allergie ou de troubles allergiques), pigmentation post-inflammatoire réversible <u>et</u> précipitation ou aggravation de porphyrie cutanée tardive chez les personnes prédisposées
Troubles du système nerveux :	chorée
Troubles psychiatriques :	nervosité, labilité émotionnelle
Troubles vasculaires :	varices

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

- Les œstrogènes peuvent diminuer l'efficacité des anticoagulants, des antidiabétiques et des antihypertenseurs.
- Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, les méprobamates, la phénylbutazone, la rifampine, la rifabutine, la névirapine et l'efavirenz) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.
- L'estradiol est principalement métabolisé par la CYP3A4; l'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP3A4 comme le kétoconazole, l'érythromycine ou le ritonavir peut donc accroître l'exposition à l'estradiol d'environ 50 %.

Interactions médicament-médicament

La section ci-après contient des renseignements sur les interactions médicamenteuses associées aux produits contenant de l'éthinylestradiol (particulièrement des contraceptifs oraux) qui ont été signalées dans la littérature en général. On ne sait pas si de telles interactions peuvent être attribuables à l'administration de médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine)	T	↑ métabolisme de l'éthinylestradiol	↓ concentration plasmatique de l'estradiol
Acétaminophène	T	↑ ASC et/ou concentration plasmatique de l'éthinylestradiol ↓ concentration plasmatique de l'acétaminophène	Surveillance recommandée
Acide ascorbique	T	↑ ASC et/ou concentration plasmatique de l'éthinylestradiol	Surveillance recommandée
Aminoglutéthimide + acétate de médroxyprogestérone (AMP)	T	↓ biodisponibilité de l'AMP	Surveillance recommandée
Atorvastatine	T	↑ de 20 % de l'ASC de l'éthinylestradiol	Surveillance recommandée
Acide clofibrrique		↑ clairance de l'acide clofibrrique	Surveillance recommandée
Cyclosporine	T	↑ concentration plasmatique de la cyclosporine	Surveillance recommandée
Morphine	T	↑ clairance de la morphine	Surveillance recommandée
Prednisolone	T	↑ concentration plasmatique de la prednisolone	Surveillance recommandée
Rifampine^a	T	↑ métabolisme de l'éthinylestradiol	↓ concentration plasmatique de l'estradiol
Acide salicylique	T	↑ clairance de l'acide salicylique	Surveillance recommandée
Témazépam	T	↑ clairance du témazépam	Surveillance recommandée

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Théophylline	T	↑ concentration plasmatique de la théophylline	Surveillance recommandée
Troglitazone	T	↓ de 30 % des concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol	Surveillance recommandée

Légende : T = Théorique

^a D'après les études cliniques ayant évalué les paramètres pharmacocinétiques, les antibiotiques (autres que la rifampine) n'influent pas systématiquement sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas vérifié l'existence d'interactions entre ESTRADOT et les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il a été déterminé que certains produits à base d'herbes médicinales offerts en vente libre, comme le millepertuis, peuvent nuire au métabolisme des stéroïdes et altérer de ce fait l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes et de progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent se renseigner sur tout autre produit en vente libre que prennent leurs patientes, y compris les produits naturels et à base d'herbes médicinales offerts dans les nombreux commerces d'aliments naturels.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les produits à base d'œstrogènes peuvent modifier les résultats de certaines épreuves fonctionnelles hépatiques et endocriniennes :

- réduction du temps de céphaline; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; hyperagrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la globuline liant la thyroxine (TBG) provoquant une élévation du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T₄) mesuré sur colonne ou par radio-immunos dosage; diminution du transfert de la T₃, reflétant l'élévation de la TBG; concentration inchangée de T₄ libre;
- élévation du taux sérique d'autres protéines fixatrices, par exemple la globuline fixant les corticostéroïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant respectivement une élévation des taux de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives;
- altération de la tolérance au glucose;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides.

(Voir aussi le tableau de la section **Paramètres hématologiques et de chimie clinique anormaux.**)

Lors de l'emploi d'ESTRADOT, on n'a remarqué aucun effet sur le fibrinogène, l'antithrombine III, la TBG, la CBG et la SHBG, et on a constaté une diminution des triglycérides sériques.

Les résultats des essais en laboratoire précités ne doivent être considérés fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines. Le pathologiste doit être informé que la patiente suit une œstrogénothérapie lorsque les spécimens en question sont envoyés au laboratoire.

Interactions médicaments-style de vie

On n'a pas vérifié l'existence d'interactions entre ESTRADOT et certaines habitudes de vie.

La consommation aiguë d'alcool pendant le THS peut accroître les taux circulants d'estradiol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Dans toutes les indications thérapeutiques, le traitement d'entretien doit être prescrit à la plus faible dose efficace (*voir la section Administration concomitante de progestatifs*).
- L'hormonothérapie substitutive au moyen d'œstrogènes employés seuls ou en concomitance avec un progestatif doit être poursuivie dans la mesure où les bienfaits pour la patiente l'emportent sur les risques auxquels elle est exposée.
- On peut amorcer le traitement par ESTRADOT (estradiol-17 β) immédiatement chez les femmes qui ne prennent pas d'œstrogènes par voie orale. Chez celles qui suivent une œstrogénothérapie par voie orale, le traitement par ESTRADOT pourra être amorcé lors de la réapparition des symptômes ménopausiques, après l'arrêt du traitement par voie orale.
- ESTRADOT doit être administré de façon continue (application ininterrompue). ESTRADOT doit être appliqué 2 fois par semaine, c'est-à-dire qu'il faut changer de timbre tous les 3 ou 4 jours.
- Chez les femmes dont l'utérus est intact, il faut administrer en même temps un progestatif séquentiel pendant 12 à 14 jours pour éviter une trop grande stimulation de l'endomètre. Il faut obligatoirement ajouter une quantité suffisante de progestatif au traitement œstrogénique pour provoquer la transformation sécrétoire de l'endomètre.
- Si les patientes qui reçoivent une hormonothérapie substitutive présentent des saignements vaginaux anormaux par leur prolongation, leur irrégularité ou leur abondance, il faudra faire rapidement des examens diagnostiques tels qu'une biopsie de l'endomètre ou un curetage, afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus.
- Les effets à court terme de l'administration concomitante d'un progestatif peuvent comporter des saignements vaginaux pendant ou après la prise du progestatif, une sensibilité mammaire et des modifications de l'humeur et du poids corporel. Les effets à long terme dépendent généralement de la posologie et du type de progestatif utilisé. Il

faut prescrire la dose d'œstrogènes et de progestatifs efficace la plus faible possible (*voir la section Administration concomitante de progestatifs*).

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, ESTRADOT doit être prescrit en association avec une dose appropriée de progestatifs pour prévenir l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre. L'administration de progestatifs n'est pas nécessaire dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif, si la femme a subi une hystérectomie.

Pour connaître l'examen qu'on doit effectuer chez la patiente avant l'administration d'ESTRADOT, *voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*.

Posologie recommandée et modification posologique

1. Symptômes de la ménopause

On commence habituellement le traitement des symptômes de la ménopause par un timbre libérant 50 µg d'estradiol-17β par jour (c'est-à-dire ESTRADOT 50). Par la suite, il faut ajuster la dose selon les besoins de la patiente.

Des manifestations de sensibilité mammaire, de métrorragie ou de saignements vaginaux abondants, de rétention aqueuse, de ballonnements ou de nausées (persistant pendant plus de 6 semaines), sont en général le signe que la dose d'œstrogène est trop élevée et qu'il faut la réduire. Par contre, si la dose prescrite n'a pas l'efficacité voulue pour faire disparaître les signes et symptômes de la carence œstrogénique, on peut envisager l'administration d'une plus forte dose d'œstrogène.

En traitement d'entretien, il faut toujours adopter la dose efficace la plus faible qui soit. Les besoins au chapitre de l'hormonothérapie substitutive pour combattre les symptômes de la ménopause doivent être réévalués périodiquement. Il convient, tous les 3 à 6 mois, d'essayer de réduire la dose ou de mettre fin au traitement de façon définitive.

2. Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Pour prévenir de façon optimale la perte osseuse postménopausique chez les femmes pour qui le traitement est indiqué, celui-ci doit être amorcé dès que possible après le diagnostic de la ménopause. La posologie de l'estradiol-17β devra éventuellement être ajustée en fonction de l'état clinique de la patiente, des taux plasmatiques d'estradiol-17β et des résultats des tests de la densité minérale osseuse. Idéalement, les concentrations plasmatiques d'estradiol-17β doivent être maintenues à 183 pM/L (50 picogrammes/mL).

La cessation de l'hormonothérapie substitutive peut entraîner un retour au taux naturel de perte osseuse.

Populations particulières

Patientes atteintes d'insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

Toutes les préparations d'œstrogènes sont contre-indiquées en présence d'insuffisance hépatique grave.

Enfants

ESTRADOT n'est pas indiqué chez les enfants.

Dose oubliée

Si la patiente a oublié d'appliquer un timbre, elle doit le faire dès que possible. Le timbre suivant doit être appliqué selon le calendrier de traitement initial. L'interruption du traitement peut accroître le risque de récurrence des symptômes.

Administration

Application du timbre

Le médecin discutera au préalable avec la patiente de l'endroit le plus approprié pour appliquer le timbre cutané. Après avoir retiré le timbre de son enveloppe et avoir enlevé la membrane protectrice, appliquer immédiatement le côté adhésif du timbre ESTRADOT sur la peau sèche, propre et intacte, à l'endroit choisi. La peau à cet endroit ne devra être ni grasse, ni lésée ou irritée, et ne devra pas être exposée au soleil. Le point d'application choisi devra également être un endroit où la peau est le plus possible exempte de plis causés par les mouvements du corps. Les fesses, le bas de l'abdomen ou les hanches sont les endroits préférés, mais on peut aussi appliquer le timbre sur le côté du thorax ou au bas du dos. Veiller à toujours appliquer le timbre sur la même partie du corps (les fesses, le bas de l'abdomen, la hanche, le côté du thorax ou le bas du dos). L'expérience acquise à ce jour démontre que la peau des fesses est moins sujette à l'irritation que d'autres points d'application. Il est donc préférable d'appliquer ESTRADOT sur les fesses. Éviter d'appliquer le timbre au niveau de la taille, là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller. Appuyer fermement sur le timbre afin qu'il reste bien en place et veiller à ce qu'il adhère bien, particulièrement sur les bords. S'il se décolle, on pourra l'appliquer de nouveau, mais s'il n'adhère plus, il faudra le remplacer. Dans un cas comme dans l'autre, le calendrier de traitement initial devra être respecté. Les timbres ne doivent pas être appliqués 2 fois de suite au même endroit.

Le timbre ESTRADOT ne doit jamais être appliqué sur ou à côté des seins en raison des effets nocifs qu'il pourrait avoir sur le tissu mammaire.

Administration concomitante de progestatifs

Lors d'études effectuées sur l'administration concomitante d'un progestatif pendant au moins 10 jours durant un cycle d'administration d'œstrogènes, on a signalé une fréquence beaucoup moins élevée d'hyperplasie de l'endomètre et donc de saignements irréguliers et de cancer de l'endomètre, comparativement à l'œstrogénothérapie substitutive administrée seule. Cette observation vise les femmes dont l'utérus est intact et non celles qui ont subi une hystérectomie.

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes du surdosage

De nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, des malaises mammaires, une rétention aqueuse, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

Traitement en cas de surdosage

En raison du mode d'administration (transdermique) d'ESTRADOT, les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 β peuvent être rapidement réduites suivant le retrait du timbre. Un traitement symptomatique devrait être présenté.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ESTRADOT est conçu pour libérer quotidiennement, par voie transdermique, de l'estradiol-17 β , une hormone physiologique, dans la circulation générale. En raison de son administration par voie transdermique, l'estradiol-17 β ne subit pas de métabolisme de premier passage dans le foie. Les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 β résultantes sont comparables à celles qu'on observe au début de la phase folliculaire du cycle menstruel chez la femme non ménopausée. L'estradiol-17 β stimule les tissus cibles tels l'utérus, les seins et le vagin (*voir la section Pharmacologie des œstrogènes ci-après*).

ESTRADOT libère de l'estradiol-17 β à travers la peau, laquelle ne métabolise l'estradiol que dans une faible mesure. En comparaison, les œstrogènes administrés par voie orale sont rapidement métabolisés dans le foie en estrone et en ses conjugués, donnant ainsi lieu à des concentrations d'œstrogènes en circulation plus élevées que les concentrations d'estradiol. Par conséquent, l'administration transdermique d'estradiol produit des concentrations plasmatiques thérapeutiques en présence de concentrations de conjugués d'estrone en circulation plus faibles et requiert des doses totales moins élevées que le traitement par voie orale.

Pharmacodynamie

Estradiol

L'ingrédient actif d'ESTRADOT, soit l'estradiol-17 β , est identique à l'estradiol-17 β endogène humain sur les plans chimique et biologique et classé en tant qu'œstrogène naturel. Il compense la baisse de la production d'œstrogène observée après la ménopause et soulage les symptômes ménopausiques. L'estradiol prévient également la perte osseuse consécutive à la ménopause ou à une ovariectomie.

Hormonothérapie substitutive

ESTRADOT (estradiol-17 β) permet la libération transdermique continue et contrôlée de l'estradiol-17 β de façon telle que les concentrations d'estradiol-17 β et le rapport E₂/E₁ chez les femmes ménopausées reviennent aux valeurs observées au début de la phase folliculaire préménopausique (voir la section **Pharmacocinétique**). ESTRADOT allège ainsi les symptômes de la carence en estradiol-17 β chez la femme ménopausée.

Pharmacocinétique

Absorption : Des études chez des femmes ménopausées auxquelles on a administré un autre timbre matriciel (VIVELLE) libérant 37,5, 50, 75 ou 100 μ g d'estradiol-17 β exogène par jour ont démontré que ce médicament produisait une élévation du taux sanguin d'estradiol-17 β en l'espace de 4 heures. Ce taux était directement proportionnel à la dose administrée et permettait de maintenir des concentrations sériques moyennes respectives d'estradiol-17 β de 92, 173, 217 et 308 pM/L (25, 47, 59 et 84 picogrammes/mL) au-dessus des valeurs initiales (typiquement de 37 pM/L). Durant la même période, les concentrations sériques d'estrone n'avaient augmenté en moyenne que de 44, 111, 81 et 207 pM/L (12, 30, 22 et 56 picogrammes/mL) respectivement au-dessus des valeurs initiales, ce qui donnait un rapport E₂/E₁ moyen de 1,6 à 2,7 - c'est-à-dire dans les limites des valeurs préménopausiques. Dans les 24 heures suivant le retrait du timbre, les concentrations sériques d'estradiol-17 β et d'estrone étaient redescendues aux taux précédant son application.

Distribution : Les taux moyens de la clairance plasmatique d'estradiol-17 β et d'estrone chez la femme ont été estimés à 735 et à 1213 L/jour/m², respectivement. Par conséquent, si l'on se base sur des études faites sur VIVELLE chez des femmes dont la surface corporelle était de 1,4 à 1,9 m² (c'est-à-dire pesant entre 48 et 86 kg et mesurant en moyenne 157 cm), les timbres VIVELLE libérant 37,5, 50, 75 ou 100 μ g/jour devraient maintenir des concentrations sériques moyennes, à l'état d'équilibre, correspondant aux valeurs ci-dessous :

Timbre	Dose d'estradiol (μ g par jour)	Augmentation prévue de la concentration sérique d'estradiol (pM/L) au-dessus des valeurs initiales (typiquement 37 pM/L)
VIVELLE 37,5	37,5	66-106
VIVELLE 50	50	88-147
VIVELLE 75	75	132-228
VIVELLE 100	100	176-312

L'estradiol-17 β libéré par voie transdermique donne lieu à un rapport E₂/E₁ de 1 environ. En comparaison, les rapports E₂/E₁ typiques après l'administration d'une œstrogénothérapie par voie orale varient entre 0,1 et 0,3, parce que les concentrations d'estrone augmentent dans une plus large mesure que les concentrations d'estradiol-17 β . L'important métabolisme de premier passage hépatique donne lieu à des concentrations plasmatiques supraphysiologiques d'estrone et, chez les patientes qui suivent un traitement prolongé, à l'accumulation d'estrone et de sulfate d'estrone.

Biotransformation/Métabolisme : Le métabolisme et les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 β en administration transdermique sont semblables à ceux qu'on observe chez les femmes avant la ménopause. L'estradiol-17 β est métabolisé principalement dans le foie, d'abord en estrone, puis en estriol, en épi-estriol et en catéchol-œstrogènes. Ceux-ci sont ensuite conjugués en sulfates et en glucuronides, lesquels sont beaucoup moins actifs que l'estradiol-17 β . Les isoformes CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P₄₅₀ catalysent l'hydroxylation de l'estradiol-17 β pour produire l'estriol, dont la glucuronidation est assurée par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'humain. Les métabolites œstrogéniques sont excrétés par les reins, mais également soumis à l'action de la circulation entéro-hépatique. La peau ne métabolise l'estradiol-17 β que dans une faible proportion.

Élimination : Les valeurs du débit urinaire quotidien des conjugués d'estradiol-17 β étaient de 3 à 10 fois plus élevées que les valeurs initiales, et elles sont revenues plus ou moins à ces valeurs dans les 2 jours suivant le retrait du timbre. Des études faites sur des applications multiples ont donné des résultats semblables, le débit urinaire des conjugués d'estradiol-17 β étant revenu aux valeurs initiales dans les 3 jours suivant le retrait du timbre.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol-17 β est d'environ 1 heure. En raison de sa courte demi-vie et de sa clairance rapide, l'estradiol-17 β permet d'interrompre rapidement l'œstrogénothérapie lorsqu'une administration cyclique s'avère souhaitable. Les métabolites sont excrétés pour la plupart dans l'urine sous forme de glycuconjugués et de sulfates.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'emploi d'ESTRADOT n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les effets de l'estradiol chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

Sexe : ESTRADOT ne doit être employé que chez les femmes.

Pharmacologie des œstrogènes

L'estradiol-17 β est la principale hormone œstrogénique sécrétée par les ovaires humains. Parmi ses nombreux effets, il participe largement au développement et à l'entretien du système reproducteur et des caractères sexuels secondaires de la femme. L'estradiol stimule la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. L'estradiol-17 β contribue au façonnement du squelette, à l'entretien du tonus et de l'élasticité des structures génito-urinaires, aux modifications des épiphyses des os longs qui permettent la poussée de croissance à la puberté et l'arrêt de cette poussée, au développement de la pilosité axillaire et pubienne et à la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. L'estradiol-17 β agit également sur la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Après la ménopause, lorsque les ovaires ont cessé de fonctionner, l'organisme ne produit plus que de faibles quantités d'estradiol-17 β provenant de l'aromatase de l'androstènedione en estrone et, dans une moindre mesure, de la testostérone en estradiol-17 β . L'estrone est ensuite

transformée en estradiol-17 β par l'enzyme 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Ces enzymes sont surtout présentes dans les tissus adipeux, hépatique et musculaire.

Chez les femmes non ménopausées, le rapport estradiol-17 β (E₂)/estrone (E₁) – c'est-à-dire le rapport E₂/E₁ – dans le plasma est de l'ordre de 0,5 à 2 selon la phase du cycle menstruel. Chez les femmes ménopausées non traitées, il est inférieur à 0,5.

L'arrêt de la production ovarienne d'estradiol-17 β après la ménopause peut donner lieu aux phénomènes suivants : instabilité de la régulation thermique se traduisant par des bouffées de chaleur accompagnées de troubles du sommeil et de sudation excessive; perte accélérée de la matrice osseuse et de la substance minérale de l'os; modifications du métabolisme des lipides; et atrophie génito-urinaire à l'origine de la dyspareunie et de l'incontinence urinaire.

Il faut prévenir l'hyperplasie endométriale durant le traitement à long terme chez les femmes dont l'utérus est intact. Les données publiées suggèrent que l'administration séquentielle d'un progestatif pendant 12 à 14 jours réduit la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre et donc les saignements irréguliers et le cancer de l'endomètre, comparativement à l'œstrogénothérapie substitutive administrée seule.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les timbres ESTRADOT à une température variant de 2 à 30 °C. Ne pas congeler.

Chaque timbre est scellé individuellement dans une enveloppe. Ne pas sortir le timbre de son enveloppe avant l'utilisation. Une fois le timbre retiré de son enveloppe, l'appliquer immédiatement. Le timbre doit être appliqué tel quel, en entier (il ne faut pas le couper).

Conserver ESTRADOT hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques avant l'utilisation et lorsque les timbres usagés sont jetés aux poubelles.

Ne pas appliquer le timbre si l'emballage d'ESTRADOT est endommagé ou semble avoir été altéré.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

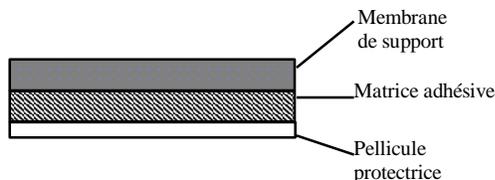
Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Application du timbre.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ESTRADOT est un système thérapeutique transdermique mince, de forme rectangulaire aux coins arrondis, multicouche et transparent. Il contient de l'estradiol-17 β et se présente sous la forme d'un timbre adhésif que l'on applique sur une région intacte de la peau.

Le timbre cutané ESTRADOT est constitué de 3 couches qui se présentent comme suit à partir de la surface externe visible :

1. une pellicule polyoléfinique translucide
2. une matrice adhésive contenant de l'estradiol, un adhésif acrylique, un adhésif à base de silicone, de l'alcool oléique, de la povidone et du dipropylèneglycol; et
3. une pellicule protectrice en polyester qui recouvre la surface adhésive et que l'on doit enlever avant d'appliquer le timbre sur la peau.



La substance active contenue dans le timbre est l'estradiol-17 β .

Les timbres contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : composés de cellulose, éthanol, copolymère éthylique d'acétate de vinyle, huile minérale légère, polyester et polyisobutylène.

Le système matriciel permet la libération continue du médicament pendant une période allant jusqu'à 4 jours. ESTRADOT est offert en 5 concentrations, mais la teneur par unité de surface est la même (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ESTRADOT (estradiol-17 β) est offert aux concentrations suivantes, chaque emballage contenant 8 timbres.

	ESTRADOT 25	ESTRADOT 37,5	ESTRADOT 50	ESTRADOT 75	ESTRADOT 100
Dose nominale d'estradiol-17 β libérée in vivo	25 μ g/jour	37,5 μ g/jour	50 μ g/jour	75 μ g/jour	100 μ g/jour
Contenu total d'estradiol-17 β	0,39 mg	0,585 mg	0,78 mg	1,17 mg	1,56 mg
Surface de libération du médicament	2,5 cm ²	3,75 cm ²	5 cm ²	7,5 cm ²	10 cm ²
Forme du timbre	rectangle aux coins arrondis				

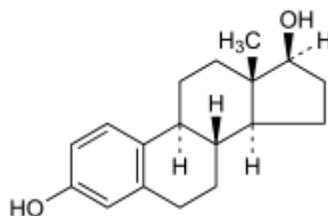
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre	Estradiol-17 β
Nom chimique	Estra-1,3,5 (10)-triène-3, 17 β -diol
Formule moléculaire	C ₁₈ H ₂₄ O ₂
Masse moléculaire	290,4 g/mol

Formule développée



Propriétés physicochimiques	L'estradiol est une poudre blanche cristalline pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool (1:28) et soluble dans l'acétone (1:17).
-----------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Soulagement des symptômes de la ménopause

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité et l'innocuité d'un autre timbre matriciel d'estradiol-17 β (VIVELLE) dans le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques ont été étudiées dans le cadre de 2 essais clés multicentriques menés à double insu et contrôlés par placebo. En tout, 356 femmes en bonne santé âgées de 30 à 65 ans (âge moyen de 50,5 ans) présentant des symptômes vasomoteurs de ménopause d'intensité modérée à grave, au moins 6 bouffées vasomotrices par jour, des concentrations plasmatiques d'estradiol \leq 20 picogrammes/mL et des concentrations plasmatiques de FSH \geq 50 mU/mL ont été admises aux essais. Au total, 266 femmes ont été réparties dans l'un des 4 groupes de traitement par les timbres VIVELLE (37,5, 50, 75 et 100 μ g/jour), et 90 ont reçu des timbres placebo. Durant 3 mois (3 cycles), les timbres ont été appliqués à des endroits nets et non gras sur l'abdomen, sous la taille, et remplacés 2 fois par semaine. Les groupes évaluables étaient composés de 239 patientes traitées par l'agent actif et de 80 patientes recevant le placebo.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur le soulagement des symptômes de la ménopause

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = 356)	Âge moyen (plage)	Sexe
Études 1003-A et 1003-B combinées	2 essais clés multicentriques menés à double insu et contrôlés par placebo évaluant l'innocuité et l'efficacité.	Timbre à 37,5 µg/jour (n = 79), 2 fois par semaine pendant 3 mois	ESTRADOT : 266 femmes affectées au hasard aux timbres VIVELLE (37,5, 50, 75 ou 100 µg/jour)	30 à 65 ans (âge moyen : 50,5 ans)	Femmes
		Timbre à 50 µg/jour (n = 44), 2 fois par semaine pendant 3 mois			
		Timbre à 75 µg/jour (n = 40), 2 fois par semaine pendant 3 mois			
		Timbre à 100 µg/jour (n = 76), 2 fois par semaine pendant 3 mois			
		Timbre placebo (n = 80), 2 fois par semaine pendant 3 mois	Placebo : 80 femmes affectées au hasard aux timbres placebo		

Résultats d'étude

Le paramètre d'efficacité principal des 2 études était la variation du nombre de bouffées vasomotrices à la fin du 3^e cycle de traitement comparativement aux valeurs de départ. VIVELLE s'est révélé statistiquement et cliniquement supérieur au placebo aux 4 doses étudiées (Tableau 5). En outre, VIVELLE a réduit de façon significative l'intensité des bouffées vasomotrices, de la transpiration et de l'insomnie comparativement au placebo.

Tableau 5– Réduction moyenne du nombre de bouffées vasomotrices – Études 1003-A et 1003-B combinées

Traitement	N	Départ	N	3 ^e cycle
37,5 µg/jour	79	10,3	77	- 7,1*
50 µg/jour	44	12,5	43	- 7,6*
75 µg/jour	40	13,0	37	- 9,1*
100 µg/jour	76	11,2	68	- 9,0*
Placebo	80	10,8	72	- 3,0

* $p < 0,0001$

Prévention de l'ostéoporose

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité et l'innocuité d'un autre timbre matriciel d'estradiol-17 β (VIVELLE) dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique ont été étudiées dans le cadre d'un essai d'une durée de 2 ans mené à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, et contrôlé par placebo. En tout, 261 femmes ayant subi une hystérectomie (161) ou non (100), ménopausées naturellement ou chirurgicalement (ménopause installée depuis moins de 5 ans), qui ne présentaient aucun signe d'ostéoporose (densité minérale osseuse lombaire à moins de 2 écarts-types de la masse osseuse maximale moyenne, c'est-à-dire $\geq 0,827 \text{ g/cm}^2$) ont été admises à l'étude; 194 patientes ont été réparties dans l'un des 4 groupes de traitement par VIVELLE (100, 50, 37,5 ou 25 $\mu\text{g/jour}$) et 67 patientes ont reçu le placebo. Durant 2 ans, les systèmes à l'étude ont été appliqués sur les fesses ou sur l'abdomen 2 fois par semaine. Les femmes dont l'utérus était intact ont reçu de l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale (à raison de 2,5 mg/jour) tout au long de l'étude.

La population à l'étude était composée de femmes ménopausées naturellement (82 %) ou chirurgicalement (18 %), ayant subi une hystérectomie (61 %) ou non (39 %), dont l'âge moyen était de 52,0 ans (de 27 à 62 ans), et chez qui la ménopause s'était installée depuis en moyenne 31,7 mois (de 2 à 72 mois). Les données recueillies chez 239 (92 %) des patientes admises à l'étude (178 patientes traitées par le médicament actif et 61 patientes ayant reçu le placebo) ont été utilisées aux fins de l'analyse du pourcentage de variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire antépostérieure (AP), le principal paramètre d'efficacité, par rapport aux valeurs de départ.

Tableau 6 – Résumé des données démographiques de l'essai clinique mené sur la prévention de l'ostéoporose

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = 261)	Âge moyen (plage)	Sexe
035	Essai d'une durée de 2 ans mené à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, et contrôlé par placebo.	Timbre à 25 $\mu\text{g/jour}$, 2 fois par semaine pendant 2 ans Timbre à 37,5 $\mu\text{g/jour}$, 2 fois par semaine pendant 2 ans Timbre à 50 $\mu\text{g/jour}$, 2 fois par semaine pendant 2 ans Timbre à 100 $\mu\text{g/jour}$, 2 fois par semaine pendant 2 ans	ESTRADOT : 194 femmes affectées au hasard à l'un des 4 timbres VIVELLE (100, 50, 37,5 ou 25 $\mu\text{g/jour}$)	27 à 62 ans (âge moyen : 52,0 ans)	Femmes

		Timbre placebo, 2 fois par semaine pendant 2 ans	Placebo : 67 femmes affectées au hasard aux timbres placebo		
--	--	--	--	--	--

Résultats d'étude

On a observé une augmentation de la DMO de la colonne lombaire AP dans tous les groupes de traitement par VIVELLE; à l'opposé, on a constaté une réduction de la DMO de la colonne lombaire AP chez les patientes ayant reçu le placebo. Toutes les doses de VIVELLE se sont révélées significativement supérieures au placebo ($p < 0,05$) au moment de chaque évaluation durant l'étude, à l'exception de VIVELLE à 50 µg/jour après 6 mois de traitement, ce qui indique une préservation osseuse dans tous les groupes de traitement, contrairement à une perte osseuse pour le placebo.

L'analyse du pourcentage de variation de la DMO du col fémoral par rapport aux valeurs de départ a également révélé des résultats semblables; toutes les doses de VIVELLE ont été significativement supérieures au placebo ($p < 0,05$) après 24 mois de traitement.

L'ostéocalcine sérique (un marqueur de la formation osseuse) et l'excrétion urinaire des n-téloptides de collagène de type I à liaisons transversales (un marqueur de la résorption osseuse) ont été généralement réduites dans les groupes de patientes traitées par le médicament actif, indiquant une diminution du renouvellement des cellules osseuses. Cela dit, ces différences n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

Étude de bioéquivalence

Une étude comparative croisée, visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de doses multiples, menée chez 30 femmes ménopausées en bonne santé, a révélé que les timbres ESTRADOT 5 cm² (50 µg/jour) et VIVELLE 14,5 cm² (50 µg/jour) produisaient des concentrations sériques d'estradiol comparables à l'état d'équilibre. Chaque timbre a été administré durant 4 périodes posologiques de 84 heures chacune, séparées entre elles par une période placebo de 7 jours. Les analyses statistiques ont également démontré que les paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol des 2 timbres étaient équivalents.

Tableau 7– Paramètres pharmacocinétiques moyens observés pour l'estradiol (E₂) après des traitements à l'aide de deux systèmes transdermiques d'estradiol différents (n = 30)

Paramètre	Timbre ESTRADOT 5,0 cm ² Moyenne (ET)	Timbre VIVELLE 14,5 cm ² Moyenne (ET)
C _{max} (pg/mL)	56,7 (30,7)	52,7 (20,0)
t _{max} (h)	30,7 (15,6)	22,0 (13,5)
C _{min} (pg/mL)	28,1 (19,5)	29,4 (12,3)
% de fluctuation	158,0 (190,8)	89,2 (59,4)
ASC ₀₋₈₄ (pg h/mL)	3088 (1721)	2886 (1147)

ASC ₀₋₉₆ (pg h/mL)	3268 (1865)	3051 (1191)
k _E (h ⁻¹)	0,138 (0,079)	0,132 (0,056)
t _½ (h)	7,7 (7,1)	6,3 (2,7)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

TOXICOLOGIE

Données précliniques sur l'innocuité

Le tableau de toxicité de l'estradiol est bien documenté. Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes naturels et synthétiques augmente la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col utérin, du vagin, des testicules et du foie.

Administré à de faibles doses physiologiques (semblables à celles que procure ESTRADOT), l'estradiol n'a qu'un potentiel néoplasique négligeable chez les animaux de laboratoire. Dans le cadre des études menées chez l'animal, la plupart des effets documentés de l'estradiol exogène ont découlé de l'administration de doses supraphysiologiques et correspondent, de ce fait, à une réponse pharmacologique exagérée (se traduisant le plus souvent par la formation de tumeurs dans les tissus ciblés par les œstrogènes). Cependant, l'administration non compensée de doses physiologiques d'estradiol à long terme peut provoquer l'hyperplasie d'organes œstrogénodépendants, notamment l'utérus.

Lors d'études de tolérabilité locale menées sur des lapins, on a observé des cas d'irritation cutanée.

RÉFÉRENCES

1. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, *et al.* Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone and Mineral*, Elsevier 1989;7: 79-86.
2. Armstrong BK. Oestrogen therapy after menopause-boon or bane? *Med J* 1988 Aug;148:213-4.
3. Beral V, Million W, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;69(9574):1703-10.
4. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321(5):293-7.
5. Brinton LA, Hoover RN, Fraument JF Jr. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
6. CGS 15885 ESTRADOT TTS Single case file of spontaneous reports on adverse reactions. Ciba-Geigy Ltd., Basel, (données fournies sur demande).
7. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, *et al.* Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986;314(25):1615-20.
8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
9. Clisham P, *et al.* Bleeding patterns and endometrial histology (EH) with long-term transdermal estrogen therapy (TE). *Fertil and Steril* 1988;Suppl.:24f.
10. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264(20):2648-53.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.
12. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
13. COLLABORATIVE GROUP on hormonal factors in breast cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy. *Lancet* 1997;350:1047-59.

14. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, *et al.* Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin therapy: Effects of serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;116:950-5.
15. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of Venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
16. Daly E, Vessey MP, Painter R. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027-30.
17. Davis GF, and Winter L. Cumulative irritation study of placebo transdermal estrogen patches. *Curr Ther Res* 1987;42:719-21.
18. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
19. Editorial Transdermal estrogen. *Med Lett Drugs Ther* 1985;27(699):119-20.
20. Gambrell RD. Update on hormone replacement therapy. *Am Fam Phys* 1992;46:87-96S.
21. Gambrell RD. Evidence supports estrogen-progestogen replacement therapy. *Postgrad Med* 1985;78(1):35-8.
22. Gambrell RD. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 1984;77(12):1509-15.
23. Grady S, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al.* for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
24. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, *et al.* Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
26. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Long term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Obstet Gynaecol* 1987;94:620-35.

27. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
28. Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg G L, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, *et al.* Non-contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984;252:63-7.
29. La Vecchia C, Decarli A, Parazzini F, Gentile A, Liberati C, Franceschi S. Non-contraceptive oestrogens and the risks of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986;38:853-8.
30. Laufer LR, DeFazio JL, Lu JK, Meldrum DR, Eggena P, Sambhi MP, *et al.* Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(5):533-40.
31. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, *et al.* Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(19):1397-405.
32. Martindale: Drugdex evaluations. Estrogens, Mechanism of Action/Pharmacology. En ligne, 22 juin 2006.
33. Naessén T, Persson I, Adami HO, Bergström R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. *Ann Int Med* 1990;113(2):95-103.
34. Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI. Efficacy, acceptability, and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1085-91.
35. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestogen in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315(15):930-4.
36. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal oestrogen therapy and hip fractures. *Ann Int Med* 1981;95(1):28-31.
37. Palmer JR, Rosenberg G L, Clarke EA, Miller DR, Shapiro S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: Results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991;134:1386-95.
38. Pérez Gutthann S, Garcia Rodrigues LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997;314:796-800.

39. Place VA, Powers M, Darley PE, Schenkel L, Good WR. A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1092-9.
40. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 β -estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1099-106.
41. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP, Peyron R. Preventive effects of transdermal administration of 17 β -estradiol on postmenopausal bone loss: A 2-year prospective study. *Gynecol Endocrinol* 1989;3:259-67.
42. Selby PL, Peacock M. Dose dependent response of symptoms, pituitary, and bone to transdermal oestrogen in post menopausal women. *Br Med J* 1986;293:1337-9.
43. Selby PL, Peacock M. The effect of transdermal oestrogen on bone, calcium regulating hormones and liver in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1986;25(5):543-7.
44. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
45. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al.* Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
46. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
47. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
48. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, *et al.* A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265(15):1985-90.
49. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, *et al.* Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):627-32.

50. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336:265-9.
51. Sureau C, Ribot C, Limouzin-Lamothe MA, Jamin C, *et al.* Objectif, qualité de vie! Les estrogènes : Une approche globale du traitement de la ménopause. *Sem Hop Paris* 1989;65(36-37):2225-32.
52. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
53. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1828-31.
54. Vandembroucke JP, Helmerhorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone-replacement therapy *Lancet* 1996;348:972.
55. Whitehead MI, Padwick ML, Endacott J, Pryse-Davies J. Endometrial responses to transdermal estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1079-84.
56. Winter MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;56:1313-22.
57. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

PrESTRADOT^{MD} 25
PrESTRADOT^{MD} 37.5
PrESTRADOT^{MD} 50
PrESTRADOT^{MD} 75
PrESTRADOT^{MD} 100
estradiol-17 β

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ESTRADOT^{MD} et s'adresse tout particulièrement aux patientes. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ESTRADOT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ESTRADOT ne doit pas être administré aux femmes dont l'utérus est intact, à moins qu'il ne soit prescrit en association avec une dose appropriée de progestatifs.

- Soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques,
- Prévention de l'ostéoporose dans les états de carence œstrogénique naturelle ou chirurgicale (ablation de l'utérus). En outre, ESTRADOT peut ralentir la progression de la perte du tissu osseux chez les femmes ménopausées, quand un diagnostic d'ostéoporose et de fractures vertébrales a déjà été posé. En ce qui concerne la prévention de l'ostéoporose, vous devriez discuter avec votre médecin des autres traitements qui s'offrent à vous.

Certaines femmes sont plus prédisposées que d'autres à l'ostéoporose après la ménopause. Si on vous a prescrit ESTRADOT uniquement dans le but de prévenir l'ostéoporose, vous devez discuter avec votre médecin des autres choix de traitement qui s'offrent à vous. Vous devez également consulter votre médecin ou votre pharmacien en ce qui a trait à l'adoption d'un régime alimentaire approprié, à la prise de suppléments de calcium et de vitamine D, à l'abandon du tabagisme et à un programme régulier d'exercices des articulations portantes.

ESTRADOT ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers effectués au moins une fois par année, afin de déceler tout effet indésirable associé à la prise du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, le médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement, et à intervalles réguliers par la suite, suivant les recommandations du médecin, qui pourrait aussi vous recommander des analyses de sang.

Vous devriez discuter avec soin des risques et des bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le THS.

Les effets de ce médicament :

Le principal œstrogène produit par les ovaires avant la ménopause est l'estradiol, et c'est cette même hormone que contient ESTRADOT. Quand on l'applique sur la peau, le timbre ESTRADOT libère de façon continue et contrôlée de petites quantités d'estradiol qui passent à travers la peau pour atteindre la circulation sanguine. La dose d'hormone qui vous sera prescrite dépendra de vos besoins. Votre médecin pourra ajuster la dose en vous prescrivant un timbre d'une autre dimension.

La libération de l'estradiol contenu dans ESTRADOT permet de soulager les symptômes de la ménopause et de ralentir la perte osseuse, et peut prévenir les fractures.

Votre corps produit normalement des œstrogènes et des progestatifs (hormones femelles) principalement dans les ovaires. Entre l'âge de 45 et 55 ans, les ovaires cessent peu à peu de produire des œstrogènes, ce qui entraîne une diminution du taux d'œstrogènes dans l'organisme et donc, la ménopause naturelle (c'est-à-dire la fin des règles). Lorsqu'on enlève les ovaires par intervention chirurgicale avant la ménopause naturelle, la baisse subite du taux d'œstrogènes entraîne ce qu'on appelle une « ménopause chirurgicale ».

La ménopause n'est pas une maladie; c'est un phénomène naturel, et chaque femme vit cette période et ses manifestations de façon différente.

Toutes les femmes ne présentent pas des symptômes évidents de carence en œstrogènes. Lorsque le taux d'œstrogènes commence à diminuer, certaines femmes présentent des symptômes incommodes tels qu'une sensation de chaleur subite au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes subits et intenses de chaleur et de transpiration (bouffées de chaleur). La prise d'œstrogènes peut aider le corps à s'adapter à la baisse du taux d'œstrogènes et à réduire ces symptômes.

Ostéoporose : Les os des hommes et des femmes commencent à s'amincir après l'âge de 40 ans environ, mais les femmes subissent une perte osseuse plus rapide après la ménopause. La prise d'œstrogènes après la ménopause ralentit l'amincissement des os et peut prévenir les fractures.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Les œstrogènes peuvent causer une aggravation de certaines affections, et il faut, dans ces cas-là, éviter d'en prendre.

ESTRADOT ne doit pas être employé dans les cas ci-dessous :

- Si vous êtes enceinte ou si vous croyez l'être - Comme la grossesse est toujours possible au début de la ménopause, puisque les règles se produisent encore spontanément, vous devez demander à votre médecin de vous renseigner sur les contraceptifs non hormonaux à utiliser durant cette période. Si vous prenez des œstrogènes pendant la grossesse, le fœtus court un faible risque de présenter des malformations congénitales.
- Si vous allaitez - Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer du sein, de l'utérus ou de l'endomètre (muqueuse de l'utérus), ou de tout autre cancer sensible aux œstrogènes.
- Si vous avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus).
- Si vous présentez des modifications inexplicables de vos saignements vaginaux.
- Si vous souffrez d'une thrombophlébite évolutive (inflammation des varices).
- Si vous êtes actuellement ou avez déjà été aux prises avec la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins – Ce trouble peut causer une inflammation douloureuse des veines (thrombophlébite) ou le blocage d'un vaisseau

sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans d'autres organes.

- Si vous avez déjà souffert d'une maladie coronarienne ou subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Si vous êtes atteinte d'une grave maladie du foie.
- Si vous souffrez de migraines.
- Si vous avez subi une perte partielle ou totale de la vision causée par une affection des vaisseaux sanguins de l'œil.
- Si vous souffrez d'un trouble de la pigmentation du sang appelé *porphyrie*.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique inhabituelle à l'estradiol ou à l'un des composants du timbre cutané (*voir L'ingrédient médicamenteux et Les ingrédients non médicamenteux importants*).

Communiquez avec votre médecin si vous avez des questions ou si vous croyez que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous.

L'ingrédient médicamenteux est :

Estradiol-17β

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Composés de cellulose, éthanol, copolymère éthylique d'acétate de vinyle, huile minérale légère, polyester et polyisobutylène.

Les formes posologiques sont :

ESTRADOT est un timbre appliqué sur la peau offert en 5 formats, chacun contenant et libérant différentes quantités d'estradiol, tel qu'on l'indique ci-dessous.

- ESTRADOT 25 : timbre de 2,5 cm² contenant 0,39 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate) et libérant environ 25 µg d'estradiol par jour
- ESTRADOT 37,5 : timbre de 3,75 cm² contenant 0,585 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate) et libérant environ 37,5 µg d'estradiol par jour
- ESTRADOT 50 : timbre de 5 cm² contenant 0,78 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate) et libérant environ 50 µg d'estradiol par jour
- ESTRADOT 75 : timbre de 7,5 cm² contenant 1,17 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate) et libérant environ 75 µg d'estradiol par jour
- ESTRADOT 100 : timbre de 10 cm² contenant 1,56 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate) et libérant environ 100 µg d'estradiol par jour.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

L'essai de la Women's Health Initiative (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé, contre placebo (comprimé sans ingrédient actif), les risques et les bienfaits de l'association œstroprogestative et de l'œstrogénothérapie simple administrées par voie orale à des femmes postménopausées.

L'essai clinique de la WHI a révélé un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (formation de caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans de grosses veines) chez les femmes postménopausées sous association œstroprogestative par voie orale.

L'essai de la WHI a également révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) et traitées par œstrogénothérapie simple par voie orale.

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants:

- La prise combinée d'œstrogènes et de progestatifs augmente le risque de souffrir d'un cancer du sein envahissant, d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.
- L'œstrogénothérapie simple augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.
- Les œstrogènes, combinés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits pour prévenir les cardiopathies ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à **la plus faible dose efficace** et durant **la plus courte période possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

- **Cancer du sein**

Les résultats de l'essai clinique de la WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes postménopausées traitées par association œstroprogestative que chez les femmes traitées par placebo.

Les résultats de l'essai clinique de la WHI n'ont révélé aucune différence quant au risque de cancer du sein chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie, entre celles traitées par œstrogénothérapie simple et les autres traitées par placebo.

Les œstrogènes ne doivent pas être prescrits à des femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein, ou les femmes ayant déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des mammographies (rayons X des seins) anormales, devraient consulter leur médecin avant de commencer un THS.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du THS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, suivant les recommandations de leur médecin.

Il est recommandé à toutes les femmes de subir un examen régulier des seins par un médecin et de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins. À cette fin, il est conseillé de revoir avec son médecin la technique d'auto-examen des seins.

- **Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus**

L'œstrogénothérapie simple chez les femmes postménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie endométriale (hypertrophie de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

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

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

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas à risque de souffrir d'une hyperplasie ou d'un carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

- **Cancer des ovaires**

Dans le cadre de certaines études, l'administration d'une *œstrogénothérapie simple* ou *compensée par des progestatifs* pendant 5 ans ou plus a été associée à un risque accru de cancer des ovaires.

- **Cardiopathies et accident vasculaire cérébral**

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé que le risque d'accident vasculaire cérébral et de coronaropathies était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez celles traitées par placebo.

Ces résultats ont également indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* que chez les sujets placebo; aucune différence n'a toutefois été observée entre les deux groupes, quant au risque de coronaropathies.

- **Coagulation anormale**

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez les sujets placebo.

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* que chez les sujets placebo; aucune différence n'a cependant été observée, pour ce qui est du risque d'embolie pulmonaire.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et les surplus de poids importants. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes qui restent immobiles durant de longues périodes ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Il est recommandé de discuter avec son médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer de graves invalidités.

- **Cholécystopathies**

La prise d'œstrogènes par les femmes postménopausées a été associée à un risque accru de cholécystopathies nécessitant une chirurgie.

- **Démence**

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude de la WHI, qui a révélé que le risque de démence (perte de la mémoire et des fonctions intellectuelles) était plus élevé chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus traitées par *association œstroprogestative* que chez les femmes traitées par placebo.

Chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus et ayant subi une hystérectomie, la WHIMS n'a révélé aucune différence quant au risque de démence entre les femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* et celles recevant le placebo.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ESTRADOT si vous :

- avez déjà présenté une réaction allergique grave ou une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire (*œdème de Quincke*), ou si vous avez déjà présenté une enflure soudaine des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- avez des antécédents personnels de pathologies mammaires (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- avez souffert de saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- avez des antécédents de maladies du foie, de tumeurs au foie, d'ictère (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- avez des antécédents de migraines;
- avez des antécédents d'hypertension (*haute pression*);
- avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de cardiopathies ou d'accident vasculaire cérébral;
- souffrez d'une phlébite (inflammation des

- varices);
- avez des antécédents de maladie du rein ou d'asthme;
- avez des antécédents de maladie osseuse (incluant certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- souffrez de diabète;
- avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- avez reçu un diagnostic de lupus;
- êtes atteinte d'une maladie de la vésicule biliaire;
- souffrez de dépression;
- avez reçu un diagnostic de perte de l'ouïe due à l'otospongiose;
- avez des antécédents d'épilepsie (convulsions) ou d'autres troubles neurologiques;
- avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- êtes enceinte ou croyez l'être;
- allaitez;
- avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- fumez;
- devez subir une intervention chirurgicale ou être alitée durant une longue période;
- avez subi plusieurs fausses couches;
- souffrez d'hypothyroïdie, c.-à-d. que votre glande thyroïde ne produit pas assez d'hormone thyroïdienne, contre laquelle vous recevez un THS.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes médicinales.

Cette consigne s'applique particulièrement aux produits suivants : anxiolytiques (p. ex., barbituriques, méprobamate), antiépileptiques (p. ex., phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine), phénylbutazone (un anti-inflammatoire), antibiotiques et autres anti-infectieux (p. ex., rifampine, kétoconazole, érythromycine, rifabutine,

névirapine, éfavirenz) et produits à base de plantes médicinales (p. ex., millepertuis).

Voici la liste des interactions médicamenteuses associées aux produits contenant de l'éthinylestradiol (particulièrement des contraceptifs oraux) qui ont été signalées dans la littérature en général. On ne sait pas si de telles interactions peuvent être attribuables à l'administration de médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes (comme le THS) : acétaminophène, vitamine C, association d'aminoglutéthimide et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), atorvastatine, acide clofibrrique, cyclosporine, morphine, prednisolone, acide salicylique, témazépam, théophylline et troglitazone.

L'action de ces médicaments peut être affectée par ESTRADOT ou, à l'inverse, ces médicaments peuvent nuire à l'efficacité d'ESTRADOT. Votre médecin pourrait devoir adapter la dose de votre traitement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez à la lettre les directives que vous avez reçues de votre médecin ou de votre pharmacien. Votre médecin vous dira quand il faut commencer à utiliser ESTRADOT. Ce médicament doit être pris de façon continue, c'est-à-dire que vous devrez porter un timbre en permanence. Les timbres cutanés ESTRADOT doivent être appliqués 2 fois par semaine, les mêmes jours de la semaine. Il faut porter chaque timbre continuellement pendant 3 ou 4 jours.

Chaque boîte contient 8 timbres ESTRADOT. Si vous suivez un traitement œstrogénique de moins de 28 jours (traitement cyclique), il vous restera 1 ou 2 timbres que vous pourrez utiliser le mois suivant.

Il est important d'employer le médicament tel qu'il vous a été prescrit par le médecin. Ne cessez pas ou ne modifiez pas le traitement sans avoir consulté votre médecin au préalable.

Mode d'application d'ESTRADOT et choix du point d'application

Il est recommandé de changer de point d'application chaque fois, mais de toujours appliquer le timbre sur la même partie du corps (par exemple, si le timbre est appliqué sur les fesses, alternez entre la fesse droite

et la fesse gauche, 2 fois par semaine ou plus souvent si vous constatez une rougeur sous le timbre).

Le timbre doit être appliqué tel quel, en entier (il ne faut pas le couper).

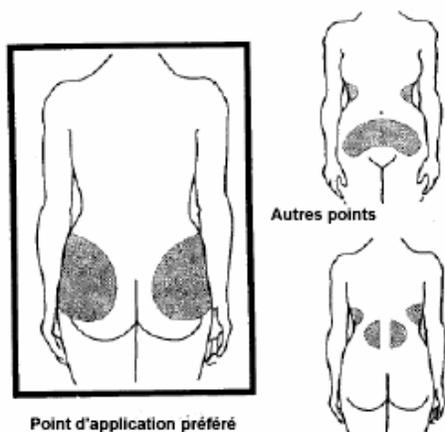
1. Préparation de la peau

Pour que le timbre colle bien, la peau doit être propre et sèche, et ne pas être enduite de crème, de lotion ou d'huile. Si vous le désirez, vous pourrez utiliser une lotion pour le corps seulement après avoir appliqué le timbre. La peau ne doit pas non plus être irritée ou éraflée, car cela pourrait modifier la dose d'hormone libérée dans le corps. Le contact avec l'eau (bain, piscine ou douche) n'aura pas d'effet sur le timbre, mais il faut éviter l'exposition à l'eau très chaude ou à la vapeur, qui pourraient le faire décoller (*voir Conseils utiles*).

2. Points d'application des timbres ESTRADOT

Les fesses sont l'endroit préféré pour appliquer les timbres, mais on peut les appliquer ailleurs : côtés, hanches, bas du dos ou bas de l'abdomen (voir la Figure 1). Changez de point d'application chaque fois que vous changez de timbre. Le timbre peut être appliqué plusieurs fois au même endroit, mais **pas 2 fois de suite**.

Figure 1



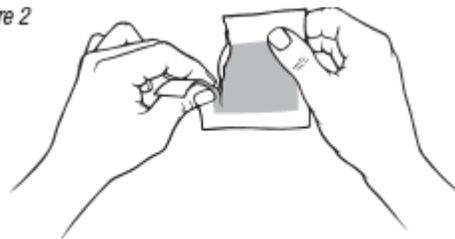
Évitez d'appliquer le timbre là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller ou à des endroits où la peau est velue ou plissée. Évitez également de l'appliquer sur une surface exposée au soleil, car cela pourrait nuire à son mode d'action.

LES TIMBRES ESTRADOT NE DOIVENT PAS ÊTRE APPLIQUÉS SUR LES SEINS, car cela pourrait provoquer des effets indésirables et des malaises.

3. Sortez le timbre de son enveloppe

Chaque timbre ESTRADOT est scellé individuellement dans une enveloppe protectrice. **Déchirez** l'enveloppe à l'endroit marqué par une encoche et retirez-en le timbre (voir la Figure 2). N'utilisez pas de ciseaux, car vous pourriez couper et abîmer le timbre par accident. Il se peut que le timbre contienne ou non des bulles, mais cela est normal.

Figure 2



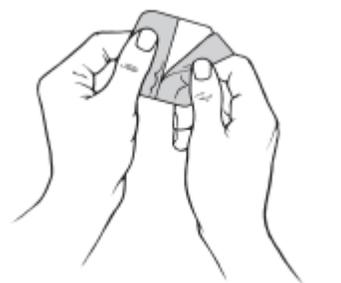
4. Enlevez la pellicule protectrice

Assurez-vous d'avoir enlevé l'ancien timbre avant d'en appliquer un nouveau.

L'un des côtés du timbre est enduit de l'adhésif qui sera en contact avec la peau. Cette substance adhésive est recouverte d'une pellicule protectrice qu'il faut retirer avant d'appliquer le timbre.

Pour séparer le timbre de la pellicule protectrice, tenez le timbre entre le pouce (que vous placez sur le film lisse) et les autres doigts, comme l'indique la Figure 3 ci-dessous. Appuyez le pouce contre les autres doigts comme pour les faire claquer lentement.

Figure 3



En utilisant la deuxième moitié de la pellicule protectrice pour tenir le timbre, appliquez le côté adhésif du timbre sur la peau sèche et intacte, à l'endroit choisi sur l'abdomen ou les fesses. Pressez et lissez la surface adhésive du timbre sur la peau.

Tirez sur le bord de la deuxième moitié de la pellicule protectrice en la rabattant sur la peau (voir la Figure 4). Évitez de toucher la surface adhésive.

Figure 4



Ne vous inquiétez pas si le timbre se replie un peu, car vous pourrez l'aplatir une fois la pellicule protectrice retirée. Appliquez le timbre dès qu'il a été sorti de son enveloppe et que la pellicule protectrice a été détachée.

5. Comment appliquer les timbres ESTRADOT

Appliquez le côté collant du timbre à l'endroit que vous avez choisi. Appuyez fermement avec la paume de la main pendant environ 10 secondes. Vérifiez si le timbre colle bien à la peau en passant un doigt sur les bords.

6. Quand et comment changer le timbre

Les timbres ESTRADOT doivent être remplacés 2 fois par semaine, toujours les mêmes jours. Si vous oubliez de changer le vôtre le jour prévu, il n'y a pas de quoi s'alarmer. Changez-le dès que possible et **continuez** à suivre votre calendrier habituel.

Après avoir retiré le timbre usagé, pliez-le en deux de manière que le côté collant soit à l'intérieur. **Ensuite, jetez-le dans un endroit hors de la portée des enfants ou des animaux domestiques.**

Toute trace de substance adhésive sur la peau devrait s'enlever facilement en frottant. Vous pouvez également employer de l'huile minérale, de l'huile pour bébé ou de l'alcool à friction pour enlever les

résidus de substance adhésive. Appliquez ensuite un nouveau timbre ESTRADOT à un autre endroit où la peau est propre et sèche.

Conseils utiles

Que faire si le timbre se décolle

Si le timbre se décolle de lui-même lorsque vous prenez un bain très chaud ou une douche, appliquez-le à nouveau (à un autre endroit) quand vous serez bien séchée, en ayant soin de secouer le timbre pour bien égoutter l'eau. Assurez-vous de choisir un endroit propre et exempt d'huile ou de lotion. Si le timbre ne colle plus suffisamment, utilisez un **nouveau** timbre. Dans les deux cas, peu importe le jour auquel survient l'incident, continuez à suivre le calendrier de traitement habituel.

Si vous aimez les bains chauds, le sauna ou les bains tourbillon et remarquez que votre timbre ne résiste pas à l'eau chaude, vous pourrez envisager de le retirer **temporairement**. Si vous retirez votre timbre au moment du bain, remplacez la partie collante sur la pellicule protectrice que vous avez ôtée au moment de l'application. Vous pouvez aussi utiliser du papier ciré au lieu de cette pellicule. De cette manière, vous éviterez que le médicament ne s'évapore lorsque le timbre n'est plus en contact avec la peau.

Outre l'exposition à l'eau très chaude, le timbre peut se décoller pour d'autres raisons. Si vous constatez par exemple que vos timbres se détachent régulièrement, cela pourrait être dû à l'une des causes suivantes :

- utilisation d'une huile de bain
- utilisation de savons riches en crème; ou
- utilisation de lotions hydratantes avant l'application du timbre.

Vous pourrez améliorer l'adhérence de votre timbre en évitant d'utiliser ces produits et en nettoyant le point d'application avec de l'alcool à friction avant d'appliquer le timbre.

Que faire si vous constatez une rougeur ou une irritation de la peau en dessous ou autour du timbre

Comme tout autre produit qui recouvre la peau pendant un certain temps (comme les pansements, par exemple), le timbre ESTRADOT peut causer une irritation de la peau chez certaines femmes, qui varie selon la sensibilité de chacune.

Cette irritation de la peau ne cause habituellement aucun problème de santé. Toutefois, vous pourrez diminuer ce risque en suivant ces quelques conseils :

- Choisissez les fesses comme point d'application
- Changez de point d'application chaque fois que vous utilisez un nouveau timbre ESTRADOT, soit habituellement 2 fois par semaine.

L'expérience acquise au moyen d'un autre timbre matriciel (VIVELLE^{MD}) a démontré que si vous exposez le timbre à l'air libre pendant environ 10 secondes après avoir retiré le film protecteur, cela peut permettre d'éviter les rougeurs de la peau.

Si la rougeur et/ou la démangeaison persistent, consultez le médecin.

Surdose :

Si vous prenez une quantité de médicament supérieure à celle qui vous a été prescrite, retirez le timbre et appelez immédiatement votre médecin ou un hôpital, ou rendez-vous au service des urgences ou communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer un timbre cutané, faites-le dès que vous constatez votre oubli, peu importe le jour de la semaine, puis appliquez un nouveau timbre selon le calendrier de traitement habituel.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent causer des effets secondaires, qui peuvent être parfois graves, bien qu'ils ne le soient pas dans la majorité des cas.

Consultez le médecin dès que possible si vous notez l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

Les effets secondaires les plus fréquents ($\geq 1\%$) sont les suivants : enflure des jambes, des chevilles, des doigts ou de l'abdomen causée par la rétention d'eau (œdème), modification du poids, saignements ou saignements vaginaux et modification des pertes vaginales, maux de tête, dépression, migraines, étourdissements, nausées, douleur et enflure abdominale, sensibilité mammaire et augmentation du volume des seins, irritation cutanée persistante ou grave, démangeaison sous le timbre, rougeur ou

éruption cutanée après le retrait du timbre (les signes d'une réaction au point d'application comprennent : saignement, bleu, sensation de brûlure, inconfort, sécheresse, clou, œdème, érythème, inflammation, irritation, douleur, minuscules bosses dures sur la peau, éruption cutanée, décoloration ou pigmentation de la peau, enflure, urticaire et ampoules).

Les réactions suivantes sont moins fréquentes ($< 1\%$) : modification du désir sexuel (libido), chute des cheveux, hirsutisme (pilosité excessive), vomissements, bosse ou masse dans un sein (signe possible d'un cancer du sein), fibromes (tumeurs bénignes dans l'utérus), candidose vaginale (infection vaginale causée par des champignons provoquant d'intenses démangeaisons et des pertes vaginales).

On ignore la fréquence des effets secondaires suivants : prédisposition aux ecchymoses (bleus), saignements de nez excessifs, apparition de taches sombres sur la peau, particulièrement sur le visage ou l'abdomen (chloasma), taches mauves sur la peau, acné, déclin de la mémoire ou des facultés mentales, sautes d'humeur brusques, inconfort du port des verres de contact, sécheresse des yeux, maladie de la vésicule biliaire (tendance à la formation de pierres), nervosité, douleur au dos et dans les extrémités, signes ou symptômes de la formation d'un caillot sanguin (douleur dans les mollets, les cuisses ou la poitrine, difficulté soudaine à respirer, toux sanglante ou étourdissements), hausse de la tension artérielle, jaunissement des yeux ou de la peau, diarrhée, signes d'une réaction allergique (difficulté soudaine à respirer, serrement dans la poitrine, éruption cutanée ou démangeaisons généralisées), mouvements involontaires et irréguliers (chorée), inflammation de la peau et éruption cutanée (bosses rouges douloureuses, douleur dans les muscles et les articulations, enflure, formation de cloches sur les lèvres et les yeux, desquamation) douleur aux seins, saignements vaginaux irréguliers et abondants ou saignements continus (signe possible d'hyperplasie endométriale), crampes menstruelles, écoulement mammaire, bosse dans un sein (non cancéreuse), urticaire, aggravation de la porphyrie (affection du foie) et varices.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme / effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien		Cesser de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Courant	Douleurs abdominales et nausées		√	
	Migraine			√
	Humeur triste persistante (dépression)			√
Rare	Masses mammaires		√	
	Douleur thoracique constrictive ou lourdeur dans la poitrine			√
	Douleur ou enflure dans les jambes			√
	Douleur vive dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			√
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			√
	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme / effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien		Cesser de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Saignements vaginaux imprévus		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère)			√
	<i>Signes possibles d'une réaction allergique :</i> éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux, vertiges, étourdissement, altération du niveau de conscience et hypotension, avec ou sans démangeaisons légères généralisées, rougeur de la peau et enflure du visage, de la gorge, des lèvres, de la peau et du contour des yeux			√
	Hausse de la pression artérielle		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise d'ESTRADOT, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ESTRADOT doit être conservé entre 2 et 30 °C, à l'abri du gel. Conservez le timbre dans son enveloppe d'origine.

Les timbres ESTRADOT doivent être gardés hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques avant l'utilisation et lorsque les timbres usagés sont jetés aux poubelles.

N'employez pas ESTRADOT après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

N'employez pas ESTRADOT si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

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

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre état de santé.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.sandoz.ca ou en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062.

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 6 décembre 2022

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, Québec
Canada J4B 1E6

ESTRADOT est une marque déposée.