

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr pms-ESTRADIOL

Comprimés d'estradiol-17 β

Comprimés de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, orale

USP

Œstrogène

Pharmascience Inc.
6111 ave. Royalmount, suite 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale :
27 OCT 2022

Date de révision :
15 DÉC 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 281120

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3 Interactions médicament-comportement	18
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliment	19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20

10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude	24
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-ESTRADIOL (comprimés d'estradiol-17 β) est indiqué pour :

- Le soulagement des symptômes de la ménopause.
- pms-ESTRADIOL peut également contribuer à la prévention de l'ostéoporose, en cas de carence œstrogénique naturelle ou induite par la chirurgie, en association avec d'autres mesures thérapeutiques importantes comme le régime alimentaire, la prise de calcium et de vitamine D, l'abandon du tabac et un programme régulier d'exercices des articulations portantes.

Le recours à pms-ESTRADIOL pour la prévention de l'ostéoporose doit être envisagé à la lumière des autres traitements offerts.

Chez les patientes dont l'utérus est intact, le traitement par pms-ESTRADIOL devrait toujours s'accompagner de l'administration séquentielle d'un progestatif afin de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre ou le cancer de l'endomètre.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : *Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.*

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les œstrogènes, dont pms-ESTRADIOL, ne devraient pas être administrés dans les cas suivants :

- altération de la fonction hépatique ou hépatopathie tant que les résultats des épreuves de la fonction hépatique restent anormaux;
- néoplasme malin œstrogénodépendant connu ou présumé (p. ex., cancer de l'endomètre);
- hyperplasie de l'endomètre;
- cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein;
- saignements génitaux anormaux non diagnostiqués;
- grossesse confirmée ou présumée;
- allaitement;

- présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie);
- migraine classique;
- présence ou antécédents de troubles thromboemboliques veineux avérés (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), ou thrombophlébite évolutive;
- perte partielle ou complète de la vision ou diplopie attribuable à une maladie vasculaire ophtalmique;

Les œstrogènes, dont pms-ESTRADIOL, est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) a permis d'analyser les bienfaits et les risques du traitement *œstroprogestatif* (n=16 608) et du traitement par les *œstrogènes seuls* (n=10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

Les résultats du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'essai WHI indiquent un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement par des œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/jour) en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 années comparativement aux femmes ayant reçu un placebo.

Les résultats du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI indiquent un risque accru d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie et ayant reçu un traitement par des OEC seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 années comparativement aux femmes ayant reçu un placebo.

Par conséquent, vous devez sérieusement tenir compte des points suivants au moment de prescrire:

1. Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
2. Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à la plus faible dose efficace pour l'indication approuvée.
3. Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits durant la plus courte période possible en fonction de l'indication approuvée.
4. On doit envisager de recourir à pms-ESTRADIOL pour la prévention de l'ostéoporose à la lumière des autres traitements offerts.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il faudrait utiliser la plus faible dose d'œstrogènes qui puisse prévenir les symptômes de la ménopause et l'apparition de l'ostéoporose. pms-ESTRADIOL doit être pris à la même heure chaque jour.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

En général, on administre les œstrogènes par cycles, pendant les 21 à 25 premiers jours du mois. Chez les patientes dont l'utérus est intact, il faudrait administrer en séquence un progestatif, pendant les 12 à 14 derniers jours d'administration des œstrogènes afin de prévenir l'apparition de l'hyperplasie/carcinome de l'endomètre par suite de la stimulation œstrogénique.

Chez les patientes hystérectomisées, il faut administrer, de façon continue, des œstrogènes seulement.

Symptômes de la ménopause: Pour traiter les symptômes de la ménopause, on administre au départ un comprimé pms-ESTRADIOL à 1mg par jour. Par la suite, on peut adapter la posologie selon les besoins de chaque personne. Il faudrait essayer de diminuer la dose ou d'arrêter l'œstrogénothérapie à des intervalles de 3 à 6 mois.

Prévention de l'ostéoporose: Le traitement prophylactique par pms-ESTRADIOL, permettant de prévenir la perte de substance osseuse post-ménopausique, devrait être commencé par 1 comprimé pms-ESTRADIOL à 0,5 mg par jour, dès que possible, au début de la ménopause. On peut augmenter ou diminuer la dose d'après l'état clinique de la patiente et les concentrations plasmatiques d'estradiol. Idéalement, les concentrations plasmatiques d'estradiol devraient être maintenues aux environs de 50 pg/mL.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre pms-ESTRADIOL dès qu'on constate l'oubli. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il faut sauter la dose omise. Il faut aviser les patientes de ne jamais prendre 2 doses de pms-ESTRADIOL à la fois.

5 SURDOSAGE

Symptômes: Les nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de doses élevées de produits et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes ne font état d'aucun effet nocif grave. Chez la femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut provoquer des nausées, un inconfort mammaire, une rétention hydrique, des ballonnements ou des saignements vaginaux chez les femmes.

Traitement : Pour éliminer le médicament ingéré, il faut effectuer un lavage gastrique et administrer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutiques / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé 0,5 mg	amidon de maïs, dioxyde de silice, gomme arabique, lactose, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium et talc
orale	Comprimé 1 mg	amidon de maïs, dioxyde de silice, gomme arabique, lactose, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium, talc et colorants (bleu FD et C n° 1 sur substrat d'aluminium et rouge D et C n° 27 sur substrat d'aluminium).
orale	Comprimé 2 mg	amidon de maïs, dioxyde de silice, gomme arabique, lactose, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium, talc et colorants (bleu FD et C n° 1 sur substrat d'aluminium et jaune FD et C n° 5 sur substrat d'aluminium [tartrazine])

pms-ESTRADIOL 0,5 mg: Chaque comprimé contient 0,5 mg d'estradiol-17 β micronisé. Comprimé blanc, rond, plat avec bords biseautés, avec « MJ » et « 021 » sur un côté, et rien de l'autre.

pms-ESTRADIOL 1 mg: Chaque comprimé contient 1mg d'estradiol-17 β micronisé. Comprimé lavande, rond, plat avec bords biseautés, avec « MJ » et « 755 » sur un côté, et rien de l'autre.

pms-ESTRADIOL 2 mg: Chaque comprimé contient 2mg d'estradiol-17 β micronisé. Comprimé turquoise, rond, plat avec bords biseautés, avec « MJ » et « 756 » sur un côté, et rien de l'autre.

pms-ESTRADIOL est disponible en flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Les avantages globaux et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être envisagés sous tous les angles et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Il importe de discuter du risque légèrement accru de cancer du sein avec la patiente après 4 années d'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif (œstrogènes et progestatif) (en vertu des résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits connus du traitement.

Il faut intégrer dans cette consultation des directives sur l'auto-examen périodique des seins.

Cancérogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Les données épidémiologiques dont on dispose actuellement indiquent que le recours à des *œstrogènes en association avec un progestatif* est lié à un risque accru de cancer du sein invasif chez la femme ménopausée.

Dans le cadre du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'essai WHI, on a relevé chez 10 000 femmes, au cours d'une période de 1 an:

- 8 cas de cancer du sein invasif de plus (38 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 30 avec le placebo).

L'essai WHI a révélé que les cas de cancer du sein invasif diagnostiqués au sein du groupe de traitement par des *œstrogènes en association avec un progestatif* étaient comparables sur le plan histologique, mais que les tumeurs étaient plus grosses (moyenne [ET] de 1,7cm [1,1] contre 1,5cm [0,9], respectivement; $p=0,04$) et à un stade plus avancé que celles qui ont été diagnostiquées dans le groupe placebo. Le pourcentage de femmes affichant des anomalies à la mammographie (suivi recommandé à court terme, anomalie suspecte, probabilité élevée de cancer) a été significativement plus élevé chez les patientes du groupe de traitement par des *œstrogènes en association avec un progestatif* que chez celles du groupe placebo. Cette différence s'est manifestée dès la 1^{re} année de l'étude et s'est maintenue chaque année par la suite.

Dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, on n'a pas relevé de différence significative sur le plan statistique en ce qui a trait au taux de cancer du sein invasif entre les femmes hystérectomisées ayant été traitées par des œstrogènes conjugués équins et les femmes ayant reçu un placebo.

Dans le cadre d'un essai clinique de base avec estradiol (n=64) portant sur la prévention de la perte osseuse post-ménopausique précoce (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), trois cas d'anomalies observées à la mammographie ont été signalés à la suite du traitement, bien qu'aucun ne se

soit révélé cancéreux.

On recommande de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes atteintes d'un cancer du sein ni à celles qui en ont déjà souffert. La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des œstrogènes aux femmes présentant des facteurs de risque établis associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de solides antécédents familiaux de cancer du sein (parente du premier degré), ou ayant un trouble mammaire lié à un accroissement du risque (mammographies anormales et [ou] hyperplasie atypique révélée à la biopsie du sein). D'autres facteurs de risque connus associés à la survenue du cancer du sein, tels que la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des règles, une première grossesse à terme à un âge avancé et une ménopause tardive doivent également être évalués.

On recommande de faire passer une mammographie à la patiente avant l'instauration de l'hormonothérapie substitutive et de répéter cet examen à intervalles réguliers, selon ce que le médecin traitant jugera approprié et compte tenu des risques que l'on aura établis chez la patiente.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre

L'administration d'œstrogènes non compensés augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre chez la femme n'ayant pas subi d'hystérectomie. Chez les femmes dont l'utérus est intact, les œstrogènes doivent être prescrits en association avec une dose appropriée de progestatifs afin de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.

Dans le cadre d'un essai clinique de base mené en mode ouvert chez 369 femmes (âge moyen = 49) présentant une carence en œstrogènes endogènes associée à des symptômes ménopausiques (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), des biopsies de l'endomètre ont été réalisées chez un sous-groupe de 32 patientes avant et après le traitement. Avant le traitement, 11 échantillons se sont révélés anormaux: hyperplasie kystique (4), hyperplasie adénomateuse (6) et hyperplasie mixte inactive (1). Après 11 mois de traitement par estradiol, le résultat de la biopsie est demeuré anormal chez 1 patiente, passant d'une hyperplasie kystique à une hyperplasie kystique bénigne.

Dans le cadre d'un second essai clinique de base portant sur la prévention de la perte osseuse post-ménopausique précoce (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), on a procédé à une biopsie de l'endomètre chez 21 patientes à la fin de l'étude. Des anomalies correspondant à la stimulation de l'endomètre par les œstrogènes ont été observées chez 27% de ces patientes. Deux patientes ont présenté une évolution vers une hyperplasie adénomateuse, et 1 patiente a montré des modifications nucléaires atypiques. Cependant, aucune patiente n'a développé d'adénocarcinome de l'endomètre.

Les patientes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas exposées à un risque d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer de l'endomètre. En général, le traitement par la progestérone n'est pas nécessaire chez les femmes qui ont subi une hystérectomie.

Cancer des ovaires

De récentes études épidémiologiques démontrent que l'emploi d'hormonothérapie

substitutive (œstrogènes seuls ou œstrogènes en association avec un progestatif), particulièrement pour une durée de cinq ans ou plus, a été associé à un risque accru de cancer des ovaires.

Cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) et ceux de l'essai WHI indiquent que l'emploi des œstrogènes en association avec un progestatif est associé à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées. Les résultats de l'essai WHI révèlent que le recours aux œstrogènes seuls et aux œstrogènes en association avec un progestatif est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées.

Conclusions de l'essai WHI

Dans le cadre du volet œstrogènes en association avec un progestatif de l'essai WHI, on a relevé chez 10 000 femmes, au cours d'une période de 1 an:

- 8 cas d'accident vasculaire cérébral de plus (29 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 21 avec le placebo)
- 7 cas de coronaropathie de plus (37 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 30 avec le placebo).

Dans le cadre du volet œstrogènes seuls de l'essai WHI réunissant des femmes ayant subi une hystérectomie, on a relevé chez 10 000 femmes, au cours d'une période de 1 an:

- 12 cas d'accident vasculaire cérébral de plus (44 avec les œstrogènes seuls contre 32 avec le placebo)
- Sur le plan de la fréquence des cas de coronaropathie, on n'a pas relevé de différence statistiquement significative.

Conclusions des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo portant sur la prévention secondaire de la coronaropathie et mené chez des femmes ménopausées atteintes d'une maladie cardiaque documentée (n=2 763, âge moyen de 66,7 ans), le traitement par voie orale au moyen de 0,625mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés (OCE) et de 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus particulièrement, au cours d'une période de suivi moyenne de 4,1 ans, le traitement d'association par des OCE et l'AMP n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées atteintes d'une coronaropathie établie. On a observé plus d'accidents coronariens au sein du groupe recevant l'hormonothérapie que dans le groupe placebo durant la 1^{re} année de traitement, mais pas durant les années subséquentes.

Parmi les participantes de l'essai HERS original, 2321 femmes ont accepté de prendre part à la phase de prolongation ouverte de cette étude, l'essai HERS II. La durée moyenne de l'étude HERS II a été de 2,7 ans de plus, soit une période de suivi totale de 6,8 ans. Après 6,8 ans,

l'hormonothérapie n'a pas permis de réduire le risque de manifestation cardiovasculaire chez les femmes atteintes de coronaropathie.

Tension artérielle

Les utilisatrices de produits d'hormonothérapie substitutive accusent parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant l'hormonothérapie substitutive. L'élévation de la tension artérielle, chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues, commande une recherche des causes de l'affection et pourrait dicter l'abandon de l'hormonothérapie substitutive.

Endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en péri-ménopause. Les diabétiques ou les sujets prédisposés au diabète doivent donc être suivis de près afin qu'on puisse déceler toute modification éventuelle du métabolisme des glucides ou des lipides et, en particulier, du taux sanguin de triglycérides.

Les femmes atteintes d'une hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière, et l'adoption de mesures hypolipidémisantes doit leur être recommandée avant la mise en route de l'hormonothérapie substitutive.

Les femmes atteintes de porphyrie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Hyperlipoprotéïnémie / Hyperglycémie

Le lien qui existe entre les taux élevés de lipides plasmatiques et l'œstrogénothérapie est bien documenté. On n'a pas élucidé le mécanisme à l'origine de la hausse des triglycérides; toutefois, les études ayant été réalisées indiquent que le taux de triglycérides augmente de façon modeste et que le taux de cholestérol peut ou non augmenter – cela dépend en partie des taux préexistants. Ces changements sont associés à des élévations des pré- β -lipoprotéines de très basse densité et, à l'occasion, des β -lipoprotéines de basse densité, sans chylomicronémie.

Un autre effet associé aux médicaments œstrogéniques dans l'exacerbation de l'hyperlipoprotéïnémie familiale est l'effet diabétogène. L'augmentation de l'hyperglycémie et celle de l'hyperglycémie sont souvent concomitantes. L'irrigation du foie par du sang ayant une teneur élevée en glucose peut stimuler la libération de triglycérides endogènes.

L'exacerbation d'une hyperglycémie préexistante ou le déclenchement d'une hyperglycémie par les œstrogènes était uniforme chez les 4 patientes au cours d'une étude antérieure. La tolérance aux glucides s'est améliorée après l'arrêt du traitement par les œstrogènes. Bien que les taux plasmatiques d'insuline soient en apparence accrus sous l'effet d'une œstrogénothérapie, la présence d'un taux plus élevé d'hormone de croissance soulève la possibilité d'une insulino-résistance périphérique accrue et celle – théorique – d'une diminution de l'insuline dans les tissus. Or, la lipoprotéine-lipase nécessite des taux

adéquats d'insuline pour fonctionner normalement. Les effets complexes des œstrogènes sur le métabolisme des glucides et de l'insuline pourraient donc aussi se répercuter sur la lipoprotéine-lipase qui se trouve dans les tissus et réduire encore davantage la clairance des triglycérides.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'emploi prolongé des œstrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, leur prescription exige la prudence chez les patientes atteintes de troubles du métabolisme et d'une ostéopathie maligne accompagnée d'hypercalcémie, ou chez celles qui souffrent d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

Il faut surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne des patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes demeurent dans une plage acceptable (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).

Géni-to-urinaire

Saignement vaginal

En présence de saignement vaginal jugé anormal en raison de sa prolongation, son irrégularité ou son abondance pendant le traitement, on devra procéder sans tarder à des épreuves diagnostiques appropriées, afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus, et on devra réévaluer le traitement.

Léiomyome utérin

Un léiomyome utérin préexistant peut augmenter de taille durant l'œstrogénothérapie. Toute croissance, douleur ou sensibilité d'un léiomyome utérin nécessite l'arrêt du traitement et la réalisation d'exams appropriés.

Endométriose

L'administration d'œstrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et des manifestations physiques associées à un diagnostic antérieur d'endométriose.

Hématologique

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que l'emploi d'œstrogène, avec ou sans progestatif administré en concomitance, par les femmes ménopausées est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Chez 10 000 femmes ayant reçu une hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif durant 1 an dans le cadre du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'essai WHI, on a observé 18 cas de thromboembolie veineuse de plus, dont 8 cas d'embolie pulmonaire de plus.

Chez 10 000 femmes ayant reçu une œstrogénothérapie durant 1 an dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, on a observé 7 cas de thromboembolie veineuse de plus, bien que, sur le plan des embolies pulmonaires, aucune différence statistiquement significative n'ait été relevée.

Parmi les facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) généralement admis, mentionnons les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut être la marque d'une prédisposition génétique), l'obésité morbide (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme augmentent également le risque de TEV.

Une immobilisation prolongée, une chirurgie majeure ou un traumatisme peuvent accroître le risque de thromboembolie veineuse de façon temporaire. Chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive, on accordera une attention particulière à la prophylaxie d'une thromboembolie veineuse à la suite d'une intervention chirurgicale. En outre, les patientes présentant des varices doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Le médecin doit être vigilant quand des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire) font leur apparition. En présence de telles manifestations ou lorsqu'on en soupçonne l'existence, il faut cesser immédiatement l'hormonothérapie, compte tenu des risques d'invalidité prolongée ou de mortalité.

Il faudrait, dans la mesure du possible, interrompre l'administration des œstrogènes au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale majeure qui comporte un risque accru de thromboembolie ou pendant une période d'immobilisation prolongée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Cholécystopathie

Une augmentation de 2 à 4 fois du risque de cholécystopathie nécessitant une chirurgie chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes a été signalée.

Ictère

La prudence s'impose chez les patientes qui ont des antécédents de troubles hépatiques et/ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît en cours de traitement, il faut interrompre l'hormonothérapie substitutive et chercher la cause de l'affection.

Tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Il convient d'établir un bilan périodique de la fonction hépatique dans les cas présumés d'hépatopathie. Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir la rubrique intitulée « Surveillance et tests de laboratoire ».

Neurologique

Insuffisance vasculaire cérébrale

Les patientes qui développent des troubles visuels, des symptômes de migraine classique, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser de prendre le médicament.

Les patientes ayant des antécédents de migraine classique doivent faire l'objet d'une réévaluation si leurs symptômes de migraine deviennent récurrents ou s'aggravent.

Démence

Les données épidémiologiques dont on dispose indiquent que l'emploi d'*œstrogènes en association avec un progestatif* peut augmenter le risque de démence probable chez les femmes âgées de 65 ans ou plus. Une étude clinique complémentaire portant sur l'essai WHI, l'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), avait pour but de déterminer si l'emploi d'une hormonothérapie substitutive postménopausique (*œstrogènes par voie orale, pris en association avec un progestatif* ou *œstrogènes pris seuls*) pouvait réduire le risque de démence chez des femmes âgées de 65 ans ou plus qui ne présentaient au départ aucun signe de démence.

Dans le cadre du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'étude WHIMS (n=4532), des femmes dont l'utérus était intact ont été traitées quotidiennement par 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés associés à 2,5mg de médroxyprogestérone, ou par un placebo, pendant une durée moyenne de 4,05 ans. Après extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées durant 1 an, on obtient :

- 23 cas de démence probable de plus (45 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 22 avec le placebo).

Dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n=2 947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont été traitées quotidiennement par 0,625mg d'œstrogènes conjugués équinés ou par un placebo pendant une durée moyenne de 5,21 ans. Après extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées durant 1 an, on obtient :

- 12 cas de démence probable de plus (37 avec les œstrogènes seuls contre 25 avec le placebo), cette différence n'ayant toutefois pas franchi le seuil de signification statistique.

Lorsqu'on réunit les données des volets *œstrogènes en association avec un progestatif* et *œstrogènes seuls* de l'étude WHIMS, comme le prévoyait le protocole original de cette étude, on obtient pour 10 000 femmes traitées durant 1 an :

- 18 cas de démence probable de plus (41 avec les œstrogènes en association avec un progestatif ou les œstrogènes seuls contre 23 avec le placebo).

Épilepsie

Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes souffrant d'épilepsie, car une hormonothérapie substitutive peut exacerber cette maladie.

Rénal

Rétention hydrique

Étant donné que les œstrogènes peuvent entraîner une rétention hydrique, il faut être particulièrement vigilant en présence de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, d'épilepsie ou d'asthme. Si, au cours du traitement, en présence de l'un des troubles précédemment mentionnés, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en fonction de chaque cas particulier.

Surveillance et tests de laboratoire

Avant de recevoir pms-ESTRADIOL, la patiente devrait subir un examen physique complet, incluant la mesure de la tension artérielle. Le médecin devrait effectuer un examen des seins et des organes génitaux ainsi qu'une cytologie. Une biopsie de l'endomètre ne doit être effectuée que si elle est indiquée. Outre un examen de la fonction hépatique, les examens biologiques comprendront les évaluations suivantes: mammographie, glycémie, calcémie, dosage des triglycérides et du cholestérol.

Le premier examen de suivi devrait être effectué au cours des 3 à 6 mois suivant le début de l'administration de pms-ESTRADIOL, afin d'évaluer la réponse au traitement. Par la suite, il faudrait effectuer des examens au moins 1 fois par année. Les examens appropriés devraient être effectués aux intervalles fixés par le médecin.

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

7.1 Populations particulières

7.1.4 Personnes âgées

Chez les femmes âgées de 65 ans ou plus, l'administration d'œstrogènes en association avec un progestatif peut accroître le risque de démence probable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir davantage sur l'induction éventuelle de néoplasmes malins et sur les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Si les effets indésirables persistent, on doit remettre en question le recours à

l'hormonothérapie substitutive.

Lors de l'utilisation d'œstrogènes et de progestatifs en association, on a signalé les effets indésirables suivants :

Troubles sanguins et lymphatiques : Modifications des tests de coagulation.

Troubles cardiaques : Palpitations; élévation tensionnelle; thrombose coronarienne.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : Déclenchement ou aggravation de la porphyrie cutanée tardive chez les femmes prédisposées.

Troubles endocriniens : Élévation de la glycémie; diminution de la tolérance au glucose.

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

Troubles gastro-intestinaux : Nausées; vomissements; inconfort abdominal (crampes, tension, douleurs, ballonnements).

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Fatigue; modification de l'appétit; anorexie; variation du poids corporel, variation de la libido.

Troubles hépatobiliaires : Trouble de la vésicule biliaire; troubles asymptomatiques de la fonction hépatique; ictère cholestatique.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Une douleur musculosquelettique, y compris une douleur dans les jambes n'ayant aucun lien avec une thromboembolie (qui ne dure habituellement que de 3 à 6 semaines), peut se produire.

Troubles du système nerveux : Aggravation des migraines; céphalées; étourdissements; névrite.

Troubles psychiatriques : Dépression mentale; nervosité; irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires : Cystite; dysurie; rétention sodique; œdème.

Troubles de l'appareil génital et des seins : Saignements utérins durant l'œstrogénothérapie; tachetures; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons / pertes vaginales; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; augmentation de la taille des léiomyomes utérins; candidose vaginale; pseudo-syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; modification de l'érosion cervicale et des sécrétions cervicales; augmentation du mucus cervical; sensibilité et sécrétion mammaires; démangeaisons liées à l'œstrogénothérapie ou survenant durant la grossesse.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Chloasma ou mélasme, pouvant persister suivant l'arrêt du traitement; pigmentation cutanée; érythème polymorphe; érythème nouveau; éruptions hémorragiques; démangeaisons; réactions allergiques et rash; chute de cheveux; hirsutisme; acné.

Troubles vasculaires : Cas isolés de: thrombophlébite; troubles thromboemboliques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables signalés dans le cadre d'un essai contrôlé, avec répartition aléatoire et à double insu portant sur estradiol dans le traitement de l'ostéoporose chez 64 femmes ménopausées. Estradiol a été administré de manière cyclique durant une période maximale de 18 mois, après quoi il était possible de poursuivre le traitement durant 6 autres mois.

Tableau 2 Effets indésirables signalés par plus de 1 patiente par groupe de dose : symptômes par groupe de traitement

	Estradiol à 0,5mg n=15 (%)	Estradiol à 1,0mg n=16 (%)	Estradiol à 2,0mg n=16 (%)	Placebo n=16 (%)
Examens				
gain de poids	3 (20%)	3 (19%)	2 (13%)	1 (6%)
Troubles de l'appareil génital et des seins				
symptômes ménopausiques ⁽¹⁾	10 (67%)	11 (69%)	11 (69%)	13 (81%)
hémorragie vaginale	2 (13%)*	7 (44%)*	9 (56%)*	1 (6%)
vaginite	1 (7%)	2 (13%)	0	0
spasmes utérins	0	0	2 (13%)	0
Troubles gastro-intestinaux				
constipation	2 (13%)	1 (6%)	0	1 (6%)
nausées	0	0	0	2 (13%)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
asthénie	0	0	2 (13%)	1 (6%)
Troubles psychiatriques				
nervosité	1 (7%)	2 (13%)	5 (31%)	2 (13%)
dépression	2 (13%)	0	3 (19%)	3 (19%)

insomnie	0	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
baisse de la libido	0	0	0	2 (13%)
Troubles rénaux et urinaires				
œdème	2 (13%)	1 (6%)	2 (13%)	1 (6%)
Troubles du système nerveux				
céphalées	0	0	1 (6%)	2 (13%)

* Résultat significatif sur le plan statistique à 5% (méthode exacte de Fisher);

⁽¹⁾ Selon le dictionnaire MedDRA: symptômes vasomoteurs ou bouffées vasomotrices et sécheresse vaginale, par exemple.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Des études in vitro et in vivo ont montré que les œstrogènes subissent une biotransformation partielle par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Les inducteurs et inhibiteurs de la CYP3A4 sont donc susceptibles d'altérer la biotransformation des médicaments contenant des œstrogènes. Les inducteurs de la CYP3A4, tels que les préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la carbamazépine et la rifampicine, peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'œstrogènes, et ainsi diminuer les effets thérapeutiques et [ou] perturber les cycles de saignements utérins. Les inhibiteurs de la CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse, risquent d'accroître les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de causer des effets indésirables.

D'autres inducteurs des enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, hydantoïnes, méprobamate ou phénylbutazone) peuvent modifier l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

Une étude in vitro a montré que l'isoenzyme 1A2 (CYP1A2) participe à la biotransformation de l'estradiol-17 β , en intervenant dans une hydroxylation. La signification clinique du rôle de la CYP1A2 est inconnue.

Les études cliniques de pharmacocinétique n'ont pas fait ressortir d'effet constant des antibiotiques (autres que la rifampicine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet de certaines habitudes de vie (p. ex., le tabagisme) sur le traitement par pms-ESTRADIOL n'a pas été déterminé.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec pms-ESTRADIOL en particulier n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les inhibiteurs de la CYP3A4, tels que le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et entraîner des effets indésirables.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis) en vente libre pourraient avoir un effet sur le métabolisme stéroïdien et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des associations œstroprogestatives.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent s'informer des autres médicaments en vente libre que prend la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels pouvant être achetés dans de nombreux magasins de produits naturels.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les résultats de certaines épreuves de la fonction endocrinienne ou hépatique peuvent être modifiés par les produits contenant des œstrogènes.

- allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X;
- diminution de l'antithrombine III (bien que, suivant l'administration d'estradiol pendant 28 jours, aucun effet sur les concentrations d'antithrombine III n'ait été observé); augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine;
- augmentation des concentrations de globuline fixant la thyroxine (TBG) (bien que la TBG n'ait pas été affectée dans le cadre des essais portant sur estradiol), entraînant une hausse des concentrations totales de thyroxine (T4) dans la circulation, mesurée par la méthode radio-immunologique ou par chromatographie sur colonne; diminution du captage du T3 par la résine traduisant une élévation des concentrations de TBG; la concentration de T4 libre n'est pas modifiée;
- le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (protéine fixant les corticostéroïdes) et la SHBG (globuline fixant la testostérone), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux respectifs des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels circulants, alors que les concentrations hormonales libres ou actives demeurent inchangées du point de vue biologique;
- réduction des taux sériques de folate;
- augmentation des taux sériques de triglycérides et de phospholipides;

- intolérance au glucose.

Les résultats de ces tests ne devraient être considérés comme fiables que si le traitement a pu être interrompu pendant 2 à 4 semaines. Le laboratoire devrait être informé du fait que la patiente reçoit une hormonothérapie substitutive au moment où on lui soumet les échantillons qu'un tel traitement pourrait affecter.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'estradiol est l'œstrogène physiologique le plus puissant et aussi le principal œstrogène sécrété chez l'humain. L'estradiol régit le développement et le maintien des organes sexuels chez la femme, les caractères sexuels secondaires et les glandes mammaires ainsi que certaines fonctions de l'utérus et des organes accessoires, particulièrement la prolifération de l'endomètre, le développement de la caduque utérine et les modifications cycliques du col et du vagin. La synthèse de l'estradiol par les ovaires est régulée par les gonadotrophines hypophysaires, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Chez la femme ménopausée, la baisse de l'activité folliculaire ovarienne entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol et une élévation des concentrations plasmatiques de FSH et de LH.

10.2 Pharmacodynamie

L'ingrédient actif des comprimés pms-ESTRADIOL est dérivé du soya et ne contient qu'un seul œstrogène, l'estradiol-17 β , dont la structure chimique est identique à celle de l'estradiol sécrété par l'ovaire humain. Les œstrogènes sont sécrétés principalement par les gonades et, en très petites quantités, par les surrénales. Par ailleurs, ils sont formés, en grande quantité, par transformation périphérique des androgènes surrénaliens et gonadiques en œstrogènes.

L'estradiol est l'œstrogène le plus puissant de tous les œstrogènes naturels connus pour ce qui est de la stimulation de la croissance des tissus reproducteurs. Il favorise la croissance utérine chez la rate sans subir de transformation chimique; les tissus sensibles aux œstrogènes, comme l'utérus et le vagin, montrent une affinité caractéristique pour l'estradiol.

La carence œstrogénique se manifeste par les bouffées vasomotrices, la transpiration, l'insomnie, la paresthésie, l'irritabilité et l'atrophie urogénitale. On a constaté qu'une hormonothérapie substitutive, à base de faibles doses d'estradiol administrées de façon cyclique, pouvait compenser la carence œstrogénique, p. ex., lors de la ménopause.

La carence œstrogénique est la principale cause de la perte de substance osseuse qui survient après la ménopause et elle contribue aux pertes associées au processus de sénescence qui mène à l'ostéoporose. Un grand nombre d'études cliniques ont démontré que l'œstrogénothérapie prévenait la perte de substance osseuse et réduisait l'incidence de fractures des vertèbres, de la hanche et de l'extrémité inférieure du radius (fracture de Colles).

Bien que le mécanisme d'action des œstrogènes sur le métabolisme osseux ne soit pas encore complètement élucidé, on sait maintenant que les œstrogènes exercent plusieurs effets soit:

l'augmentation de l'absorption du calcium dans les tubules rénaux, réduisant ainsi le calcium urinaire, la diminution de la sensibilité des os à la parathormone (PTH), l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et des concentrations de la 1,25-dihydroxyvitamine D active en circulation. Les recherches récentes ont montré que les ostéoblastes possèdent également des récepteurs d'œstrogènes.

10.3 Pharmacocinétique

Un certain nombre de stéroïdes ayant 3 fonctions oxygène ont été identifiés; il s'agit entre autres du 16-épiestriol, du 16-kétœstradiol, du 16-hydroxyestrone et du 2-méthoxyestrone, l'œstradiol étant un précurseur de ces composés.

Absorption

L'œstradiol-17 β micronisé est efficacement absorbé dans les voies digestives. Le médicament passe à travers la muqueuse digestive et se rend directement au foie par l'intermédiaire de la circulation portale avant d'accéder à la circulation générale.

Distribution

Les œstrogènes circulent sous forme conjuguée et non conjuguée dans le sang, les œstrogènes non conjugués étant libres ou liés à des protéines, surtout l'albumine ou à une globuline spécifique liant la testostérone (SHBG) qui présente une grande affinité pour l'œstradiol.

Métabolisme

Les œstrogènes sont métabolisés principalement par le foie, les métabolites étant conjugués avec l'acide glucuronique ou sulfurique, et on trouve même des métabolites doubles conjugués, comme l'estriol-3-sulfate-16 α -glucuronide. Approximativement un tiers à la moitié des œstrogènes en circulation sont sécrétés dans la bile; de cette fraction, 20 % sont réabsorbés après l'hydrolyse dans le tractus intestinal. L'endroit précis où a lieu l'hydrolyse n'est pas connu, mais elle se produit probablement dans la lumière intestinale et elle est catalysée par les enzymes sécrétées par le tractus intestinal ou présentes dans la microflore.

Élimination

Chez les humains, environ 65% de la dose sont excrétés dans l'urine, presque entièrement sous forme hydrosoluble, soit comme des β -glucuronides ou des esters sulfatés. L'estrone, l'œstradiol et l'estriol représentent environ la moitié des produits excrétés.

Populations et états pathologiques particuliers

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30°C). Garder les contenants hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Apportez les médicaments sur ordonnance inutilisés et périmés à votre pharmacien local pour une élimination appropriée.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

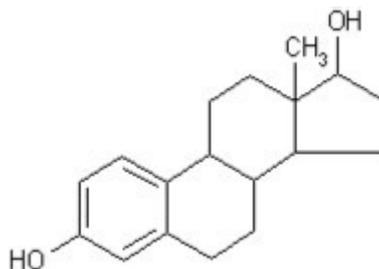
Substance pharmaceutique

Nom propre : estradiol-17 β

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₄O₂ / 272.39

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'estradiol est une substance blanche, solide, cristalline et inodore, dont le point de fusion se situe entre 173 et 179°C. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone, le dioxanne, le chloroforme et les solutions d'hydroxydes alcalins fixes et peu soluble dans les huiles végétales.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Table 3 Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le soulagement des symptômes ménopausiques et la prévention de la perte osseuse

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
139	Étude ouverte	1 mg/jour ^{1*} ou 2 mg/jour ^{2*} , par voie orale (schéma cyclique de 21 jours sur 28). Dose pouvant être augmentée jusqu'à 4 mg/jour. Durée pouvant aller jusqu'à 1 an.	369	49 ans	Femmes
7092	Étude contrôlée par placebo, menée à double insu après répartition aléatoire, avec groupes parallèles.	Placebo, 0,5, 1 ou 2 mg/jour. Durée de 18 mois avec possibilité de poursuivre le traitement durant 6 mois de plus.	64	52,8 ans (plage : 42-58)	Femmes

1. Sujets éprouvant jusqu'à 5 bouffées vasomotrices par jour.

2. Sujets éprouvant plus de 5 bouffées vasomotrices par jour.

* Dose pouvant être augmentée jusqu'à concurrence de 4 mg/jour chez les patientes dont les symptômes n'étaient pas soulagés aux doses initiales.

L'innocuité et l'efficacité d'estradiol pour le soulagement des symptômes ménopausiques ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte (n° 139) menée chez 369 femmes présentant une carence en œstrogènes endogènes associée à des symptômes ménopausiques.

L'innocuité et l'efficacité d'estradiol pour la prévention de la perte osseuse post-ménopausique précoce ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique de détermination de la dose, mené à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire et groupes parallèles (n° 7092). Soixante-quatre (64) patientes en ménopause naturelle ou consécutive à une intervention chirurgicale ont été réparties de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement: placebo (17), estradiol à 0,5 mg (15), à 1 mg (16) ou à 2 mg (16). Le traitement a été administré durant 23 jours par cycle de 28 jours au cours d'une période maximale de 18 mois, après quoi il était possible de le poursuivre pendant 6 autres mois. Les patientes de

chaque groupe recevaient un supplément de calcium élémentaire en comprimés jusqu'à concurrence d'une dose maximale de 1500 mg par jour.

14.2 Résultats de l'étude

Soulagement des symptômes ménopausiques

Tableau 4 - Résultats de l'étude 139 sur le soulagement des symptômes ménopausiques

Critères d'évaluation primaires	Valeur et importance sur le plan statistique des médicaments administrés selon une dose précise	Valeur et importance sur le plan statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Soulagement des bouffées vasomotrices	Administré à des doses variant entre 1 et 4mg/jour, estradiol a apporté un soulagement des bouffées vasomotrices chez 95,6% des sujets	Aucun placebo ni traitement de référence

Au cours de l'étude 139, 100 patientes (27,1%) ont été traitées durant une période maximale de 4 mois, et 269 (72,9%) ont poursuivi le traitement durant une période d'au moins 4 mois; de ce nombre, 48 patientes ont suivi le traitement durant plus de 1 an (13,0%). De plus, 55 patientes ont abandonné l'étude en raison de la persistance de symptômes ménopausiques (14), d'effets secondaires (7) ou de troubles hémorragiques (1), ou pour d'autres motifs n'étant pas liés au traitement (33).

En général, estradiol a procuré un soulagement des bouffées vasomotrices à 305 patientes (95,6%) (Tableau 4). Parmi les 319 patientes ayant fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité du traitement, 77,4% ont bénéficié d'un soulagement de leurs symptômes au moyen de la dose initiale de 1 ou 2mg, et 22,6% ont nécessité une modification de la dose initiale. En tout, 8,1% des patientes ont eu besoin qu'on augmente leur dose jusqu'à 3 ou 4 mg. D'autres symptômes ménopausiques, tels que la transpiration, les fourmillements et l'atrophie vaginale ont été signalés chez 54%, 22% et 17% des patientes, respectivement. À la fin de l'étude, seulement 11% de l'ensemble des patientes ont indiqué présenter l'un de ces symptômes.

Les effets secondaires le plus fréquemment signalés durant l'étude ont été les suivants: œdème (29%), sensibilité mammaire (22%), saignements utérins (7%) et gain de poids (4%). Les patientes se sont également plaintes de symptômes ménopausiques telles la dépression (36%), les céphalées (19%), l'insomnie (18%), la fatigue (13%) et une diminution de la libido (6%).

En conclusion, l'administration d'estradiol à des doses de 1 à 4 mg/jour durant 21 jours par cycle de 28 jours s'est révélée sûre et efficace pour le traitement des symptômes associés à une carence en œstrogènes endogènes.

Table 5 - Résultats de l'étude 7092 sur la prévention de la perte osseuse

Critères d'évaluation principaux	Valeur et importance sur le plan statistique des médicaments administrés selon une dose précise	Valeur et importance sur le plan statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Mesure de la densité minérale osseuse (n=45)	On n'a pas relevé de tendance significative sur le plan statistique pour ce qui est de l'augmentation de la densité osseuse annuelle moyenne pondérée aux doses de 0,5, 1 ou 2 mg (0,2%, 1,9% et 1,0 % respectivement).	Perte osseuse annuelle moyenne pondérée de 5,7% dans le groupe placebo ($p<0,01$)

Parmi les 64 patientes admises à l'étude 7092, 23 n'ont pas terminé l'étude, et 1 n'y a jamais participé. Le seul motif important d'abandon prématuré a été l'échec du traitement, dont le taux était le plus élevé au sein du groupe placebo, soit 31% (5/16). Sept (7) patientes ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. On a dû mettre fin au traitement par le médicament à l'étude chez 1 patiente parce qu'elle souffrait d'une maladie concomitante. Cette patiente a présenté un œdème, après quoi on a diagnostiqué chez elle un cancer métastatique touchant le bassin et les côtes, auquel elle a succombé. Cependant, on ne sait pas si cette maladie était liée au traitement.

L'efficacité du traitement a été évaluée chez 45 patientes par l'intermédiaire de la mesure de l'os trabéculaire réalisée au moyen d'une tomographie quantitative informatisée de la colonne vertébrale au début de l'étude et périodiquement par la suite. Toutes les doses d'estradiol ont produit une efficacité semblable après 12 mois de traitement dans la prévention de la perte osseuse. Au sein du groupe placebo, on a observé une perte osseuse annuelle moyenne pondérée importante, soit 5,7% ($p<0,01$), alors que chez les patientes traitées par estradiol (à 0,5 g, 1 mg ou 2 mg), on a constaté une tendance à la hausse (augmentation annuelle moyenne pondérée de 0,2%, 1,9% et 1,0%, respectivement) de la densité osseuse, bien que cette hausse ne soit pas significative sur le plan statistique (Tableau 5).

L'innocuité a été évaluée chez l'ensemble des patientes à partir des données suivantes: examens physiques, signes vitaux, paramètres hématologiques, fonction thyroïdienne et métabolisme du cholestérol obtenus avant et après le traitement. Afin de déceler la présence de tout facteur de risque lié aux œstrogènes, on a procédé à des mammographies et à des biopsies de l'endomètre avant et après le traitement. Les saignements vaginaux ainsi que les symptômes ménopausiques et vasomoteurs ont été évalués séparément.

Un cas d'effet indésirable grave est survenu durant cette étude. Une patiente du groupe

estradiol à 2 mg est morte après avoir souffert d'un adénocarcinome métastatique. Il est impossible d'établir un lien entre cet incident et le médicament à l'étude, car l'origine du cancer est incertaine. La majorité des effets indésirables ont touché l'appareil génito-urinaire, 79% des patientes des 4 groupes ayant présenté au moins 1 effet de ce type (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 2). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été des symptômes ménopausiques et des saignements vaginaux. Les saignements vaginaux ont été significativement plus fréquents ($p < 0,01$) au sein des groupes de traitement que chez les patientes du groupe placebo et étaient proportionnels à la dose. On a également observé une fréquence de gain de poids significativement plus élevée au sein des groupes de traitement par estradiol à 0,5mg et à 1mg. Le traitement par estradiol a permis de soulager les symptômes vasomoteurs de façon proportionnelle à la dose.

On n'a constaté aucune modification significative sur le plan clinique de la tension artérielle chez les patientes normotendues ni aucune détérioration significative de la tension artérielle chez les patientes hypertendues qui ont été admises à l'étude.

En conclusion, l'administration d'estradiol par voie orale (pms-ESTRADIOL) pour la prévention de l'ostéoporose à des doses de 0,5 à 2 mg est sûre et produit un effet de conservation du squelette axial, selon les résultats d'une tomographie quantitative informatisée de la colonne lombaire, chez des femmes ménopausées depuis peu.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes naturels ou synthétiques augmente la fréquence des cancers du sein, du col de l'utérus, du vagin et du foie.

Cancérogénicité : Le rôle des œstrogènes dans l'apparition du cancer de l'endomètre a fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Les œstrogènes peuvent déclencher le cancer chez les animaux de laboratoire, où il survient rarement de façon spontanée. Chez les femmes, une incidence accrue des cas de cancer de l'endomètre a été observée en situation d'hyperœstrogénie, par exemple en présence de tumeurs de l'ovaire productrices d'œstrogènes. L'administration prolongée d'œstrogènes a donné lieu à des altérations de tout ordre entre le stade de l'hyperplasie de l'endomètre et celui du cancer avéré de l'endomètre. Cependant, on a également observé des cas où le cancer de l'endomètre est survenu en l'absence de stimulation œstrogénique.

Génotoxicité : Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer si estradiol affecte la fertilité chez les mâles ou les femelles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **pms-ESTRADIOL**

Comprimés d'estradiol-17β

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-ESTRADIOL** et lors de chaque renouvellement de prescription. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-ESTRADIOL**.

Mises en garde et précautions importantes

- Si vous prenez pms-ESTRADIOL en association avec un progestatif (la progestérone est une autre hormone féminine), vous êtes davantage exposée au risque de problèmes graves, notamment le risque de cancer du sein, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les deux poumons et dans les veines de gros calibre.
- Si vous prenez pms-ESTRADIOL seul, vous êtes davantage exposée au risque de problèmes graves, notamment le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les veines de gros calibre.
- Les œstrogènes, y compris pms-ESTRADIOL :
 - ne doivent pas être utilisés en prévention des maladies du cœur ou des accidents vasculaires cérébraux;
 - doivent être utilisés à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible. Un suivi médical périodique est recommandé.

Pourquoi utilise-t-on pms-ESTRADIOL?

pms-ESTRADIOL est utilisé chez l'adulte pour :

- soulager les symptômes de la ménopause, notamment les bouffées vasomotrices, la sécheresse vaginale ainsi que les démangeaisons et les sensations de brûlure dans la région vaginale;
- aider à prévenir l'ostéoporose. Chez la personne atteinte d'ostéoporose, les os sont plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer. pms-ESTRADIOL est utilisé dans le but de prévenir l'ostéoporose survenant naturellement ou l'ostéoporose résultant d'une baisse des taux d'œstrogènes après une intervention chirurgicale. pms-ESTRADIOL est utilisé en association avec d'autres mesures thérapeutiques importantes comme le régime alimentaire, la prise de calcium et de vitamine D, l'abandon du tabac et un programme régulier d'exercices physiques.

Comment pms-ESTRADIOL agit-il?

pms-ESTRADIOL est une hormonothérapie substitutive. Il contient de l'estradiol-17 β . L'estradiol-17 β est similaire aux œstrogènes, hormones féminines produites par l'organisme. Durant la ménopause, la quantité d'œstrogènes produite par le corps diminue, ce qui peut provoquer les symptômes de la ménopause tels que les bouffées vasomotrices. La baisse des taux d'œstrogènes liée à la ménopause peut également causer l'ostéoporose, un amincissement des os qui les rend plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer. pms-ESTRADIOL compense la production réduite d'œstrogènes par le corps.

Quels sont les ingrédients de pms-ESTRADIOL?

Ingrédient médicinal : estradiol-17 β

Ingrédients non médicinaux : acacia, amidon de maïs, colorants (bleu FD et C n° 1 sur substrat d'aluminium et rouge D et C n° 27 sur substrat d'aluminium [comprimés à 1 mg], bleu FD et C n° 1 sur substrat d'aluminium et jaune FD et C n° 5 sur substrat d'aluminium [tartrazine] [comprimés à 2 mg]), dioxyde de silicium, lactose, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium et talc.

Sous quelles formes se présente pms-ESTRADIOL?

Comprimés dosés à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

N'utilisez pas pms-ESTRADIOL si :

- vous avez une maladie du foie;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer estrogénodépendant connu ou soupçonné, par exemple un cancer de l'utérus (endomètre);
- vous présentez un épaissement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre);
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer du sein connu ou soupçonné;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou inexplicables;
- vous pourriez être enceinte ou vous allaitez;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie causée par la formation de caillots de sang dans les artères, par exemple une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une angine de poitrine;
- vous souffrez de migraines;

- vous avez ou avez déjà eu un trouble de la coagulation sanguine, notamment des caillots de sang dans les jambes, les poumons ou les veines;
- vous avez une perte partielle ou totale de la vue due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil;
- vous êtes allergique à l'estradiol ou à l'un des ingrédients des comprimés pms-ESTRADIOL.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre pms-ESTRADIOL. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à un médicament quel qu'il soit ou à toute autre substance.
- Vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (y compris des bosses aux seins), de résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) et/ou de biopsies des seins, ou des antécédents familiaux de cancer du sein. Les œstrogènes, y compris pms-ESTRADIOL, ne doivent pas être administrés aux femmes qui sont atteintes d'un cancer du sein ou qui ont des antécédents de maladie des seins.
- Vous avez déjà présenté un saignement vaginal inhabituel ou non diagnostiqué.
- Vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose (croissance de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus).
- Vous avez des antécédents de maladie du foie ou d'ictère (jaunisse, ou coloration jaune des yeux et/ou de la peau). Votre professionnel de la santé surveillera l'état de votre foie en effectuant des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique durant le traitement.
- Vous avez des antécédents de démangeaisons associées à la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse.
- Vous avez des antécédents de migraines.
- Vous avez des antécédents d'hypertension artérielle (haute pression). L'hormonothérapie substitutive, tel pms-ESTRADIOL, peut faire augmenter la pression sanguine. Votre professionnel de la santé surveillera votre tension artérielle durant le traitement.
- Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, ou des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'accident vasculaire cérébral.
- Vous avez des antécédents de maladie rénale.
- Vous avez des antécédents d'asthme.
- Vous avez des antécédents d'épilepsie (crises convulsives).

- Vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains états ou cancers pouvant influencer sur le taux sanguin de calcium ou de phosphore).
- Vous avez reçu un diagnostic de diabète ou vous êtes à risque d'être atteint de diabète.
- Vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie du sang).
- Vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides (lipides dans le sang). Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests de sang durant et avant le traitement. Il se pourrait qu'il doive vous prescrire un traitement pour réduire votre taux sanguin de lipides avant de vous mettre sous hormonothérapie substitutive.
- Vous suivez une thyrothérapie substitutive (prise d'hormones thyroïdiennes de synthèse).
- Vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être.
- Vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).
- Vous fumez.
- Vous avez subi récemment une chirurgie ou vous prévoyez en subir une.

Autres mises en garde :

pms-ESTRADIOL peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Croissance excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus :** L'usage d'une hormonothérapie substitutive (HTS) par des œstrogènes seuls augmente le risque d'épaississement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et de cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre). Si vous avez encore votre utérus, votre professionnel de la santé vous prescrira un progestatif (autre médicament hormonal) à prendre pendant un certain nombre de jours chaque mois afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance anormale de la muqueuse de l'utérus). Cela réduira le risque de présenter ces effets secondaires. Vous devez discuter avec votre professionnel de la santé du traitement progestatif ainsi que des facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également signaler à votre professionnel de la santé tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.
 - Si vous avez subi une ablation chirurgicale de l'utérus (hystérectomie), vous n'êtes pas exposée au risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Les femmes hystérectomisées n'ont pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.
- **Cancer de l'ovaire :** L'usage d'une hormonothérapie substitutive (HTS) pendant 5 ans ou plus peut augmenter le risque de cancer de l'ovaire. L'usage d'une HTS par des œstrogènes seuls ou par des œstrogènes en combinaison avec un progestatif est associé à un risque de cancer de l'ovaire.

- **Coagulation anormale** : La prise d'œstrogènes peut augmenter le risque de formation de caillots de sang. Vous devez discuter des facteurs de risque de formation des caillots de sang avec votre professionnel de la santé, car les caillots de sang peuvent entraîner la mort ou une invalidité grave. Consultez votre professionnel de la santé si :
 - vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de caillot de sang;
 - vous fumez;
 - vous avez un surplus de poids important;
 - vous souffrez de lupus.

Le risque de formation de caillots de sang peut aussi être temporairement accru :

- chez ceux qui demeurent inactifs durant une longue période;
 - après une chirurgie majeure.
- **Démence** : Votre risque d'être atteinte de démence (perte de mémoire) est accru si vous êtes une femme de 65 ans ou plus qui prend des œstrogènes en association avec un progestatif.
 - **Maladie de la vésicule biliaire** : Votre risque d'être atteinte d'une maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale est accru si vous prenez des œstrogènes.

Bilans et examens de santé : Vous rendrez visite régulièrement à votre professionnel de la santé avant et durant votre traitement. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé :

- Vous fera passer un examen physique avant de commencer votre traitement. Cet examen peut comprendre une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un test Pap et un examen de la cavité pelvienne. Vous devez passer une mammographie avant d'entreprendre le traitement puis à intervalles réguliers, suivant la recommandation de votre professionnel de la santé. Il ou elle pourrait vous recommander de passer certaines analyses sanguines.
- Vous soumettra régulièrement à des examens de suivi, au moins une fois l'an, pour dépister d'éventuels effets secondaires associés à l'emploi de pms-ESTRADIOL. Votre première visite de suivi devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement.
- Vous conseillera d'effectuer régulièrement un auto-examen de vos seins. Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous ne connaissez pas la technique d'auto-examen des seins.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec pms-ESTRADIOL :

- Certains médicaments utilisés dans le but :

- de prévenir la formation de caillots de sang;
 - de maîtriser le diabète;
 - de maîtriser l'hypertension artérielle;
 - de prévenir l'inflammation (médicaments contenant de la phénylbutazone);
 - de maîtriser l'épilepsie (p. ex., phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine);
 - de calmer l'anxiété (p. ex., méprobamate);
 - de traiter une infection fongique (p. ex., kétoconazole, itraconazole);
 - de traiter une infection virale telle l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir);
 - de traiter une infection bactérienne, tels les antibiotiques qui contiennent de la rifampicine (aussi appelée *rifampine*).
- Le jus de pamplemousse
 - Certains produits à base de plantes médicinales (p. ex., le millepertuis) qu'on peut acheter sans ordonnance d'un professionnel de la santé.

Si votre professionnel de la santé vous fait passer des analyses sanguines, dites-lui que vous prenez pms-ESTRADIOL, car ce médicament peut influencer les résultats de certaines analyses.

Comment prendre pms-ESTRADIOL :

- Votre professionnel de la santé vous prescrira pms-ESTRADIOL à la plus faible dose nécessaire pour votre traitement.
- Prenez pms-ESTRADIOL exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Prenez un (1) comprimé pms-ESTRADIOL à la même heure chaque jour.
- Les œstrogènes sont habituellement administrés durant les 21 à 25 premiers jours de chaque mois. Si vous :
 - avez subi l'ablation de l'utérus (hystérectomie) : prenez pms-ESTRADIOL tous les jours de chaque mois;
 - avez encore votre utérus : prenez pms-ESTRADIOL certains jours de chaque mois, selon les directives de votre professionnel de la santé. Vous devrez également prendre un progestatif quelques jours par mois afin de prévenir la croissance anormale de la paroi interne de l'utérus.

Dose habituelle :

- **Traitement des symptômes de la ménopause :** Au début du traitement, prenez

1 comprimé à 1 mg chaque jour. Vous et votre professionnel de la santé devriez discuter à des intervalles de 3 à 6 mois de la possibilité de réduire votre dose ou de mettre fin à votre traitement.

- **Prévention de l'ostéoporose** : Au début du traitement, prenez 1 comprimé à 0,5 mg chaque jour, en commençant le plus tôt possible après le déclenchement de la ménopause. Votre professionnel de la santé pourra adapter la dose en fonction de vos besoins.

Surdosage :

Chez la femme, le surdosage de pms-ESTRADIOL peut provoquer des nausées, des malaises aux seins, de la rétention d'eau, des ballonnements et des saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-ESTRADIOL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée, attendez plutôt qu'il soit l'heure de prendre votre dose suivante, puis recommencez à prendre votre médicament comme à l'habitude. Reprenez ensuite votre horaire habituel. Il ne faut pas administrer 2 doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-ESTRADIOL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-ESTRADIOL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Ces effets secondaires disparaissent durant le traitement au fur et à mesure que votre corps s'habitue au médicament. Cependant, vous devez consulter votre professionnel de la santé si ces effets persistent ou deviennent incommodants :

- Acné
- Réaction allergique et éruption cutanée
- Ballonnements
- Douleur ou enflure des seins
- Variation de la tension artérielle
- Variation des taux de cholestérol et/ou de triglycérides
- Variation du désir sexuel

- Variation du poids ou de l'appétit
- Constipation
- Apparition de taches foncées sur le visage
- Étourdissements (légers)
- Perte ou croissance anormale des cheveux
- Maux de tête (légers)
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Irritation causée par le port de lentilles cornéennes
- Nervosité et/ou irritabilité
- Crampes d'estomac
- Fatigue ou manque d'énergie
- Saignements vaginaux ou petites pertes de sang
- Démangeaisons, pertes ou douleurs vaginales

De nombreuses femmes qui prennent des œstrogènes avec un progestatif ont des saignements vaginaux mensuels comparables aux règles. Cet effet secondaire persiste tant que la femme suit le traitement. Cependant, les femmes qui ont subi l'ablation de l'utérus (hystérectomie) ne devraient pas avoir de saignements vaginaux mensuels.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		✓	
PEU FRÉQUENT			
Anomalies des seins (y compris cancer du sein) : bosses aux seins, écoulement ou changements du mamelon			✓
Crise cardiaque : Douleur constrictive (serrement) ou sensation de lourdeur dans la poitrine			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras) : douleur ou enflure de la jambe ou du pied			✓
Douleur à l'aîne		✓	
Dépression : tristesse persistante			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur vive dans la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain			✓
Caillot de sang dans l'œil : perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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			v
Perte soudaine de coordination			v
Hyperplasie/cancer de l'endomètre (croissance anormale ou cancer de la paroi interne de l'utérus) : saignements vaginaux non reliés aux menstruations ou survenant après la ménopause, saignement menstruel plus abondant ou durant plus longtemps qu'en temps normal; écoulement anormal, teinté de sang, du vagin; douleur dans la région pelvienne		v	
Jaunisse (ictère) : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps			v

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver le flacon à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder les contenants hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-ESTRADIOL :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez les obtenir sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant Pharmascience Inc. au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 15 décembre 2023