MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr SPC-Estradiol 10

Comprimés vaginaux de 10 mcg d'estradiol (sous forme d'estradiol semihydraté)

Norme du fabricant

Comprimés vaginaux fournis dans un applicateur

Œstrogène

Sun Pharma Canada Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation initiale :
11 août 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 304923

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la dernière approbation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie……..……2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .. 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques..... 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 6

7.1 Populations particulières.....11

7.1.1 Femmes enceintes.....11

7.1.2 Allaitement 11

7.1.3 Enfants 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....12

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 13

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....13

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 14

9.4 Interactions médicament-médicament 14

9.5 Interactions médicament-aliment 14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 14
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 15
10.1 Mode d'action..... 15
10.2 Pharmacodynamie 15
10.3 Pharmacocinétique 16
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 18
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 18
14 ÉTUDES CLINIQUES 18
14.1 Études cliniques par indication..... 18
Traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes..... 18
14.2 Études de biodisponibilité comparatives……..22
15 MICROBIOLOGIE 23
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... 23
17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE..... 23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPC-Estradiol 10 (comprimé vaginal d'estradiol) est indiqué pour :

- Le traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : SPC-Estradiol 10 n'est pas indiqué pour les enfants.

2 CONTRE-INDICATIONS

SPC-Estradiol 10 est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la formulation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie.
- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie de l'endomètre
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein
- Saignement vaginal anormal inexpliqué
- Grossesse confirmée ou soupçonnée
- Thromboembolie veineuse confirmée, active ou antérieure (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou thrombophlébite active ou antérieure
- Dysfonction ou maladie hépatique, tant que le bilan hépatique ne s'est pas normalisé
- Thromboembolie artérielle active ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie)
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique
- Allaitement
- Porphyrie

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'*œstrogènes combinés à un progestatif* (n = 16 608) et d'*œstrogènes seuls* (n = 10 739) administrés par voie orale à des femmes ménopausées de 50 à 79 ans.

Les résultats du volet de l'essai WHI portant sur les *œstrogènes seuls* (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 œstrogènes conjugués équins (OCE) seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo.

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.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pendant **la plus courte période possible**, en regard de l'indication approuvée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il faut utiliser la dose efficace la plus faible pendant la plus courte période possible pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes postménopausiques.

SPC-Estradiol 10 convient aux femmes avec ou sans utérus intact.

Durant le traitement, surtout au cours des deux premières semaines, on peut observer une absorption minime. Toutefois, étant donné que les taux plasmatiques moyens d'estradiol après les deux premières semaines ne dépassent habituellement pas les taux postménopausiques, l'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement peut débuter le jour qui convient.

Dose initiale :	1 comprimé vaginal par jour pendant deux semaines
Dose d'entretien :	1 comprimé vaginal deux fois par semaine, les doses étant espacées de trois ou quatre jours

4.4 Administration

Il y a risque de blessure accidentelle pendant l'administration de SPC-Estradiol 10 si l'applicateur est introduit trop haut dans le vagin. **On doit apprendre aux femmes à s'administrer SPC-Estradiol 10 correctement.** Aucun cas de blessure attribuable à l'applicateur n'a été signalé lors des essais cliniques du comprimé vaginal d'estradiol.

SPC-Estradiol 10 est introduit doucement dans le vagin, le plus loin possible sans forcer, à l'aide de l'applicateur fourni. Un mode d'emploi détaillé se trouve dans la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.

4.5 Dose oubliée

Une patiente qui oublie une dose doit se l'administrer dès que possible. Si le moment de la prochaine dose prévue est proche, la patiente doit sauter la dose oubliée et poursuivre son traitement selon son calendrier normal. La patiente ne doit pas s'administrer deux doses simultanément.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdose n'a été rapporté.

De nombreux rapports d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses de produits œstrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. En général, des doses excessives d'œstrogène peuvent provoquer la nausée, des vomissements, des crampes abdominales, des céphalées, des étourdissements, des malaises généraux, des malaises mammaires, un ballonnement ou des saignements vaginaux.

La dose d'estradiol de SPC-Estradiol 10 est très faible comparativement à celle d'œstrogènes oraux.

Le traitement d'une surdose doit être symptomatique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Vaginale	Comprimé vaginal fourni dans un applicateur / 10 mcg d'estradiol	Hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, fécule de maïs et polyéthylèneglycol 6000

SPC-Estradiol 10 (comprimé vaginal d'estradiol) est un petit comprimé blanc, pelliculé, contenant 10,3 mcg d'estradiol semihydraté équivalant à 10 mcg d'estradiol.

Chaque comprimé blanc de 6 mm de diamètre est fourni dans un applicateur en polypropylène/polyéthylène haute densité à usage unique. Chaque applicateur contenant un comprimé est conditionné individuellement dans un emballage-coque laminé de trois (3) applicateurs.

SPC-Estradiol 10 se présente en boîtes de 18 applicateurs préchargés (6 emballages-coques de 3 applicateurs) et en boîte de 24 applicateurs préchargés (8 emballages-coques de 3 applicateurs).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SPC-Estradiol 10 est un traitement vaginal administré localement contenant 10 µg d'estradiol; les maladies mentionnées dans l'encadré ci-dessus sont donc moins susceptibles de se produire avec SPC-Estradiol 10 qu'avec les œstrogènes utilisés pour un traitement systémique. Toutefois, comme SPC-Estradiol 10 est un traitement hormonal substitutif, ces risques doivent être pris en considération.

Généralités

Il faut réévaluer au moins une fois par année les risques et les bienfaits du traitement par SPC-Estradiol 10 et le poursuivre uniquement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques.

SPC-Estradiol 10 est un produit d'œstrogénothérapie vaginale topique à faible dose (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). Il faut tenir compte des mises en garde et précautions suivantes associées à une œstrogénothérapie orale en l'absence de données comparables avec d'autres formes posologiques d'œstrogènes.

États pathologiques nécessitant une surveillance :
Le profil pharmacocinétique de SPC-Estradiol 10 indique un très faible degré d'absorption d'estradiol pendant le traitement (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). Par conséquent, la réapparition ou l'aggravation des états pathologiques ci-dessous est moins vraisemblable que lors d'une œstrogénothérapie systémique :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- antécédents ou facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-dessous)
- hypertension
- troubles hépatiques (p. ex. adénome du foie)
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- cholélithiase
- migraine ou céphalée grave
- lupus érythémateux disséminé
- antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous)
- épilepsie
- asthme
- otospongiose
- facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, notamment de prédisposition génétique au cancer du sein en raison de sa survenue chez un parent de premier degré

Il faut cesser le traitement si l'on détecte n'importe laquelle des situations suivantes :

- jaunisse ou détérioration de la fonction hépatique
- élévation marquée de la tension artérielle
- nouvelle céphalée de type migraineuse
- grossesse

Étant donné que SPC-Estradiol 10 est une préparation d'estradiol à faible dose et à action locale, la survenue des états susmentionnés est moins probable que lors d'une œstrogénothérapie systémique.

Cancérogenèse et mutagenèse
Cancer du sein :
Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription d'un œstrogène quelconque aux femmes ayant de forts antécédents familiaux de cancer du sein (parent immédiat) ou aux femmes présentant des nodules mammaires, une maladie fibrokystique, une anomalie à la mammographie ou une hyperplasie atypique lors d'une biopsie du sein.

Dans le volet de l'essai WHI évaluant les *œstrogènes seuls* administrés par voie orale, 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 des œstrogènes conjugués équins et celles traitées par placebo.

Il est déconseillé d'administrer des œstrogènes aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cette maladie (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Il faut également évaluer les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, dont la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles et l'âge avancé à la première grossesse à terme ou à la ménopause.

On recommande aux femmes de subir une mammographie avant d'amorcer un traitement

hormonal substitutif (THS) et à intervalles réguliers en cours de traitement, selon le bon jugement du médecin traitant et en fonction des risques perçus chez chaque patiente.

On sait qu'en général, l'association œstroprogestative augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique du cancer du sein.

Il faut envisager l'ensemble des bienfaits et risques possibles d'un traitement hormonal substitutif et en discuter avec les patientes.

Lors de cette consultation, il faut demander aux patientes de procéder régulièrement à un auto-examen des seins.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre :
Les femmes ayant un utérus intact qui ont des saignements anormaux de cause inconnue ou qui ont déjà été traitées avec des œstrogènes non compensés doivent être examinées avec une attention particulière avant le début du traitement par SPC-Estradiol 10 afin d'écarter la possibilité d'hyperstimulation ou de cancer de l'endomètre.

Il est important d'assurer une surveillance clinique étroite des femmes prenant des œstrogènes. Des mesures adéquates de diagnostic, notamment des prélèvements de l'endomètre lorsque cela est indiqué, doivent être prises pour écarter la possibilité de cancer dans tous les cas de saignements vaginaux anormaux, persistants ou récurrents, inexpliqués.

SPC-Estradiol 10 n'ayant pas été associé à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer de l'utérus, **les progestatifs ne sont habituellement pas nécessaires chez les femmes ayant un utérus intact qui utilisent SPC-Estradiol 10 seul.**

Cancer de l'ovaire :
Dans le cadre d'études épidémiologiques récentes, un traitement hormonal substitutif (œstrogènes seuls ou combinés à un progestatif), surtout depuis cinq ans ou plus, était associé à un risque accru du cancer de l'ovaire.

Cardiovasculaire
Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et de l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) indiquent que la prise combinée continue d'œstrogènes conjugués oraux et d'acétate de médroxyprogestérone est associée à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées. Les résultats de l'essai WHI ont révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) associé à la prise orale *d'œstrogènes seuls* et *d'œstrogènes combinés à un progestatif* chez les femmes ménopausées.

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 traitement.

Endocrinien/métabolisme
Métabolisme du glucose et des lipides :
Même si le traitement substitutif vaginal à faibles doses d'estradiol n'a pas causé d'effets observables sur la tolérance au glucose, la rétention aqueuse, l'élévation de la tension artérielle ou d'autres fonctions hépatiques ou endocriniennes, la prudence pourrait être de mise chez les femmes présentant des facteurs de risque ou des signes indiquant un effet sur ces paramètres.

Des cas d'hyperlipidémie ont été signalés chez des femmes prenant d'autres types d'œstrogénothérapie substitutive, mais non chez celles traitées par SPC-Estradiol 10.

Thyroïde
Les œstrogènes accroissent les taux de globuline transporteuse de la thyroxine (TBG, de l'anglais *thyroid binding globulin*), entraînant une élévation de l'hormone thyroïdienne totale circulant dans le sang (mesurée par l'iode protidique [PBI]) et des taux de T4 (mesurés par dosage radio-immunologique ou sur colonne) ou de T3 (mesurés par dosage radio-immunologique). La quantité de T3 récupérée à l'aide de la résine (test de transfert de la T3) est réduite, signalant l'élévation de la TBG. Les concentrations de T4 libre et de T3 libre demeurent inchangées. Il se peut que les taux sériques d'autres protéines de liaison soient élevés, notamment ceux de la transcortine (CBG, de l'anglais *corticoid binding globulin*) et de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), donnant lieu à des taux accrus de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels dans la circulation, respectivement. Les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives demeurent inchangées. La concentration d'autres protéines plasmatiques pourrait augmenter (angiotensinogène ou substrat de rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine). Il est probable que l'absorption systémique minime d'estradiol résultant d'une administration par voie vaginale (voir la section 10.3 Pharmacocinétique) produira des effets moins marqués sur les protéines de liaison plasmatiques qu'une hormonothérapie systémique.

Saignements vaginaux
Un saignement vaginal anormal par sa durée, son irrégularité ou son abondance qui se manifeste au cours du traitement doit faire l'objet de mesures diagnostiques appropriées pour écarter la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et le traitement devrait être réévalué.

Il faut conseiller aux femmes d'aviser leur médecin en cas d'irritation, de douleur, de pertes ou de saignement inhabituel ou imprévu en cours de traitement.

Il faut envisager l'arrêt du traitement pour les femmes présentant des signes d'ulcération ou d'inflammation grave attribuables à une vaginite atrophique réfractaire et procéder aux investigations appropriées.

Traumatisme lié à l'applicateur
Des traumatismes provoqués par l'applicateur SPC-Estradiol 10 peuvent se produire, surtout chez des patientes présentant une atrophie vaginale grave. Après une chirurgie gynécologique, tout applicateur vaginal doit être utilisé avec prudence et seulement lorsque c'est clairement indiqué.

Léiomyome utérin
La taille d'un léiomyome utérin peut s'accroître lorsqu'on utilise des œstrogènes. La croissance, la douleur ou la sensibilité d'un léiomyome utérin nécessitent l'abandon du médicament et une investigation appropriée.

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

Infection vaginale
En général, les infections vaginales sont plus fréquentes après la ménopause en raison de l'absence de bactéries normalement présentes chez la femme fertile, notamment de lactobacilles, et de la hausse du pH qui en résulte. Les infections vaginales doivent être traitées

par un antimicrobien approprié *avant* la mise en route du traitement par SPC-Estradiol 10. Si une infection vaginale apparaît pendant le traitement d'entretien par SPC-Estradiol 10, il convient d'amorcer un traitement approprié et de ne reprendre SPC-Estradiol 10 qu'une fois le traitement terminé.

Hématologique
Thromboembolie veineuse :
Selon les données épidémiologiques disponibles, le recours à un œstrogène oral, avec ou sans progestatif, chez les femmes ménopausées est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Les avantages et les risques du traitement hormonal substitutif doivent être évalués avec soin quand on prescrit SPC-Estradiol 10 à une femme présentant un facteur de risque de troubles thrombotiques. Le médecin doit rechercher les manifestations les plus précoces de ces troubles. Si de telles manifestations sont observées ou soupçonnées, il faut cesser immédiatement l'œstrogénothérapie. Les femmes qui ont des antécédents familiaux de troubles thromboemboliques et celles qui ont déjà eu une telle maladie pendant une grossesse ou une œstrogénothérapie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Les facteurs de risque généralement reconnus d'une thromboembolie veineuse englobent les antécédents personnels et familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un parent immédiat à un âge relativement jeune peut être l'indice d'une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Une immobilisation prolongée, ou une chirurgie ou un traumatisme majeurs peuvent accentuer temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Chez les femmes sous THS, il faut envisager des mesures prophylactiques afin de prévenir une thromboembolie veineuse à la suite d'une chirurgie. En outre, il faut surveiller de près les patientes ayant des varices. Le médecin doit faire preuve de vigilance relativement aux manifestations les plus précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Il faut cesser le traitement hormonal dès qu'on constate ou soupçonne la présence de ces troubles, compte tenu des risques encourus d'invalidité de longue durée ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, il faut interrompre la prise d'œstrogènes au moins quatre semaines avant une chirurgie majeure, qui peut être associée à un risque accru de thromboembolie, ou au cours de périodes prolongées d'immobilité.

Hépatique/biliaire/pancréatique
Cholécystopathies :
Un risque de deux à quatre fois plus élevé de cholécystopathies nécessitant une chirurgie a été observé chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes.

Surveillance et tests de laboratoire
Avant d'administrer SPC-Estradiol 10, un examen physique complet de la patiente, y compris la détermination de sa tension artérielle, s'impose. Un examen approprié des seins et des organes pelviens ainsi qu'un test de Papanicolaou doivent être réalisés. On ne doit procéder à une biopsie de l'endomètre que lorsque les circonstances l'indiquent. Les examens de base doivent comprendre une mammographie, une évaluation de la glycémie, du calcium sérique, des triglycérides et du cholestérol ainsi que des tests de la fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement pour

évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, on doit procéder à un examen au moins une fois par année. Le médecin doit prévoir les investigations appropriées à intervalles réguliers.

Il faut souligner à la patiente l'importance d'un auto-examen régulier des seins.

Il faut aviser les femmes traitées par SPC-Estradiol 10 de subir leurs examens médicaux réguliers afin d'évaluer le besoin de poursuivre la thérapie.

Neurologique
Insuffisance cérébrovasculaire :
Les patientes qui éprouvent des troubles de la vision, une migraine avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser de prendre ce médicament.

Il faut réévaluer la pertinence du traitement chez les patientes ayant des antécédents de migraine avec aura ou dont les migraines réapparaissent ou s'aggravent.

Démence
Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'œstrogènes oraux combinés à un progestatif chez les femmes de 65 ans ou plus peut accroître le risque de démence probable.

Épilepsie
Un THS peut exacerber l'épilepsie.

Rénal
Rétention aqueuse :
Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse. La prudence est donc particulièrement de mise en présence d'une dysfonction cardiaque ou rénale, d'épilepsie ou d'asthme. Si l'on diagnostique ou soupçonne une aggravation de l'une des maladies sous-jacentes susmentionnées en cours de traitement, il faut en réévaluer les avantages et les risques, au cas par cas.

Hypercalcémie
L'administration d'œstrogènes peut conduire à une hypercalcémie grave chez des patientes présentant certains types de cancer et des métastases osseuses. Si cela se produit, le médicament ne doit plus être administré et des mesures appropriées doivent être prises pour réduire la calcémie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les œstrogènes sont déconseillés pendant la grossesse. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant de prescrire SPC-Estradiol 10. Il faut cesser immédiatement le traitement par SPC-Estradiol 10 lorsqu'une patiente devient enceinte.

7.1.2 Allaitement

Les œstrogènes sont déconseillés pendant la période d'allaitement. On ne doit pas prescrire SPC-Estradiol 10 à des mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : SPC-Estradiol 10 n'est pas indiqué pour les enfants.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS relativement à la survenue possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont été constatés avec les associations œstroprogestatives en général :

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins
Métrorragie; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons/pertes vaginales; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; changements de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales; œdème et sensibilité mammaires.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Études contrôlées par placebo
Dans une étude comparative avec placebo menée aux États-Unis et au Canada, 308 patientes ont reçu, après répartition aléatoire, un placebo (N = 103), ou des comprimés vaginaux d'estradiol de 10 µg (N = 205). Les patientes se sont administrées par voie vaginale un comprimé par jour pendant deux semaines, puis un comprimé deux fois par semaine pendant les 50 semaines restantes. Les symptômes vaginaux ont été évalués chez toutes les patientes. Dans l'ensemble, le comprimé vaginal d'estradiol a été généralement bien toléré; 41 patientes (20 %) ont arrêté le traitement dans le groupe du comprimé vaginal d'estradiol et 34 (33 %) dans le groupe du placebo. Le Tableau 1 présente les effets indésirables signalés à une incidence de ≥ 1 % dans le groupe du comprimé vaginal d'estradiol et à une fréquence plus élevée que dans le groupe du placebo au cours de cet essai comparative multicentrique avec placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement à une fréquence ≥ 1 %, ayant un lien possible ou probable avec le comprimé vaginal d'estradiol

	Comprimé vaginal d'estradiol (n = 205)		**Placebo (n = 103)**	
	n (%)	**e (%)**	**n (%)**	**e (%)**
Troubles cardiaques				
Extrasystoles ventriculaires	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Douleurs abdominales	5 (2,4)	5 (3,8)	1 (1,0)	3 (5,5)
Douleurs abdominales basses	2 (1,0)	5 (3,8)	1 (1,0)	2 (3,6)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Réponse thérapeutique inattendue	1 (0,5)	4 (3,1)	-*	-*

Infections et infestations				
Cystite	1 (0,5)	2 (1,5)	-*	-*
Infection des voies urinaires	3 (1,5)	3 (2,3)	-*	-*
Candidose vaginale	3 (1,5)	3 (2,3)	-*	-*
Infection vaginale	2 (1,0)	3 (2,3)	-*	-*
Mycose vulvovaginale	7 (3,4)	7 (5,4)	1 (1,0)	1 (1,8)
	Estradiol (n = 205)		**Placebo (n = 103)**	
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs				
Dorsalgie	2 (1,0)	2 (1,5)	1 (1,0)	1 (1,8)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	4 (2,0)	4 (3,1)	4 (3,9)	4 (7,3)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Troubles rénaux et urinaires				
Spasme de la vessie	1 (0,5)	2 (1,5)	-*	-*
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Spasme utérin	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Sensation de brûlure vaginale	3 (1,5)	3 (2,3)	1 (1,0)	1 (1,8)
Odeur vaginale	4 (2,0)	4 (3,1)	-*	-*
Malaise vulvovaginal	4 (2,0)	4 (3,1)	2 (1,9)	2 (3,6)
Écoulement génital	5 (2,4)	6 (4,6)	-*	-*
Hémorragie vaginale	8 (3,9)	8 (6,2)	2 (1,9)	2 (3,6)
Pertes vaginales	10 (4,9)	12 (9,2)	8 (7,8)	10 (18,2)
Prurit vulvovaginal	12 (5,9)	12 (9,2)	2 (1,9)	2 (3,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption	2 (1,0)	3 (2,3)	-*	-*

* Aucun épisode signalé
n = nombre de patientes ayant l'effet indésirable
e = nombre d'épisodes

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles gastro-intestinaux : ballonnement abdominal; nausée.
Troubles hépatiques et biliaires : cholécystite aiguë; cholélithiase
Infections et infestations : vulvite
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention : hémorragie après l'administration
Examens : élévation de la tension artérielle; présence de sang dans l'urine; augmentation des enzymes hépatiques; mammographie anormale; frottis vaginal anormal
Troubles musculosquelettiques : spasmes musculaires; douleur aux extrémités
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes) : adénocarcinome de l'endomètre
Troubles du système nerveux : étourdissements
Troubles psychiatriques : dépression
Troubles rénaux et urinaires : dysurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : vulvo-vaginite atrophique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption sudorale; prurit
Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices
Troubles de la vue : blépharite
Prise de poids

8.5 Effets indésirables observés après mise en marché

En plus des effets indésirables du médicament mentionnés ci-dessus, ceux présentés ci-dessous ont été signalés spontanément chez les patientes traitées par le comprimé vaginal d'estradiol et sont considérés comme étant possiblement liés au traitement. Étant donné que les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille exacte, leur fréquence ne peut pas être interprétée :

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisées (p. ex., réaction/choc anaphylactique)
Troubles métaboliques et nutritionnels : rétention aqueuse
Troubles psychiatriques : insomnie
Troubles du système nerveux : migraine aggravée
Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire
Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction au point d'application[1], médicament inefficace, blessure associée au dispositif[2]

1 Réactions allergiques locales, y compris érythème vulvovaginal, érythème génital, éruption vulvovaginale, éruption génitale

2 Traumatisme local mineur causé par l'applicateur intravaginal

Si des symptômes indésirables persistent, réévaluer la pertinence du THS.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que l'œstrogénothérapie par SPC-Estradiol 10 s'administre dans le vagin et que le degré d'absorption d'estradiol est faible, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes est peu probable.

Cependant, une augmentation du métabolisme des œstrogènes peut se produire lors de l'utilisation concomitante de substances reconnues pour leur induction du système enzymatique métabolisant les médicaments, notamment des enzymes du cytochrome P450. Les substances en question comprennent les anticonvulsivants (p. ex., le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex., la rifampicine, la rifabutine, la névirapine et l'éfavirenz).

Bien qu'ils soient reconnus comme étant de puissants inhibiteurs, le ritonavir et le nelfinavir manifestent au contraire des propriétés inductrices lors de la coadministration avec des hormones stéroïdes.

Les préparations à base d'herbes médicinales qui contiennent du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction entre le comprimé vaginal d'estradiol et d'autres médicaments n'a été signalée.

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS relativement à la survenue possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre le comprimé vaginal d'estradiol et des aliments n'a été signalée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre le comprimé vaginal d'estradiol et des herbes médicinales n'a été signalée.

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions entre le comprimé vaginal d'estradiol et les examens de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Le pathologiste doit être informé que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS) lorsqu'on lui soumet des spécimens pertinents.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le comprimé vaginal d'estradiol est un comprimé hydrophile à matrice dérivée de cellulose qui, sous l'effet de l'humidité, s'hydrate et libère l'estradiol (Figure 1). L'estradiol du comprimé vaginal d'estradiol étant chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain, on le classe parmi les œstrogènes humains. L'estradiol est l'œstrogène principal et l'hormone ovarienne la plus active.

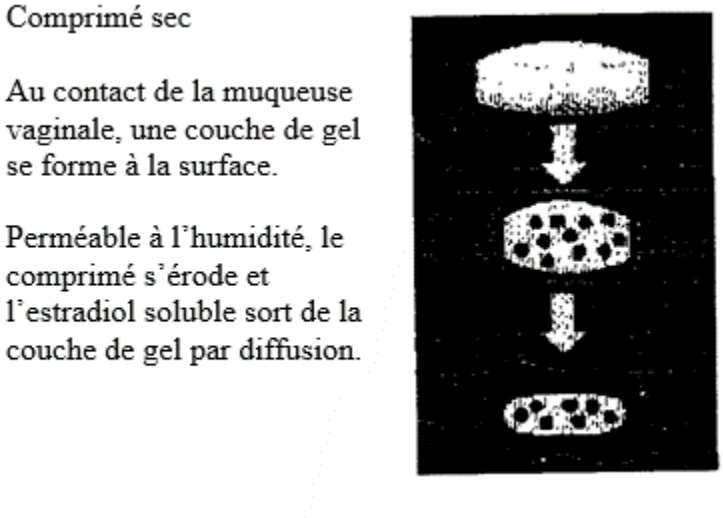


Figure 1. Diffusion de l'estradiol à partir d'un comprimé vaginal sec

10.2 Pharmacodynamie

Les œstrogènes *in vivo* se diffusent dans les membranes cellulaires, se distribuent dans la cellule, se lient aux récepteurs d'œstrogènes et les activent, ce qui provoque leurs effets biologiques. On a décelé la présence de récepteurs d'œstrogènes dans les tissus des voies reproductrices, des seins, de la glande pituitaire, de l'hypothalamus, du foie et des os des femmes. Les œstrogènes régulent la croissance, la différenciation et la fonction de nombreux tissus à l'intérieur et à l'extérieur du système reproducteur. Les œstrogènes interviennent de façon complexe avec d'autres hormones, surtout la progestérone, et entraînent la prolifération de l'endomètre lors de la phase ovulatoire du cycle menstruel.

L'estradiol endogène provoque et maintient les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires des femmes. L'estradiol semble exercer la plupart de ses activités en se liant à des récepteurs d'œstrogènes spécifiques dans les cellules cibles du tissu. Le complexe stéroïde-récepteur est lié à l'ADN de la cellule et déclenche la synthèse de protéines spécifiques.

À la ménopause, la carence hormonale entraîne des changements atrophiques dans les tissus génito-urinaires épithéliaux et sous-épithéliaux. Le débit sanguin vaginal diminue, ce qui réduit la lubrification lors de l'excitation sexuelle et rend le tissu plus vulnérable aux traumatismes. L'épithélium du vagin s'amincit, la production de cellules et de glycogène chute, ce qui diminue la colonie de lactobacilles et, par conséquent, la production d'acide lactique. L'acidité habituelle du vagin, un mécanisme de défense puissant, disparaît. Les symptômes associés aux changements atrophiques sont la sécheresse vaginale, les sensations génitales de démangeaison et de brûlure ainsi que la dyspareunie. L'œstrogénothérapie locale vise à assurer la présence d'œstrogènes en quantité suffisante pour contrecarrer les changements atrophiques des tissus environnants et soulager les symptômes qui y sont associés.

La maturation de l'épithélium vaginal est fonction des œstrogènes. Les œstrogènes accroissent le nombre des cellules superficielles et intermédiaires par rapport aux cellules basales.

Les œstrogènes maintiennent le pH du vagin à environ 4,5, ce qui intensifie la flore bactérienne normale, surtout les *bacilles de Döderlein.*

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :
La peau, les membranes muqueuses et le tractus gastro-intestinal absorbent bien les œstrogènes. L'administration d'œstrogènes par voie vaginale évite le métabolisme de premier passage. Après l'administration du comprimé vaginal d'estradiol, l'estradiol est absorbé par l'épithélium vaginal.

Dans une étude ouverte, unicentrique, à doses multiples, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, réunissant 58 patientes, la concentration moyenne (C_{moy}) d'estradiol (E2) au jour 83 était de 4,64 pg/ml après 12 semaines de traitement avec estradiol (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques tirés des concentrations plasmatiques d'estradiol (E2)

Comprimé vaginal d'estradiol E2 (N = 29)					
	Jour -1	**Jour 1**	**Jour 14**	**Jour 82**	**Jour 83**
$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/ml)[1]	75,65	225,35	157,47	44,95	111,41
C_{moy} (pg/ml)[1]	3,15	9,39	6,56	1,87	4,64

ASC = aire sous la courbe
C_{moy} = concentration plasmatique moyenne
1. moyenne géométrique

Distribution :
Nous savons que les œstrogènes libres circulants modulent la réponse pharmacologique. Des œstrogènes liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et à l'albumine circulent dans le sang.

Métabolisme :
Les œstrogènes exogènes et endogènes sont principalement métabolisés dans le foie en estrone et en estradiol, lesquels sont également présents dans la circulation systémique.

L’administration intravaginale du comprimé vaginal d’estradiol évite le métabolisme de premier passage survenant avec les œstrogènes oraux.

Élimination :
Les métabolites des œstrogènes sont essentiellement excrétés dans l’urine sous forme de glucuronides et de sulfates.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISES AU REBUT

Conserver au sec, à une température ambiante entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière. Conserver dans son emballage d’origine. Ne pas réfrigérer.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

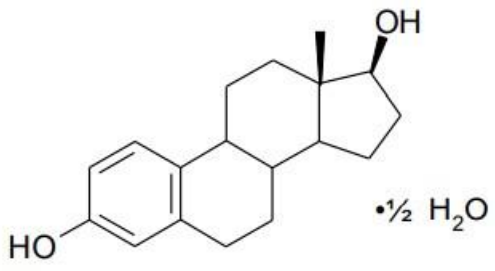
Nom propre : estradiol semihydraté

Nom chimique : estra-1,3,5(10)-triène 3, 17ß-diol semihydraté

Formule moléculaire : $C_{18}H_{24}O_2 \bullet ½\ H_2O$

Masse moléculaire : 281,4 g/mol

Figure 2 : Formule de structure



Description : poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou cristaux incolores

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol (anhydre), soluble dans l'acétone

Point de fusion : 173 à 179 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes

Dans un essai (VAG-1850) ouvert, unicentrique, à doses multiples, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, des femmes ont reçu pendant 12 semaines soit des comprimés vaginaux de 10 mcg d'estradiol (N = 29), soit des comprimés vaginaux de 25 mcg d'd'estradiol (N = 28). Les comprimés vaginaux d'estradiol ont été administrés tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine, à au moins trois jours d'intervalle, pendant 10 autres semaines. L'étude visait à évaluer l'ampleur de l'absorption systémique d'estradiol pendant le traitement.

L'administration répétée d'estradiol dans le vagin avec le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol a produit des concentrations plasmatiques moyennes de E2, E1 et E1S constamment plus faibles que celles qui ont été observées après l'administration du comprimé vaginal de 25 mcg d'estradiol. En particulier, la concentration plasmatique moyenne d'estradiol sur 24 heures n'a jamais dépassé 20 pg/ml chez les femmes du groupe sous comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol. La C_{moy} (0-24) représente une transformation linéaire du paramètre primaire qu'est l'ASC (0-24). Dans le groupe traité par le comprimé vaginal de 25 mcg d'estradiol, bien que certains sujets aient présenté des concentrations moyennes supérieures à 20 pg/ml, en particulier pendant les 14 premiers jours de traitement, la moyenne des C_{moy} (0-24) d'estradiol est restée inférieure à 20 pg/ml en tout temps. Les deux traitements étaient sûrs et bien tolérés.

Études d'efficacité et d'innocuité

Études contrôlées par placebo

Effets sur l'atrophie vaginale

Une étude (VAG-2195) comparative avec placebo, à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire d'une durée de 12 mois a été menée aux États-Unis et au Canada; 308 patientes ont reçu de façon aléatoire soit un placebo, soit le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol. Les patientes se sont insérées dans le vagin un comprimé par jour pendant 14 jours, puis un comprimé deux fois par semaine pendant 50 autres semaines. Toutes les patientes ont été évaluées relativement aux éléments suivants : cytologie du vagin et de l'urètre, valeur de maturation, pH vaginal, score de santé vaginale et symptômes génito-urinaires. Après 12 semaines de traitement, le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol produisait une amélioration significativement supérieure à celle du placebo dans le score moyen des symptômes « les plus gênants », le pH vaginal moyen, l'indice de maturation vaginale, la valeur de maturation vaginale et le score de santé vaginale moyen. Ces changements de symptômes étaient présents à la 12^{e} semaine et persistaient à la 52^{e} semaine.

Indice de maturation vaginale

Au départ, la proportion de cellules parabasales était d'environ 43 % du nombre total de cellules dans les deux groupes de traitement. Après deux semaines de traitement, la proportion de cellules parabasales était inférieure à 5 % dans le groupe traité par le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol, comparativement à 30 % dans le groupe recevant le placebo ($p < 0,001$). Chez les patientes traitées par le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol, la proportion de cellules superficielles avait augmenté pour atteindre environ 27 % après 2 semaines et 17 % après 12 semaines (avec le report des dernières observations, LOCF), alors qu'elle était de ≤ 5 % au départ ($p < 0,001$ aux deux moments de mesure). L'augmentation moyenne du nombre de cellules intermédiaires au cours des 12 premières semaines était d'environ 24 % ($p < 0,001$) (voir Figure 2).

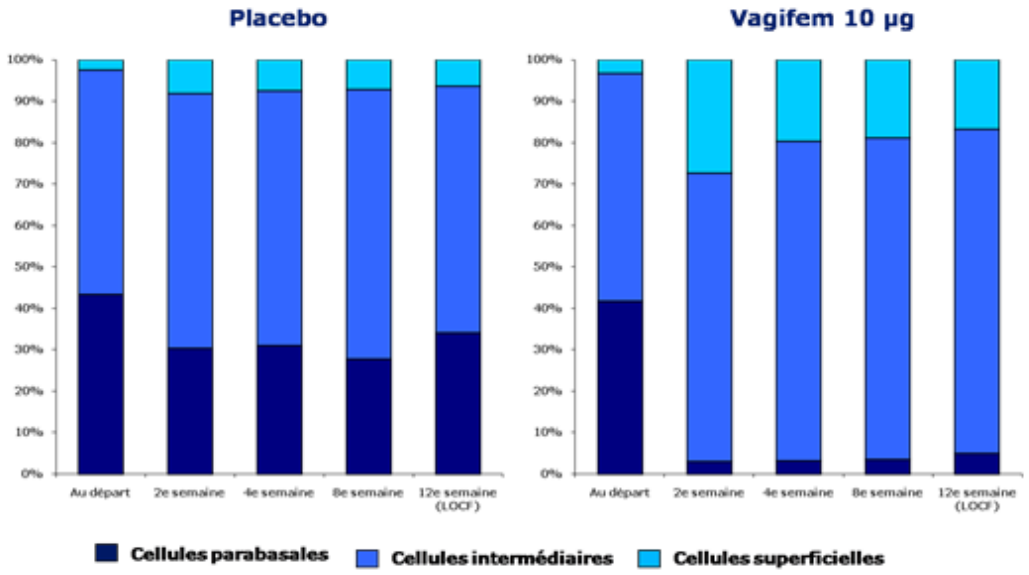


Figure 2 : Effet du placebo et du comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol sur l'indice de maturation vaginale

pH vaginal

Au départ, la majorité des sujets des deux groupes de traitement avaient un pH vaginal ≥ 5,5 (placebo : 91,2 %; comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol : 82,8 %). Après 12 semaines de traitement, 71,8 % des sujets recevant le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol présentaient un pH vaginal < 5,5 (ce qui reflète la normalisation du pH vaginal) comparativement à 36,3 % des sujets recevant le placebo. La Figure 3 montre l'évolution du score du pH vaginal dans les deux groupes de traitement.

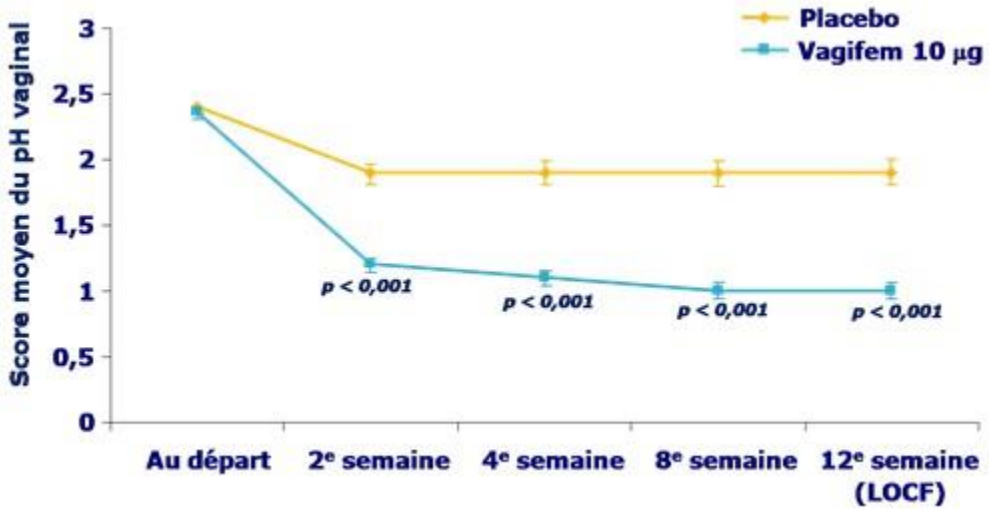


Figure 3 : Effet de Estradiol sur le pH vaginal

Scores : pH < 5 = 0, pH de 5 à 5,49 = 1, pH de 5,5 à 6,49 = 2, pH > 6,49 = 3
Les valeurs *p* décrivent la comparaison du changement par rapport au départ entre les groupes de traitement.

Symptômes urogénitaux
L'intensité des divers symptômes d'atrophie urogénitale a été évaluée sur une échelle en 4 points où 0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = sévère. Les deux symptômes mentionnés le plus souvent comme étant « les plus gênants » étaient la dyspareunie et la sécheresse vaginale, et ces symptômes étaient habituellement considérés comme d'une intensité modérée à sévère. Après 8 semaines, estradiol était nettement plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes « les plus gênants » (voir Figure 4).

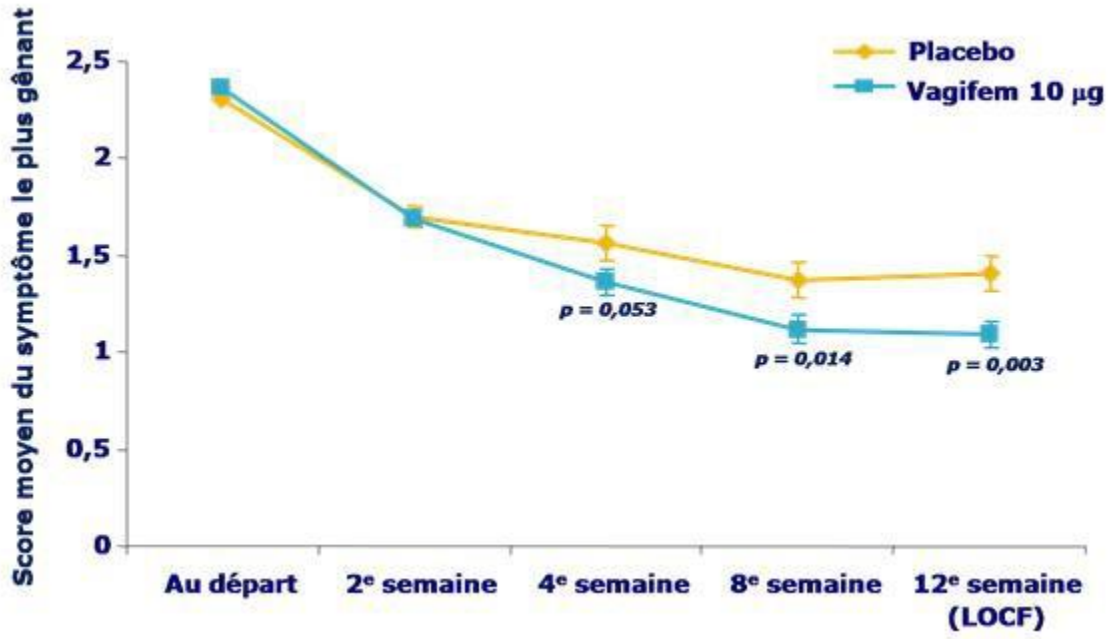


Figure 4 : Effet de Estradiol sur les symptômes « les plus gênants »

Les valeurs *p* décrivent la comparaison du changement par rapport au départ entre les groupes de traitement.

Après deux semaines de traitement par le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol, on observait une amélioration statistiquement significative du score de santé vaginale moyen, et cette amélioration a persisté jusqu'à la 12e semaine. La santé vaginale était évaluée selon un système de classification en quatre points (aucune atrophie = 0, atrophie légère = 1, atrophie modérée = 2 et atrophie sévère = 3) qui prenait en compte cinq facteurs de santé vaginale : sécrétions vaginales, intégrité épithéliale, épaisseur de la surface épithéliale, couleur et pH du vagin (voir Figure 5).

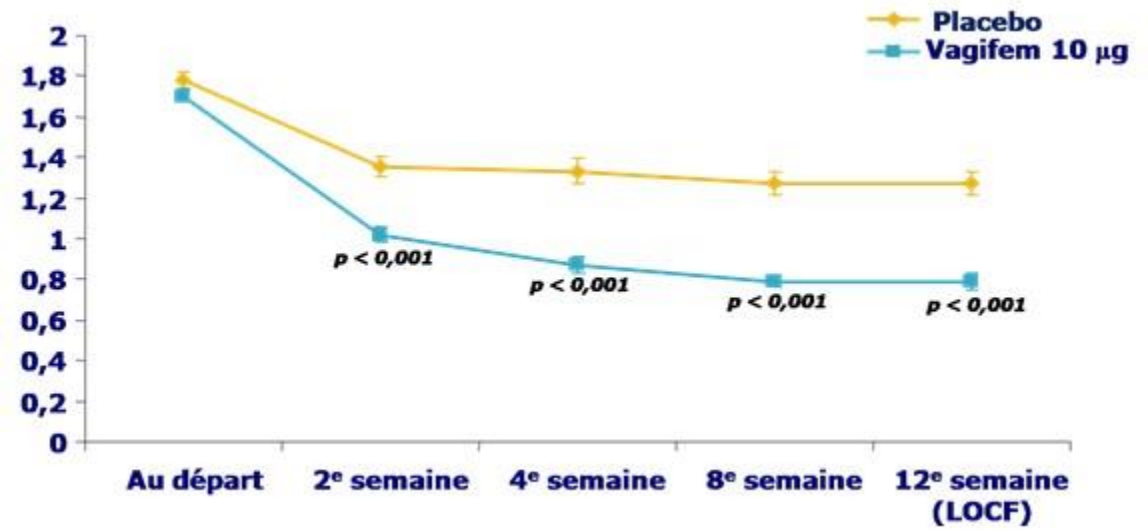


Figure 5 : Évaluation de la santé vaginale avec le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol et le placebo

Les valeurs *p* décrivent la comparaison du changement par rapport au départ entre les groupes de traitement.

Biopsie de l'endomètre
L'endomètre a été évalué lors de la visite de sélection et de la visite finale par une biopsie de l'endomètre. Sur les 172 sujets sous comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol chez qui une biopsie a été effectuée au terme de l'étude, 92 sujets avaient un tissu endométrial atrophique ou inactif et 73 sujets n'avaient pas ou pas assez de tissu pour le diagnostic. On a enregistré un cas d'adénocarcinome de stade II. L'état initial de cette patiente était inconnu en raison de l'absence de résultat pour la biopsie initiale. On a enregistré un cas d'hyperplasie complexe sans atypie; ce sujet avait reçu le médicament à l'étude pendant seulement neuf jours avant la survenue de ce résultat. Trois sujets présentaient des polypes (deux polypes atrophiques et un polype de type adénomyomateux) et deux autres présentaient une adénomyose et une prolifération épithéliale atypique.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire et à quatre périodes entièrement répétée, portant sur une dose unique (1 x 10 µg) des comprimés vaginaux SPC-Estradiol 10 (10 µg) [Sun Pharma Canada Inc.] et des comprimés vaginaux PrVagifem® 10 (10 µg) [Novo Nordisk Canada Inc.], a été menée chez des femmes ménopausées en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité obtenus auprès des 45 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Estradiol (1 × 10 mcg) D'après les données mesurées corrigées par rapport à la valeur initiale Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg·h/mL)	116,14 127,48 (40,28)	121,11 137,30 (53,94)	95,9	86,4 – 106,5
ASC_I (pg·h/mL)	123,85 134,07 (38,25)	126,37 137,49 (38,71)	98,0	90,0 – 106,7
C_{max} (pg/mL)	23,25 26,92 (50,51)	25,94 29,43 (53,51)	89,6	81,4 – 98,8
T_{max}[3] (h)	8,00 (2,00 – 24,00)	8,00 (2,00 – 24,00)		
$T_{½}$[4] (h)	5,34 (72,29)	5,21 (76,27)		

[1] Comprimés vaginaux SPC-Estradiol 10 (estradiol sous forme d'estradiol semihydraté), 10 µg (Sun Pharma Canada Inc.).
[2] Comprimés vaginaux PrVagifem® 10 (estradiol sous forme d'estradiol semihydraté), 10 µg (Novo Nordisk Canada Inc.).
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : les taux d'exposition à l'estradiol et à l'estrone constatés après l'administration du comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol se situent dans l'intervalle observé chez la femme ménopausée non traitée. Le dosage de 10 mcg d'estradiol dans le comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol est faible par comparaison avec la production naturelle des femmes fertiles et l'exposition qui en résulte est faible comparativement à d'autres méthodes d'administration d'œstrogènes.

Le traitement d'entretien de longue durée (jusqu'à 52 semaines) n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de E_2, de E_1, de E_1S, de FSH, de LH ou de SHBG par rapport aux valeurs de départ.

Tolérance locale
Une étude de tolérance vaginale locale a été menée sur des lapines. Des saignements vaginaux mineurs ont été observés à la suite de la manipulation de l'applicateur. Une autopsie a révélé une hyperémie et un œdème mineur dans le vagin. Un examen microscopique a indiqué que le comprimé contenant ou non de l'estradiol n'irritait pas la muqueuse vaginale ni le tissu sous-jacent. La réaction observée chez les animaux manipulés uniquement avec l'applicateur était d'origine mécanique. Aucune réaction n'a été attribuée au comprimé.

Cancérogénicité :
Cancérogénicité et tératologie
L'administration sous-cutanée d'estradiol à des souris a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires, hypophysaires, utérines, cervicales, vaginales, lymphoïdes et testiculaires. Son administration orale a occasionné davantage de tumeurs mammaires. Une incidence accrue de tumeurs mammaires ou hypophysaires a été remarquée chez le rat. Des tumeurs rénales malignes sont apparues chez les mâles castrés ou non et les femelles ovariectomisées, mais pas chez les femelles non ovariectomisées. Des lésions abdominales et utérines fibromyomateuses diffuses ont été observées chez des cochons d'Inde.

L'estradiol est carcinogène et tératogène au niveau des organes génitaux lorsqu'il est administré à fortes doses à des animaux. Ces effets sont d'une importance mineure dans le cas de l'administration du comprimé vaginal de 10 mcg d'estradiol après la ménopause, étant donné la faible exposition à l'estradiol qui en résulte.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

Vagifem® 10 (comprimés vaginaux d'estradiol, 10 mcg), Numéro de contrôle de la présentation 276051, Monographie de produit, Novo Nordisk Canada Inc. 2023-11-01

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]SPC-Estradiol 10
Comprimés vaginaux d'estradiol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SPC-Estradiol 10** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin ou votre pharmacien et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPC-Estradiol 10**.

Mises en garde et précautions importantes

Les femmes ménopausées prenant des œstrogènes seuls par voie orale et ayant subi une ablation chirurgicale de l'utérus (appelée hystérectomie) présentent un risque accru :

- d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de caillots de sang dans les grosses veines (thrombose veineuse profonde).

Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs :

- NE doivent PAS être utilisés afin de prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux;
- doivent être utilisés à la **dose efficace la plus faible**, durant la **période la plus courte** possible. Vous devriez passer des bilans de santé réguliers.

Pour quoi utilise-t-on SPC-Estradiol 10?

SPC-Estradiol 10 est indiqué pour traiter les symptômes d'atrophie vaginale attribuables à un faible taux d'œstrogènes.

Comment SPC-Estradiol 10 agit-il?

SPC-Estradiol 10 assure l'apport d'une hormone sexuelle appelée estradiol, un type d'œstrogène, dans le vagin. Cela pourrait aider à réduire la sécheresse et les malaises éprouvés autour de votre vagin. Après la ménopause, votre corps produit moins d'œstrogènes ou cesse complètement d'en produire. SPC-Estradiol 10 remplace les œstrogènes manquants chez certaines femmes.

Quels sont les ingrédients de SPC-Estradiol 10?

Ingrédients médicinaux : estradiol (sous forme d'estradiol semihydraté).
Ingrédients non médicinaux : hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, fécule de maïs et polyéthylèneglycol 6000.

SPC-Estradiol 10 se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés vaginaux, contenant chacun 10 mcg d'estradiol. Chaque comprimé se trouve dans un applicateur préchargé.

N'utilisez pas SPC-Estradiol 10 dans les cas suivants :

- Vous êtes atteinte d'un cancer œstrogéno-dépendant ou pourriez l'être;
- Le revêtement de votre utérus est plus épais que la normale (hyperplasie de l'endomètre);
- Vous avez, pourriez avoir ou avez déjà eu un cancer du sein;
- Vous avez un saignement inexpliqué ou inhabituel du vagin;
- Vous êtes enceinte ou pourriez l'être, ou vous allaitez;
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de coagulation sanguine :

    - thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les grosses veines);
    - embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons);
    - thrombophlébite (inflammation d'une veine causée par un caillot sanguin);
- Vous souffrez de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes du foie. Cela comprend des analyses de sang indiquant que votre foie ne fonctionne pas bien;
- Vous avez ou avez déjà eu une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un blocage ou un rétrécissement des artères autour du cœur (appelé maladie coronarienne);
- Vous avez des problèmes oculaires causés par un faible débit sanguin vers l'œil;
- Vous êtes allergique à l'estradiol ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SPC-Estradiol 10, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, et/ou vous avez déjà subi une biopsie du sein;
- vous avez eu des saignements vaginaux qui sont anormaux;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes d'utérus :
    - fibromes (excroissances) dans votre utérus;
    - endométriose (croissance du revêtement utérin à l'extérieur de l'utérus);
    - antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement du revêtement de l'utérus);
    - vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).
- vous avez des antécédents de problèmes du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux et/ou de la peau) ou de démangeaisons;
- vous avez des antécédents de migraines;
- vous souffrez d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux disséminé;
- vous avez un taux élevé de calcium dans le sang en raison d'une maladie rénale ou d'un cancer;
- vous avez ou avez déjà eu une tension artérielle élevée;
- vous présentez des symptômes de blocage du débit sanguin au cerveau;
    - migraines, maux de tête, difficulté à parler, paralysie, perte de conscience.
- vous avez des antécédents d'hypercholestérolémie ou de taux élevés d'autres graisses (telles que les triglycérides) dans le sang;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du rein;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'asthme;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'épilepsie (convulsions);
- vous présentez une otospongiose, qui est un problème d'oreille;
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous croyez avoir une infection vaginale;
- vous fumez.

Autres mises en garde :

SPC-Estradiol 10 comporte des avantages et des risques. Veuillez les prendre en considération lorsque vous décidez de commencer à utiliser SPC-Estradiol 10 ou de continuer à l'utiliser. Vous et votre professionnel de la santé devriez discuter régulièrement de la nécessité de poursuivre le traitement hormonal.

Cancer du sein : Pour le cancer du sein :

- Il existe un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes combinés à un progestatif.
- Il n'existe aucune différence dans le risque du cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et prenant des œstrogènes seuls.

Si vous êtes atteinte d'un cancer du sein, ou l'avez été dans le passé, vous ne devez pas prendre

d'œstrogènes avec ou sans progestatifs.

Si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou si vous avez déjà eu des masses au sein, des biopsies du sein ou des mammographies (radiographies du sein) anormales, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement hormonal substitutif (THS).

Vous devriez faire examiner régulièrement vos seins par un professionnel de la santé et le faire vous-même. Vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements, notamment les suivants :

- capitonnage de la peau
- changements dans le mamelon
- toute masse au sein que vous pouvez voir ou sentir

Vous devez passer une mammographie avant de commencer votre traitement hormonal et à des intervalles réguliers par la suite. Vous devriez suivre des programmes de dépistage par mammographie. Dans le cas du dépistage par mammographie, il est important que vous informiez le professionnel de la santé responsable de prendre la radiographie que vous suivez un traitement hormonal. La mammographie pourrait ne pas déceler toutes les masses au sein.

Épaississement du revêtement de l'utérus et cancer de l'utérus :
Un traitement systémique par œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement du revêtement de l'utérus). Le risque de cancer de l'endomètre (cancer du revêtement de l'utérus) augmente avec la durée d'utilisation des œstrogènes seuls. Ces risques s'appliquent aux femmes ménopausées ayant leur utérus.

Il n'a pas été démontré que SPC-Estradiol 10 augmente le risque d'épaississement du revêtement de l'utérus et de cancer de l'utérus.

Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque d'épaississement et de cancer du revêtement de l'utérus. Il vous informera des moyens de réduire les risques, y compris l'utilisation de traitements progestatifs. Vous devez signaler immédiatement à votre professionnel de la santé tout saignement vaginal inhabituel ou inattendu pendant que vous utilisez SPC-Estradiol 10.

Cancer de l'ovaire :

- Les femmes qui prennent des œstrogènes seuls ou un traitement hormonal substitutif (THS) combiné pendant 5 ans ou plus présentent un risque légèrement plus élevé de cancer de l'ovaire.

Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral : Il existe un risque accru :

- d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de coronaropathie associé à la prise orale d'œstrogènes combinés à un progestatif chez les femmes ménopausées;
- d'AVC associé à l'hormonothérapie par voie orale d'œstrogènes seuls chez les femmes ménopausées Il n'existe aucune différence de risque de coronaropathie chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prenaient des œstrogènes seuls par voie orale.

Coagulation anormale :

- Il existe un risque accru d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les poumons et les grosses veines) associé à la prise d'œstrogènes combinés à un progestatif chez les femmes ménopausées.
- Il existe un risque accru de thrombose veineuse profonde associé à la prise d'œstrogènes seuls chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie.

Le risque de formation de caillot sanguin dans vos veines augmente avec l'âge. Consultez votre professionnel de la santé si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous. Les caillots sanguins peuvent mettre la vie en danger ou causer une invalidité grave si :

- Vous prenez des œstrogènes;
- Vous êtes incapable de marcher pendant une longue période en raison d'une opération majeure, d'une blessure ou d'une maladie;

- Vous faites de l'embonpoint et votre IMC est supérieur à 30;
- Vous avez un problème de coagulation sanguine qui nécessite un traitement à long terme par un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins;
- Un de vos proches parents a déjà eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe;
- Vous fumez;
- Vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé (une maladie auto-immune);
- Vous avez un cancer.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez SPC-Estradiol 10. Il se peut que vous deviez cesser de prendre SPC-Estradiol 10 au moins 4 semaines avant l'opération afin de réduire le risque d'un caillot sanguin. Demandez à votre professionnel de la santé à quel moment vous pourrez recommencer à prendre SPC-Estradiol 10.

Maladie de la vésicule biliaire :
- L'utilisation d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence (perte de mémoire et des fonctions intellectuelles) :
- Il existe un risque plus élevé de démence chez les femmes de 65 ans et plus qui prennent une combinaison d'œstrogènes et de progestatif par voie orale.

Examen physique, tests et bilans de santé :
- Avant de commencer à prendre SPC-Estradiol 10, votre professionnel de la santé doit :
    - réaliser un examen physique, un test de Papanicolaou (test Pap) et un examen des seins;
    - mesurer la tension artérielle, effectuer des analyses de sang et une mammographie (radiographie des seins);
    - vous poser des questions sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux;
- Votre professionnel de la santé pourrait prélever des échantillons de tissu de l'utérus au besoin.
- Pendant que vous prenez SPC-Estradiol 10, examinez souvent vos seins et passez des bilans de santé réguliers avec votre professionnel de la santé.
- Votre premier bilan de santé devrait avoir lieu au cours des 3 à 6 mois suivant le début du traitement par SPC-Estradiol 10. Par la suite, vous devriez passer un bilan de santé au moins une fois par an. Ces bilans de santé permettront de détecter tout effet secondaire que vous pourriez présenter. Vos visites pourraient comprendre :
    - une mesure de la tension artérielle, un examen des seins, un test Pap, un examen pelvien, des mammographies et des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment où elles seront nécessaires et interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.
Les produits suivants pourraient interagir avec SPC-Estradiol 10 :
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le glyburide et l'insuline.
- Médicaments qui ont un effet sur les enzymes hépatiques;
- Le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, utilisés pour traiter l'épilepsie et les convulsions.
- Le ritonavir et le nelfinavir, utilisés pour traiter le VIH/sida.
- Les anti-infectieux comme la rifampicine, la rifabutine, la névirapine et l'éfavirenz;
- Le millepertuis, utilisé pour traiter la dépression.

Comment utiliser SPC-Estradiol 10 :

- Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer comment utiliser l'applicateur SPC-Estradiol 10.
- Utilisez SPC-Estradiol 10 exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
- N'utilisez pas une dose supérieure à la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.

- Ne modifiez pas la dose ou le calendrier posologique à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande.
- SPC-Estradiol 10 est un comprimé vaginal que vous placez dans votre vagin.
- **Ne prenez pas SPC-Estradiol 10 par la bouche (voie orale).**

Étapes :



Comme vous pouvez le voir à travers l'emballage-coque, le comprimé vaginal est préchargé dans l'applicateur.

1. Lavez-vous les mains.



2. Poussez l'applicateur SPC-Estradiol 10 à travers le papier d'aluminium portant les mots SPC-Estradiol 10 et Novo Nordisk (et non à travers la coque de plastique).



3. Choisissez la position qui vous convient le mieux. Vous pouvez :
   - vous asseoir sur le bord d'une chaise, les genoux écartés;
   - demeurer debout, un pied posé sur le bord de la baignoire ou du lit;
   - vous accroupir;
   - vous coucher.

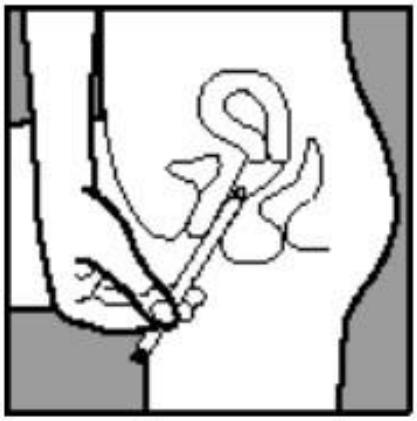
On insère SPC-Estradiol 10 de la même façon qu'un tampon.



4. Tenez l'applicateur entre le pouce et le majeur. Vous utiliserez l'index pour appuyer sur le piston de l'applicateur.



5. De l'autre main, ouvrez les grandes lèvres à l'entrée du vagin.



6. Insérez doucement l'applicateur, le comprimé vers le haut, aussi loin que possible dans le vagin, sans toutefois dépasser 8 cm de profondeur. Orientez l'applicateur vers le bas du dos. NE FORCEZ PAS. Il n'est pas nécessaire d'insérer l'applicateur en entier. L'extrémité du piston devrait demeurer à l'extérieur du corps. Les mots SPC-Estradiol 10 figurant sur l'applicateur devraient rester visibles.



7. Avec l'index, appuyez doucement sur le piston. Vous libérerez ainsi le comprimé qui se déposera sur la muqueuse vaginale. Vous entendrez un déclic lorsque le comprimé vaginal sera libéré.



8. Retirez l'applicateur et jetez-le à la poubelle. Ne jetez pas l'applicateur dans la toilette.
   Si SPC-Estradiol 10 ressort tout de suite après l'insertion, il est recommandé d'insérer un autre comprimé vaginal.

Dose recommandée pour les adultes :

- **Dose initiale :** 1 comprimé vaginal par jour pendant 2 semaines.
- **Dose d'entretien :** 1 comprimé vaginal tous les 3 ou 4 jours (2 comprimés vaginaux par semaine).

Surdose :

Les signes de surdose peuvent comprendre des nausées ou des vomissements, une douleur aux seins, une enflure, des ballonnements, des crampes, des maux de tête, des étourdissements, une sensation générale de malaise ou des saignements vaginaux.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'utiliser un comprimé vaginal, veuillez l'utiliser dès que vous aurez remarqué l'oubli. Toutefois, si l'intervalle entre cette dose et la prochaine dose prévue est trop court, sautez le comprimé oublié et continuez avec le prochain comprimé prévu.
N'utilisez pas deux comprimés vaginaux pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPC-Estradiol 10?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SPC-Estradiol 10. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Œdème ou enflure des seins, douleur ou sensibilité aux seins
- Œdème périphérique (enflure des bras ou des jambes)
- Infection génitale à levures ou inflammation vaginale
- Maux de tête, étourdissements
- Nausée
- Diarrhée
- Fatigue
- Douleur, distension ou malaise à l'abdomen (ventre)
  Saignement, écoulement ou malaise vaginal
- Douleurs au dos
- Prise de poids
- Acné, éruption cutanée, démangeaisons cutanées
- Spasmes musculaires, douleur aux extrémités
- Anxiété, troubles du sommeil

SPC-Estradiol 10 peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment où elles seront nécessaires et interprétera les résultats. Il vous indiquera si les résultats de vos tests sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Problèmes gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausées ou vomissements		✓	
Palpitations (battements cardiaques rapides, irréguliers ou très forts) : cœur qui saute un battement ou qui bat trop vite, très fort (sensation de martèlement) ou de façon irrégulière		✓	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, y compris des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure lors de la miction (action d'uriner), mictions fréquentes, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine très odorante, urine trouble		✓	
Changements dans les saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, pertes vaginales, règles peu fréquentes ou absence de saignements, saignements vaginaux importants		✓	
PEU COURANT			
Réaction allergique : urticaire, démangeaisons, enflure, tension artérielle basse (peau pâle et froide, battements rapides du cœur), sueurs			✓
Réaction au site d'application autour du vagin : démangeaisons, sensation de brûlure, rougeur, enflure, éruption cutanée, ou écoulement du vagin, blessure causée par l'applicateur		✓	
Caillot de sang dans l'œil : perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Anomalies mammaires (y compris cancer du sein) : capitonnage ou formation de creux dans la peau, changements dans le mamelon, ou toute masse au sein que vous pouvez voir ou sentir		✓	
Cholestase (diminution de l'écoulement de la bile hors du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles de couleur claire		✓	
Cystite (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, mictions fréquentes pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure lors de la miction		✓	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les jambes) ou **thrombophlébite** (inflammation d'une veine, souvent dans la jambe) : enflure des jambes ou douleur aux jambes, rougeur, chaleur, sensibilité et douleur dans la région touchée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Dépression (humeur triste qui persiste) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, diminution de la libido (désir sexuel), et pensées de mort ou de suicide		✓	
Crise cardiaque : douleur constrictive ou lourdeur à la poitrine			✓
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou sensation de pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations cardiaques		✓	
Migraine : mal de tête intense, souvent accompagné de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière		✓	
Cancer de l'ovaire : douleur abdominale ou ballonnements, sensation de satiété rapide après avoir mangé, perte de poids, douleur dans le bassin, changement dans les habitudes intestinales, besoin fréquent d'uriner		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur à la poitrine, toux avec crachat de sang, essoufflement soudain ou difficulté à respirer			✓
Accident vasculaire cérébral (caillot sanguin dans le cerveau) : mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de la parole, affaiblissement ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
Troubles des voies urinaires : difficulté et douleur lors de la miction, présence de sang dans l'urine		✓	
Infection vaginale (inflammation du vagin) : démangeaisons, sensation de brûlure, douleur, odeur ou écoulement du vagin		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un 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 à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder hors de la portée des enfants.
- Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Protéger de la lumière. Conserver dans l'emballage d'origine. Ne pas réfrigérer.

Pour en savoir plus sur SPC-Estradiol 10 :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible 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 peut être obtenu en téléphonant au **1-866-840-1340**.

Le présent feuillet été rédigé par
Sun Pharma Canada Inc.
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 11 août 2026

Toutes les marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.