

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

 **ESTROGEL®**

Estradiol 17  $\beta$  sous forme d'estradiol semi-hydraté  
Gel transdermique, 0,06 % p/p

Œstrogène

Organon Canada Inc.  
16766, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) H9H 4M7

Date d'approbation initiale :  
1998-09-15

Date de révision :  
2023-08-29

Numéro de contrôle de la présentation : 272196

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-08

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE...</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	14
7.1.1 Femmes enceintes .....	14
7.1.2 Allaitement .....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>18</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3 Interactions médicament-comportement .....	18
9.4 Interactions médicament-médicament .....	18
9.5 Interactions médicament-aliment .....	20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	20
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>21</b>
10.1 Mode d'action .....	21
10.2 Pharmacodynamie .....	22
10.3 Pharmacocinétique .....	22

<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	26
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>31</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>32</b>

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

### 1 INDICATIONS

**ESTROGEL®** (estradiol 17  $\beta$  sous forme de gel transdermique) est indiqué :

- dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive visant à suppléer à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale associée à des symptômes ménopausiques et postménopausiques, comme les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et la vaginite atrophique.

Chez les femmes non hystérectomisées, ESTROGEL® doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

#### 1.1 Enfants

*Enfants* : ESTROGEL® ne doit pas être administré aux enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

*Personnes âgées* : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'ESTROGEL® chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

La prise d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, est contre-indiquée en présence des affections ou dans les situations ci-dessous :

- Hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de cette monographie.
- Trouble ou maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des épreuves hépatiques ne sont pas normaux.
- Tumeur maligne avérée ou soupçonnée, tributaire des œstrogènes ou de la progestérone, par exemple cancer de l'endomètre.
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Cancer du sein avéré ou soupçonné ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements génitaux anormaux inexplicables.
- Grossesse avérée ou soupçonnée.
- Présence d'une affection résultant d'une thrombo-embolie artérielle (par exemple, un accident vasculaire cérébral [AVC], un infarctus du myocarde, une coronaropathie), ou antécédents d'une telle affection.
- Présence de thrombo-embolie veineuse avérée ou antécédents d'une telle affection (par exemple, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou présence de thrombophlébite.
- Perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires.
- Allaitement.
- Migraine avec aura.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

L'essai clinique « Women's Health Initiative » (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé du traitement associant œstrogènes et progestatif (n = 16 608) et de l'œstrogénothérapie simple (n = 10 739) administrés par voie orale à des femmes en postménopause âgées de 50 à 79 ans.

Les résultats du volet de cet essai portant sur le traitement associant œstrogènes et progestatif (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer envahissant du sein, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes en postménopause ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes ayant reçu un placebo.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'œstrogénothérapie simple (âge moyen des sujets = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées avec des ŒCÉ seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles ayant reçu un 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

En raison de la méthode d'auto-application cutanée du médicament, l'absorption d'ESTROGEL® présente une variabilité interindividuelle; on recommande donc de procéder à un dosage sérique de l'estradiol peu après le début du traitement. Ce dosage doit se faire une fois que la patiente maîtrise bien sa technique d'application d'ESTROGEL® et qu'elle se présente à sa visite de contrôle. Le dosage devrait donner un taux sérique d'estradiol comparable à celui normalement produit par les ovaires avant la ménopause, au milieu de la phase folliculaire du cycle menstruel (soit de 150 à 400 pmol/L).

Les femmes qui ne prennent pas d'œstrogènes par voie orale peuvent commencer leur traitement par ESTROGEL® sans attendre. Par contre, pour celles qui ont une œstrogénothérapie par voie orale en cours, le traitement par ESTROGEL® peut être amorcé une semaine après l'arrêt de l'œstrogène par voie orale, ou plus tôt, si les symptômes réapparaissent avant la fin de ce délai.

Afin de prévenir l'hyperplasie endométriale chez les femmes non hystérectomisées, un traitement progestatif devra être parallèlement administré, de façon séquentielle, durant au moins 12 à 14 jours, par cycle.

Chez les femmes hystérectomisées, ou encore chez celles dont les signes et les symptômes de carence œstrogénique posent problème pendant la période sans traitement, un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué.

On n'a signalé aucun cas de transfert d'estradiol important sur le plan biologique entre une patiente traitée par ESTROGEL® et son partenaire masculin. Il faut informer les patientes que les enfants doivent s'abstenir de tout contact avec la zone cutanée où ESTROGEL® a été appliqué.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose de départ habituellement recommandée pour ESTROGEL® est de 2,5 g par jour, administrée de façon cyclique, c'est-à-dire du jour 1 au jour 25 de chaque mois civil ou du jour 1 au jour 21 d'un cycle de 28 jours.

Si besoin est, on doit adapter la dose d'ESTROGEL® pour maîtriser efficacement les symptômes. On ne doit cependant pas attendre que plus de deux mois de traitement se soient écoulés avant de tenter de modifier la posologie. En général, une sensibilité mammaire ou l'apparition de métrorragies indiquent que la dose administrée est trop élevée et qu'elle doit être diminuée. À l'inverse, si la dose administrée ne parvient pas à éliminer les signes et les symptômes de carence œstrogénique, on peut prescrire une dose plus élevée. Pour le traitement d'entretien, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible.

#### 4.3

#### 4.4 Administration

##### Flacon-doseur de gel transdermique ESTROGEL®

Deux pressions sur le poussoir du flacon-doseur libèrent 2,5 g de gel (1,5 mg d'E<sub>2</sub>). Tout le gel doit être appliqué à la main sur une grande surface cutanée (> 2 000 cm<sup>2</sup>), en une couche mince et uniforme.

Pour mesurer une dose de 2,5 g d'ESTROGEL® (1,5 mg d'E<sub>2</sub>), enfoncer fermement le poussoir une première fois et appliquer le gel sur un bras. Procéder de la même manière pour l'autre bras. On recommande d'appliquer ESTROGEL® sur les deux bras. On peut également l'appliquer sur l'abdomen ou la face interne des cuisses. Il n'est pas nécessaire de changer régulièrement l'endroit où le gel est appliqué. **Ne pas appliquer ESTROGEL® sur les seins.** Ne pas l'appliquer non plus sur le visage, ni sur une peau irritée ou abîmée. Laisser sécher le gel pendant 2 minutes environ avant de s'habiller. ESTROGEL® est inodore et ne tache pas.

Quand le flacon-doseur est neuf, il est possible que l'on doive amorcer la pompe en enfonçant le poussoir une ou deux fois. La première dose qui en sortira risque d'être inexacte et on doit la jeter. Le flacon-doseur renferme une quantité suffisante de gel pour environ 1 mois de traitement (c.-à-d. 64 doses mesurées). Après ce laps de temps, la quantité de gel libérée risque d'être insuffisante; on doit donc se procurer un nouveau flacon-doseur.

Chez les femmes non hystérectomisées, ESTROGEL® doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative aux fins de prévention de l'hyperplasie et du carcinome de l'endomètre. L'adjonction d'un progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes hystérectomisées.

#### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose d'ESTROGEL® manquée doit être prise dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il convient de sauter la dose oubliée et de prendre seulement la dose habituelle. Ne jamais doubler la dose d'ESTROGEL®.

### 5 SURDOSAGE

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

#### Symptômes

De nombreux cas d'ingestion accidentelle par de jeunes enfants de doses élevées de produits à base d'œstrogènes ou de contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, une sensibilité des seins, une rétention d'eau, des crampes abdominales, des céphalées, des étourdissements, des ballonnements et, chez les femmes, des saignements vaginaux.

ESTROGEL® ne contient aucun progestatif. Toutefois, dans les cas où ESTROGEL® a été administré de manière concomitante avec un progestatif (acétate de noréthindrone), les cas de surdose se sont caractérisés par une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

#### Traitement

Le traitement doit être déterminé en fonction des symptômes.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Transdermique	Gel à 0,06 % p/p, sous forme d'estradiol 17 $\beta$ semi-hydraté	Carbopol 980, eau purifiée, éthanol et triéthanolamine

#### Présentation

ESTROGEL® se présente en flacon-doseur de 80 g. Chaque pression du poussoir libère 1,25 g de gel (soit 0,75 mg d'estradiol 17  $\beta$ ).

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Cancérogenèse et mutagenèse

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

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'une hormonothérapie substitutive (HTS) [œstrogènes en association avec un progestatif] chez une femme ménopausée est associé à une augmentation du risque de cancer du sein envahissant.

Dans le volet sur le traitement associant œstrogènes et progestatif de l'essai WHI, on a noté, dans une population de 10 000 femmes sur une période d'un an :

- 8 cas additionnels de cancer du sein envahissant (38 chez les femmes recevant l'HTS d'association contre 30 chez les femmes recevant un placebo).

Les résultats de l'essai WHI ont également révélé que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes prenant des œstrogènes associés à un progestatif étaient semblables sur le plan histologique à ceux qui ont été observés dans le groupe placebo, mais que les tumeurs étaient plus volumineuses (moyenne [écart type] de 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9] respectivement,  $p = 0,04$ ), et que la maladie en était à un stade plus avancé dans le groupe sous HTS. Le pourcentage de femmes ayant obtenu des résultats anormaux à la mammographie (recommandations visant un suivi plus régulier, observation douteuse ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) était considérablement plus élevé dans le groupe ayant pris des œstrogènes associés à un progestatif que dans le groupe placebo. Cette différence s'est manifestée un an après le début de l'étude et a persisté au cours des années suivantes.

Dans le volet œstrogènes seuls de l'essai WHI, on n'a noté aucune différence statistiquement significative quant au taux de cancer envahissant du sein chez les femmes hystérectomisées ayant reçu des CECÉ, comparativement à celles du groupe placebo.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes aux femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cette maladie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On doit également faire preuve de prudence au moment de prescrire des œstrogènes aux femmes présentant des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment celles qui ont d'importants antécédents familiaux (parente du premier degré) ou un trouble mammaire qui accroît le risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par la biopsie).

Il importe également de prendre en compte les autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des menstruations, une première grossesse tardive menée à terme et une ménopause tardive.

On recommande aux femmes de subir une mammographie avant l'instauration de l'HTS et à intervalles réguliers durant celle-ci, selon la fréquence jugée adéquate par le médecin traitant et les risques perçus pour chaque patiente.

Les bienfaits globaux et les risques possibles de l'HTS doivent être attentivement étudiés et abordés avec les patientes. Il est essentiel d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de cancer du sein après quatre années de traitement associant œstrogènes et progestatif (d'après les résultats de l'essai WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits du traitement.

Les autres doses d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone ainsi que l'association d'autres types d'œstrogènes et de progestatifs n'ont pas été étudiées dans le cadre de l'essai WHI. En l'absence de données comparables, on doit tenir pour acquis que les risques sont similaires.

Toute séance de consultation sur l'HTS devrait s'accompagner de directives concernant l'autoexamen régulier des seins.



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

Lorsqu'elle repose uniquement sur la prise d'œstrogènes, l'hormonothérapie accroît le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre (chez les femmes non hystérectomisées).

En outre, plusieurs études ont fait état d'une augmentation du risque de carcinome de l'endomètre chez l'humain lorsque l'œstrogénothérapie n'est pas compensée par l'emploi d'une hormone progestative. Toutefois, l'administration d'un progestatif pendant au moins les 12 à 14 derniers jours d'une œstrogénothérapie substitutive cyclique protège l'endomètre contre l'hyperplasie et ramène le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre au même degré que celui auquel sont exposées les femmes qui ne suivent pas ce type de traitement.

Des études morphologiques et biochimiques ont révélé que l'administration d'un traitement progestatif durant 12 à 14 jours permet une maîtrise optimale de l'activité mitotique de l'endomètre. Comme l'ajout d'un progestatif à une œstrogénothérapie substitutive peut comporter certains risques supplémentaires, il est important de consulter la notice du fabricant. Les effets à longue échéance dépendent en général de la dose et du type de progestatif prescrits.

Chez les femmes non hystérectomisées, les œstrogènes doivent être prescrits en association avec une dose adéquate d'hormone progestative afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

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

Selon certaines études épidémiologiques récentes, l'hormonothérapie substitutive (œstrogénothérapie simple et traitement associant œstrogènes et progestatif), en particulier lorsque le traitement dure cinq ans ou plus, est associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

### **Cardiovasculaire**

Les résultats des études « Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies » (HERS et HERS II) et de l'essai « Women's Health Initiative » (WHI) révèlent que l'emploi d'un traitement associant œstrogènes et progestatif est lié à une augmentation du risque de coronaropathie chez la femme ménopausée. Selon les résultats de l'essai WHI, l'emploi des œstrogènes seuls et celui du traitement associant œstrogènes et progestatif sont tous deux liés à une augmentation du risque d'AVC chez la femme ménopausée.

### **Résultats de l'essai WHI**

Dans le cadre du volet sur le traitement associant œstrogènes et progestatif de l'essai WHI mené auprès d'une population de 10 000 femmes durant un an, on a noté :

- 8 cas additionnels d'AVC (29 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 21 dans le groupe placebo);
- 7 cas additionnels de coronaropathie (37 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 30 dans le groupe placebo).

Dans le cadre du volet œstrogénothérapie seule de l'essai WHI réunissant des femmes hystérectomisées, dans une population de 10 000 femmes, et en un an, on a noté :

- 12 cas additionnels d'AVC (44 chez les femmes recevant l'œstrogénothérapie seule contre 32 dans le groupe placebo);
- l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathie.

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

Lors de l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, on a réuni des femmes en postménopause atteintes d'une cardiopathie avérée (n = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet de l'HTS sur la prévention secondaire de la coronaropathie. Le traitement composé de 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués équins (CECÉ) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) administrés par voie orale n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'événements liés aux coronaropathies chez les femmes ménopausées ayant une coronaropathie établie. De tels événements ont été plus nombreux dans le groupe recevant l'HTS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas pendant les années suivantes. À la suite de l'étude HERS, 2 321 femmes ont consenti à participer à une phase de prolongation ouverte, soit HERS II. Pour cette phase, la période de suivi supplémentaire moyenne était de 2,7 ans, ce qui portait le suivi total à 6,8 ans. À la fin de cette période, l'hormonothérapie ne réduisait toujours pas le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une coronaropathie.

### **Tension artérielle**

On note parfois une hausse de la tension artérielle chez les femmes recevant une HTS. La tension artérielle doit donc être surveillée pendant toute la durée du traitement. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes habituellement normotendues ou hypertendues devrait faire l'objet d'un suivi; l'HTS pourrait devoir être interrompue.

### **Oreille/nez/gorge**

#### **Otospongiose**

La prudence est de mise lorsqu'on prescrit des œstrogènes à des patientes atteintes d'otospongiose.

### **Endocrinien/métabolisme**

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

Un amoindrissement de la tolérance au glucose et une altération du métabolisme des lipides ont été observés chez un grand pourcentage de patientes en péri-ménopause ou en postménopause. En conséquence, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin qu'on puisse déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, et plus particulièrement des triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. De plus, on recommande que des mesures soient prises pour abaisser le taux de lipides avant l'instauration du traitement.

#### **Métabolisme des dérivés pyrroliques**

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

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

Étant donné que l'emploi prolongé d'œstrogènes agit sur le métabolisme du calcium et du phosphore, il importe d'y avoir recours avec prudence dans les cas d'ostéopathie métabolique ou maligne associée à une hypercalcémie, de même que dans les cas d'insuffisance rénale.

### **Hypothyroïdie**

La fonction thyroïdienne des patientes qui doivent suivre un traitement substitutif des hormones thyroïdiennes et qui prennent également des œstrogènes doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour s'assurer que le taux d'hormones thyroïdiennes de ces patientes demeure acceptable (voir [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

### **Génito-urinaire**

#### **Saignements vaginaux**

Pendant le traitement, la présence de saignements vaginaux inexplicables en raison de leur persistance, de leur irrégularité ou de leur abondance, justifie la prise de mesures diagnostiques pour déterminer s'il s'agit d'un cancer de l'utérus, et le traitement doit être réévalué.

#### **Léiomyome utérin**

L'œstrogénothérapie peut favoriser la croissance de léiomyomes utérins préexistants. En présence d'un léiomyome utérin qui devient sensible, douloureux ou qui augmente de volume, on doit cesser le traitement et en chercher la cause.

#### **Endométriose**

L'œstrogénothérapie peut réveiller ou exacerber les signes et les symptômes d'une endométriose diagnostiquée antérieurement.

### **Hématologique**

#### **Thromboembolie veineuse**

Selon les données épidémiologiques recueillies, la prise d'œstrogènes, avec ou sans progestatif, par les femmes ménopausées est associée à une augmentation du risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Dans le groupe sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu une association œstrogènes et progestatif durant un an, on a noté 18 cas additionnels de thrombo-embolie veineuse, y compris 8 cas additionnels d'embolie pulmonaire.

Dans le groupe *œstrogénothérapie simple* de l'essai WHI, sur les 10 000 femmes qui ont reçu l'œstrogénothérapie durant un an, on a noté 7 nouveaux cas de thromboembolie veineuse, bien qu'il n'y ait eu aucune différence significative sur le plan statistique pour ce qui est de l'incidence de l'embolie pulmonaire.

Parmi les facteurs de risque généralement connus de TEV, on compte les antécédents personnels de tels troubles, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un proche parent assez jeune pourrait laisser croire à une prédisposition génétique), l'obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale importante ou d'un traumatisme. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, il faut porter un soin tout particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des varices devraient faire l'objet d'une surveillance plus étroite. Le médecin doit être à l'affût de la moindre manifestation de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont avérées ou soupçonnées, l'HTS doit être interrompue sans délai, étant donné le risque d'invalidité à long terme ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, l'œstrogénothérapie doit être interrompue au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale importante pouvant accroître le risque de thrombo-embolie, ou pendant des immobilisations prolongées.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### ***Maladies de la vésicule biliaire***

On a rapporté que le risque de maladie de la vésicule biliaire commandant une intervention chirurgicale est de 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes.

#### ***Hémangiomes hépatiques***

Les femmes qui présentent des hémangiomes hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite puisque les œstrogènes peuvent exacerber ces tumeurs.

#### ***Virus de l'hépatite C***

Au cours des essais cliniques menés auprès de patientes traitées pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez les patientes recevant le traitement associant le glécaprévir et le pibrentasvir, des élévations du taux d'ALT ont également été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC. La fréquence d'élévations du taux d'ALT observée chez les utilisatrices de médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'œstradiol, était similaire à celle observée chez les femmes ne recevant aucun œstrogène; toutefois, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, la prudence est de mise en cas de coadministration avec le traitement associant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ainsi qu'avec l'association glécaprévir + pibrentasvir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### ***Ictère***

Il faut faire preuve de prudence chez les patientes qui ont des antécédents de troubles hépatiques et/ou biliaires. On doit cesser le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique et en rechercher la cause.

#### ***Exploration de la fonction hépatique***

Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. Pour de plus amples renseignements sur les analyses endocriniennes et les épreuves d'exploration de la fonction hépatique, veuillez consulter la rubrique [Surveillance et tests de laboratoire](#).

### **Immunitaire**

#### ***Œdème angioneurotique***

La prise d'œstrogènes exogènes peut provoquer l'apparition de symptômes d'œdème angioneurotique héréditaire ou acquis ou les exacerber.

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

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

### ***Examen physique***

Avant de commencer à prendre ESTROGEL®, la patiente doit subir un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. Les seins et les organes pelviens doivent faire l'objet des examens adéquats, et un test de Papanicolaou doit être réalisé. Une biopsie de l'endomètre doit être pratiquée uniquement lorsque les circonstances le commandent. Les examens et analyses de base doivent comprendre la mammographie, la détermination des taux sanguins de glucose, de calcium, de triglycérides et de cholestérol, de même qu'une exploration fonctionnelle du foie.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, ce qui permet d'évaluer la réponse à ce dernier. Par la suite, des examens doivent être réalisés au moins une fois par année. Les examens et analyses qui s'imposent doivent être effectués à intervalle régulier, déterminé par le médecin.

*Il est important d'encourager les patientes à pratiquer fréquemment l'autoexamen des seins.*

## **Neurologique**

### ***Insuffisance cérébrovasculaire***

Les patientes qui présentent des troubles visuels, des migraines avec aura, une aphasia transitoire, une paralysie ou une perte de conscience devraient cesser de prendre ce médicament.

### ***Démence***

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, le traitement associant *œstrogènes et progestatif* pourrait accroître le risque de démence probable chez les femmes de 65 ans ou plus.

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), sous-étude clinique de l'essai WHI portant sur la mémoire, visait à déterminer si l'HTS postménopausique (composée d'une *association œstrogènes et progestatif* ou d'*œstrogènes seuls* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (plage d'âge de 65 à 79 ans) qui ne présentaient pas de signe de démence au départ.

Dans le volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo durant une période moyenne de 4,05 ans. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées durant un an, sont les suivants :

- 23 cas additionnels de démence probable (45 chez les femmes recevant l'association œstrogènes et progestatif contre 22 dans le groupe placebo).

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude WHIMS, (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'ŒCÉ ou un placebo durant une période moyenne de 5,21 ans. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées durant un an, sont les suivants :

- 12 cas additionnels de démence probable (37 chez les femmes recevant l'*œstrogénothérapie seule* contre 25 dans le groupe placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Lorsque les données du volet sur le traitement associant *œstrogènes et progestatif* et du volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude WHIMS ont été combinées pour respecter le protocole original de cette sous-étude, dans une population de 10 000 femmes, en un an, on a noté :

- 18 cas additionnels de démence possible (41 chez les femmes recevant l'*association œstrogènes et progestatif* ou l'*œstrogénothérapie seule* contre 23 dans le groupe placebo).

### ***Épilepsie***

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes d'épilepsie puisque les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent entraîner une exacerbation de cette maladie.

### **Rénal**

#### ***Rétention liquidienne***

Les œstrogènes peuvent causer de la rétention liquidienne. En conséquence, on doit faire preuve d'une prudence toute particulière dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal ou d'asthme. Si, dans l'un des cas mentionnés ci-dessus, l'exacerbation de la pathologie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée pendant le traitement, les bienfaits et les risques de ce dernier devraient être réévalués pour chaque patiente.

### **Peau**

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

Les produits appliqués sur la peau peuvent causer une sensibilisation. Même si ce phénomène est extrêmement rare, on doit avertir les patientes qui manifestent ce type de sensibilisation qu'elles pourraient avoir une réaction d'hypersensibilité grave si elles continuaient à utiliser le gel.

Ce médicament contient 0,5 g d'alcool (éthanol) par dose de 1,25 g de gel. Il peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau abîmée.

Ce produit est inflammable jusqu'à ce qu'il soit sec.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

ESTROGEL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Les œstrogènes et les progestatifs peuvent tous deux avoir des répercussions sur le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

ESTROGEL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.3 Enfants**

ESTROGEL<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux enfants.

#### **Transfert potentiel d'ESTROGEL<sup>®</sup> aux enfants :**

ESTROGEL<sup>®</sup> peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été appliqué.

Des cas de développement de bourgeons mammaires et de masses mammaires chez des jeunes filles prépubères, de puberté précoce, de gynécomastie et de masses mammaires chez des jeunes garçons prépubères après une exposition secondaire involontaire à l'estradiol en gel ont été signalés après la commercialisation du produit. Dans la plupart des cas, l'affection s'est résorbée avec la suppression de l'exposition à l'estradiol.

Les patientes doivent être informées :

- de ne pas laisser d'autres personnes, en particulier les enfants, entrer en contact avec la zone cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire. En cas de contact, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.
- de consulter un médecin en cas de signes et de symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à ESTROGEL®.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Aucune étude clinique n'a été menée pour étudier l'effet d'ESTROGEL® sur les femmes âgées de plus de 65 ans.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour ce qui a trait à l'induction potentielle de tumeurs malignes et aux effets indésirables comparables à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables ci-dessous ont été associés aux traitements associant œstrogènes et progestatif en général.

#### **Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique**

Altération des résultats des tests de coagulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#))

#### **Troubles cardiaques**

Palpitations, augmentation de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombose coronarienne

#### **Troubles endocriniens**

Augmentation de la glycémie et diminution de la tolérance au glucose

#### **Troubles oculaires**

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

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements et malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnements)

#### **Troubles généraux et problèmes au site d'administration**

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

### **Troubles hépatobiliaires**

Trouble de la vésicule biliaire, dysfonctionnement hépatique asymptomatique et ictère cholestatique

### **Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif**

Possibilité de douleurs ostéomusculaires, y compris des douleurs aux jambes non liées à une affection thrombo-embolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines)

### **Troubles du système nerveux**

Exacerbation des crises de migraine, céphalées, étourdissements et névrite

### **Troubles psychiatriques**

Dépression, nervosité et irritabilité

### **Troubles rénaux et urinaires**

Cystite, dysurie, rétention sodique et œdème

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Métrorragies, microrragie, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons et écoulements vaginaux, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, manifestations rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale, gonflement et sensibilité mammaires

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme et acné

### **Troubles vasculaires**

Cas isolés de thrombophlébite et troubles thrombo-emboliques

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Puisque 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 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 d'un médicament provenant d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et estimer les taux.

Le tableau 2 illustre les événements indésirables signalés par les patients dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de deux ans mené dans un seul centre auprès de groupes parallèles (titre : *Percutaneous Oestradiol as prophylaxis in early postmenopausal women*). Cet essai visait à examiner l'efficacité et l'innocuité d'ESTROGEL<sup>®</sup> administré seul ou en association, soit avec de la progestérone micronisée, soit avec du calcium, dans le traitement des symptômes postménopausiques, comparativement au placebo. Au total, 57 patientes ont été réparties de façon aléatoire en 4 groupes pour recevoir l'un des traitements suivants : (1) ESTROGEL<sup>®</sup> à 5 g (3 mg d'E<sub>2</sub>) + un comprimé de placebo par jour (n = 15), (2) ESTROGEL<sup>®</sup> à 5 g (3 mg d'E<sub>2</sub>) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale par jour (n = 14), (3) placebo (par voie percutanée) + 1 comprimé de calcium à 1 000 mg par voie orale par jour (n = 15), (4) placebo (par voies percutanée et orale) [n = 13]. Après un an, les patientes qui recevaient ESTROGEL<sup>®</sup> ont également reçu de la progestérone micronisée du jour 13 au jour 24 de chaque mois.



**Tableau 2 – Événements indésirables signalés par au moins une patiente de chaque groupe : manifestations par groupe de traitement**

Événement indésirable signalé	ESTROGEL® n (%)	ESTROGEL® + calcium n (%)	Calcium n (%)	Placebo n (%)
Troubles gastro-intestinaux	1 (6,7 %)	2 (14,3 %)	5 (33,3 %)	2 (15,4 %)
Trouble de saignement utérin et érosion vaginale	2 (13,3 %)	2 (14,3 %)	1 (6,7 %)	0
Sécheresse vulvovaginale	0	0	2 (13,3 %)	1 (7,7 %)
Bouffées de chaleur	0	0	0	1 (7,7 %)
Arthralgie	1 (6,7 %)	0	0	0
Tumeur bénigne du sein	0	0	0	1 (7,7 %)
Mélanome malin de l'œil	0	0	1 (6,7 %)	0
Ulcère du duodénum	0	0	0	1 (7,7 %)
Anémie	0	0	0	1 (7,7 %)
Prurit et érythème au site d'application	1 (6,7 %)	0	1 (6,7 %)	0

Au total, 21 patientes ont signalé des événements indésirables, qui sont présentés dans le tableau 2. Des malaises gastro-intestinaux ont été signalés par 10 patientes, 2 dans le groupe placebo, 5 dans le groupe calcium seul, 1 dans le groupe ESTROGEL® seul et 2 dans le groupe

ESTROGEL® + calcium. Les effets gastro-intestinaux ont été attribués à la supplémentation en calcium. Par ailleurs, deux cas de prurit associé à un érythème au site d'application ont été signalés : 1 cas dans le groupe ESTROGEL® (cette patiente s'est retirée de l'essai avant la fin du premier mois de traitement) et 1 cas dans le groupe calcium (cette patiente a signalé un prurit associé à de l'érythème au site d'application durant les 3 à 6 premiers mois du traitement). Des troubles de saignements utérins associés à de l'érosion vaginale ont été signalés par 4 patientes traitées par ESTROGEL® ou par ESTROGEL® + calcium. Aucune variation significative n'a été signalée sur le plan des paramètres des épreuves de laboratoire.

Si ces manifestations persistent, le recours à l'hormonothérapie substitutive doit être remis en question.

### 8.3

### 8.4

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des œstrogènes administrés par voie orale.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation abusive d'alcool au cours de l'hormonothérapie substitutive peut entraîner une augmentation de la concentration d'estradiol dans le sang.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les paragraphes suivants contiennent des renseignements sur les interactions médicamenteuses associées aux préparations à base d'éthinylœstradiol (notamment, les contraceptifs oraux) qui ont été rapportées dans la documentation publique (tableaux 3 et 4). On ignore si ces interactions se produisent avec des médicaments contenant d'autres types d'œstrogènes.

Il est recommandé de surveiller les patientes au cours du traitement.

**Tableau 3 – Médicaments qui peuvent avoir un effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol**

Médicament	Réf.	Mode d'action proposé	Effet
Acétaminophène	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Anticonvulsivants Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol
Acide ascorbique	Documentation		Augmentation de l'ASC ou des concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol, ou de ces deux paramètres à la fois
Atorvastatine	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol augmentent de 20 %.
Rifampine	Documentation	Biotransformation amplifiée de l'éthinylœstradiol	Diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol. Les études pharmacocinétiques n'ont pas permis d'associer la prise d'antibiotiques (autres que la rifampine) à un effet constant sur les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes synthétiques.
Troglitazone	Documentation		Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol), les valeurs liées à l'ASC de l'éthinylœstradiol baissent de 30 %.

**Tableau 4 – Modification du mode d'action des médicaments pris en concomitance avec certains produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol)**

Médicament	Réf.	Effet
Acétaminophène	Documentation	Diminution des concentrations plasmatiques d'acétaminophène
Acide clofibrrique	Documentation	Augmentation de la clairance de l'acide clofibrrique
Cyclosporine	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de cyclosporine
Morphine	Documentation	Augmentation de la clairance de la morphine
Prednisolone	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de prednisolone
Acide salicylique	Documentation	Augmentation de la clairance de l'acide salicylique
Témazepam	Documentation	Augmentation de la clairance du témazepam
Théophylline	Documentation	Augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline

Les médicaments contenant de l'éthinylœstradiol peuvent inhiber la biotransformation d'autres composés ou provoquer la conjugaison d'autres composés.

Au cours des études cliniques portant sur un traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, des élévations du taux d'ALT de plus de 5 fois la LSN sont survenues beaucoup plus fréquemment chez les utilisatrices de produits contenant de l'éthinylœstradiol (p. ex., des CHC). Chez les utilisatrices de produits contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, la fréquence d'élévations du taux d'ALT était similaire à celle observée chez les femmes ne recevant aucun œstrogène; cependant, en raison du nombre limité de femmes à qui ces autres œstrogènes sont prescrits, la prudence est de mise en cas de coadministration avec le schéma thérapeutique associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, et également avec le traitement d'association glécaprévir/pibrentasvir.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction entre ESTROGEL® et les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

On a découvert que certains produits à base de plantes médicinales (p. ex., le millepertuis), offerts en vente libre, pourraient altérer la biotransformation des stéroïdes et, par conséquent, l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes ou de progestatifs.

Les médecins et autres professionnels de la santé doivent connaître les produits en vente libre pris par leur patiente, y compris ceux qui contiennent des herbes médicinales et les produits naturels, en vente dans les nombreux magasins de produits naturels.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Les résultats de certaines explorations des fonctions endocrinienne et hépatique pourraient être faussés par les produits contenant des œstrogènes :

- augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; hausse des taux de fibrinogène et intensification de l'activité du fibrinogène; augmentation des concentrations des facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X; augmentation de l'agrégation plaquettaire provoquée par la noradrénaline; diminution des taux d'antithrombine III;
- hausse des taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), d'où une augmentation de la concentration totale d'une hormone thyroïdienne dans le sang ( $T_4$ ), démontrée par chromatographie ou par dosage radio-immunologique; diminution de la fixation de la  $T_3$  libre sur résine échangeuse d'ions témoignant de la hausse de la concentration de TBG; aucune modification de la concentration de  $T_4$  libre;
- les concentrations sériques d'autres protéines de liaison peuvent être plus élevées, par exemple, la transcortine (CBG) et la protéine porteuse de stéroïdes sexuels (SHBG), d'où une hausse des concentrations de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels dans le sang; les concentrations d'hormones libres ou actives sur le plan biologique restent les mêmes;
- intolérance au glucose;
- augmentation des concentrations sériques de triglycérides et de phospholipides.

L'administration d'ESTROGEL®, seul ou en association avec la progestérone micronisée par voie orale, n'exerce aucun effet sur l'antithrombine III. Chez des femmes ménopausées traitées durant trois mois par ESTROGEL® et par la progestérone micronisée par voie orale, on n'a

constaté aucune modification importante de la numération plaquettaire, du thromboélastogramme, des facteurs II, VII, IX et X, du temps de prothrombine, du fibrinogène, de l'antithrombine III et du plasminogène. On n'a pas davantage remarqué de tendance à l'hypercoagulabilité. On a observé une diminution modérée de l'agrégation plaquettaire sans symptôme clinique associé. Le fait d'associer la progestérone micronisée par voie orale à ESTROGEL® n'occasionne aucun déséquilibre entre les prostanoïdes vasoactifs que sont la PGI2 et le TXA2.

Une étude a révélé que l'estradiol administré par voie transdermique favorise l'effet anticoagulant dû à la protéine C activée (sensibilité à la protéine C activée), phénomène probablement imputable à la diminution de la concentration du facteur VIII.

Les essais cliniques ayant porté sur l'estradiol administré par voie percutanée ont révélé que cette hormone n'avait pas entraîné d'augmentation des concentrations de SHBG, ou avait entraîné une augmentation moins marquée que celle provoquée par les œstrogènes conjugués par voie orale.

Une étude a révélé que l'administration d'estradiol par voie transdermique n'était pas associée à une augmentation significative des concentrations de TBG et de CBG dans le sang.

Les résultats des analyses mentionnées ci-dessus ne doivent être jugés fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines. Tout pathologiste appelé à faire l'examen de prélèvements provenant d'une patiente qui reçoit une HTS doit savoir que la patiente reçoit le traitement en question.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Pharmacologie des œstrogènes**

L'administration quotidienne d'une dose de 2,5 g ou de 5 g d'ESTROGEL® (correspondant respectivement à 1,5 mg et à 3 mg d'estradiol) se traduit par une concentration sérique moyenne d'estradiol d'environ 80 pg/mL (294 pmol/L) et 150 pg/mL (551 pmol/L), respectivement. L'application d'ESTROGEL® entraîne également une hausse du taux sérique d'estrone, réalisant un ratio estradiol/estrone égal environ à 1. Par conséquent, après l'utilisation d'ESTROGEL®, les taux sériques obtenus tant pour l'estradiol que pour l'estrone, de même que le ratio estradiol/estrone dans le sérum, correspondent aux taux physiologiques observés durant la phase folliculaire du cycle menstruel normal.

L'œstrogène exerce un effet proportionnel à la dose administrée sur la mitose (prolifération) de l'endomètre. Lorsqu'elle n'est pas compensée par l'administration d'un progestatif, la prise d'œstrogènes peut augmenter le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Par conséquent, ESTROGEL® doit être prescrit en association avec une dose adéquate d'hormone progestative aux femmes non hystérectomisées.

### **10.1 Mode d'action**

ESTROGEL® est un gel hydro-alcoolique, administré par voie transdermique, contenant 0,06 % d'estradiol 17  $\beta$  (E<sub>2</sub>), une hormone physiologique.

## 10.2 Pharmacodynamie

Les femmes ménopausées qui suivent un traitement avec ESTROGEL® obtiennent un soulagement rapide et efficace de leurs symptômes climatériques, comme les bouffées vasomotrices, l'atrophie vaginale et l'insomnie. L'administration concomitante d'un progestatif ne diminue pas l'efficacité d'ESTROGEL® pour ce qui est de soulager les symptômes climatériques, sans compter qu'elle constitue une méthode efficace pour prévenir l'hyperplasie endométriale occasionnée par la prise d'œstrogènes.

En général, l'administration d'ESTROGEL® en association avec un substitut de la progestérone n'a pas d'influence majeure sur les tensions artérielles systolique et diastolique ni sur la fréquence cardiaque des femmes normotendues. Une seule étude ouverte, portant sur des femmes normotendues et hypertendues a rapporté, après 3 ans de traitement, une baisse minime, mais statistiquement significative, de la tension artérielle (laquelle est demeurée dans les limites normales). L'administration d'ESTROGEL® ne modifie pas de façon notable le taux de rénine, même chez les sujets diabétiques.

L'administration d'ESTROGEL® est dépourvue d'effet majeur sur le métabolisme glucidique, même chez les femmes atteintes d'un diabète non insulino-dépendant.

## 10.3 Pharmacocinétique

L'administration percutanée d'ESTROGEL® produit des concentrations plasmatiques d'estradiol et d'estrone analogues à celles que l'on observe pendant la phase folliculaire du cycle ovarien.

### Absorption

À la suite de son application cutanée chez l'humain, ESTROGEL® pénètre rapidement dans la couche cornée, puis diffuse lentement, pendant plusieurs heures, dans l'épiderme et le derme. Ensuite, il passe dans le système sanguin. ESTROGEL® sèche dans les 2 à 5 minutes qui suivent son application sur la peau.

Au total, 17 femmes ménopausées ont appliqué une dose quotidienne de 2,5 g d'ESTROGEL® sur la face postérieure d'un de leurs bras, du poignet jusqu'à l'épaule, durant 14 jours consécutifs.

Au jour 12, les concentrations sériques maximales d'estradiol et d'estrone s'établissaient à 117 pg/mL et à 128 pg/mL, respectivement. La même journée, après l'administration d'une dose de 2,5 g d'ESTROGEL®, les concentrations sériques moyennes d'estradiol et d'estrone en fonction du temps se chiffraient respectivement à 76,8 pg/mL et à 95,7 pg/mL, pour l'ensemble de l'intervalle posologique de 24 heures.

**Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques d'ESTROGEL® chez l'humain**

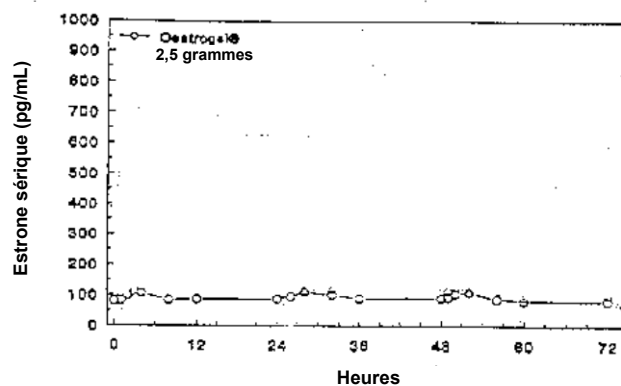
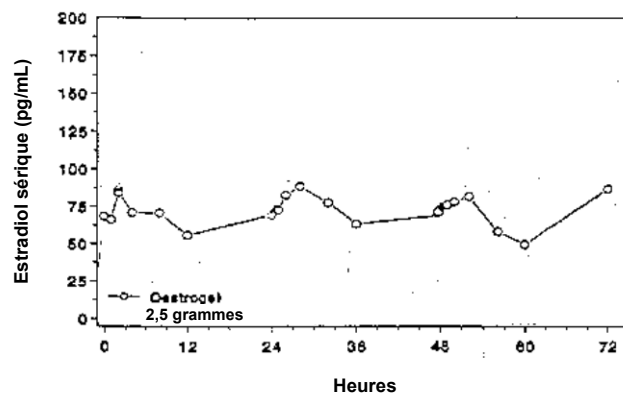
Jour	Paramètre	Estradiol	Estrone	Ratio estradiol/estrone
11	C <sub>max</sub>	114 pg/mL (44) (417 pmoles/L)	128 pg/mL (57) (473 pmoles/L)	1,02 (42) -
	T <sub>max</sub>	9,50 (102)	7,83 (106)	0,85 (42)
	ASC (0-24 heures)	1 745 (40)	2 343 (56)	-
	C <sub>m</sub>	72,2 pg/mL (39) (264 pmoles/L)	92,8 pg/mL (57) (343 pmoles/L)	

Jour	Paramètre	Estradiol	Estrone	Ratio estradiol/estrone
12	C <sub>max</sub>	117 pg/mL (42) (428 pmoles/L)	128 pg/mL (57) (473 pmoles/L)	1,09 (55) -
	T <sub>max</sub>	6,75 (126)	12,7 (70)	0,81 (38)
	ASC (0-24 heures)	1 684 (37)	2 326 (54)	-
	C <sub>m</sub>	76,8 pg/mL (30) (281 pmoles/L)	95,7 pg/mL (53) (354 pmoles/L)	
13	C <sub>max</sub>	117 pg/mL (51) (428 pmoles/L)	123 pg/mL (63) (455 pmoles/L)	1,08 (35) -
	T <sub>max</sub>	7,92 (124)	6,50 (111)	0,81 (33)
	ASC (0-24 heures)	1 624 (55)	2 142 (62)	-
	C <sub>m</sub>	70,7 pg/mL (50) (259 pmoles/L)	88,3 pg/mL (60) (326 pmoles/L)	

C<sub>max</sub> Concentration sérique maximale (pg/mL)  
T<sub>max</sub> Temps écoulé jusqu'à l'obtention de la concentration maximale (h)  
ASC (0-24 heures) Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, entre 0 et 24 heures  
C<sub>m</sub> Concentration sérique moyenne (pg/mL)

Les figures 1 et 2 illustrent les courbes de la concentration moyenne d'estradiol et d'estrone en fonction du temps.

**Figures 1 et 2 – Concentration sérique d'estradiol et d'estrone en fonction du temps du 11<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> jour suivant la prise de doses répétées de 2,5 g d'ESTROGEL<sup>®</sup> chez des femmes ménopausées**



L'administration percutanée quotidienne d'ESTROGEL<sup>®</sup> se traduit par des taux plasmatiques d'estradiol croissants, qui culminent après 4 ou 5 jours de traitement, puis restent relativement stables par la suite.

### **Distribution**

La distribution des œstrogènes exogènes et celle des œstrogènes endogènes sont similaires. Les œstrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement plus concentrés dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les œstrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine.

### **Métabolisme**

Qu'ils soient exogènes ou endogènes, les œstrogènes sont biotransformés de la même façon. Les œstrogènes présents dans le sang résultent d'un équilibre dynamique entre leurs diverses interconversions métaboliques. Ces transformations se produisent surtout dans le foie. L'estradiol est converti, de manière réversible, en estrone, et ces deux substances peuvent être transformées en estriol, principal métabolite des œstrogènes qui est éliminé par les reins. Les œstrogènes suivent un cycle entéro-hépatique, par sulfo- ou glucuro-conjugaison au niveau du foie, puis une excrétion par voie biliaire des dérivés conjugués dans l'intestin, une hydrolyse au niveau de l'intestin suivie d'une réabsorption. Chez la femme ménopausée, les formes sulfoconjuguées, essentiellement du sulfate d'estrone, comptent pour une grande partie des œstrogènes du sang et servent en quelque sorte de réservoir, puisque ces œstrogènes peuvent redevenir actifs. L'estradiol contenu dans ESTROGEL<sup>®</sup> ne subit pas l'effet de premier passage hépatique; on ignore la portée de cette observation sur le plan clinique.

### **Élimination**

L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont excrétés dans l'urine tout comme les métabolites glucuroconjugués et sulfoconjugués.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'ESTROGEL<sup>®</sup> chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

#### ***Enfants***

ESTROGEL<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux enfants.

#### ***Sexe***

ESTROGEL<sup>®</sup> doit être utilisé uniquement par des femmes.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à une température ambiante (15 °C à 30 °C).

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).



## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

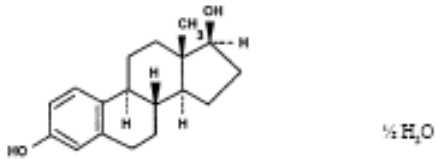
Nom propre : Estradiol 17  $\beta$  (sous forme d'estradiol semi-hydraté)

Nom chimique : estra-1,3,5(10)-triène-3,17  $\beta$ -diol hémihydraté

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

Masse moléculaire : 281,4

Formule de structure :



#### Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Poudre cristalline inodore de couleur blanche ou crème

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau; peu soluble dans les huiles végétales; soluble dans l'alcool, l'acétone, le dioxane, le chloroforme et dans les solutions d'hydroxydes alcalins fixes.

Point de fusion (intervalle) : De 173 °C à 179 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Hormonothérapie substitutive

**Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques (hormonothérapie substitutive)**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
Essai Dupont	Essai à répartition aléatoire, à simple insu et contrôlé portant sur un traitement actif	A : Estradiol 17 $\beta$ (2,5 g/jour, voie percutanée) B : Œstrogènes conjugués oraux (0,625 mg/jour, voie orale) La dose d'estradiol 17 $\beta$ et d'œstrogènes conjugués par voie orale a été ajustée au cours des 3 premiers cycles en fonction des symptômes cliniques. Le traitement a été administré du jour 1 au jour 25 d'un cycle de 28 jours durant 6 mois. Aux jours 12 à 25, une dose de 200 mg de progestérone micronisée a été administrée par voie orale (chez les patientes non hystérectomisées).	A : 32 <sup>a</sup> B : 31 <sup>b</sup>	A : 37-59 B : 34-60	Féminin
Essai March	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené dans un seul centre	A : Estradiol 17 $\beta$ (2,5 g/jour, voie percutanée); B : Gel placebo (voie percutanée) Traitement administré 3 semaines par mois durant une période de 3 mois.	A : 22 B : 22	48-50	Féminin
Essai Christiansen	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé mené auprès de groupes parallèles dans un seul centre	A : Estradiol 17 $\beta$ (5 g/jour; voie percutanée) + comprimé placebo (chaque jour) B : Estradiol 17 $\beta$ (5 g/jour; voie percutanée) + comprimé de calcium (1 000 mg/jour) C : Comprimé de calcium (1 000 mg/jour) + placebo (voie percutanée) D : Placebo (voie percutanée et voie orale) Estradiol 17 $\beta$ / placebo par voie percutanée du jour 1 au jour 24 d'un cycle de 28 jours. De la progestérone a été offerte ouvertement aux sujets recevant l'estradiol 17 $\beta$ (A, B) après la première année de traitement, du jour 13 au jour 24 de chaque mois.	A : 15 B : 14 C : 15 D : 13	49-51	Féminin

<sup>a</sup> 16 femmes hystérectomisées en postménopause; 16 femmes non hystérectomisées en postménopause

<sup>b</sup> 15 femmes hystérectomisées en postménopause; 16 femmes non hystérectomisées en postménopause

## **Essais pivots**

### **Essai Dupont**

Un essai contrôlé à simple insu et à répartition aléatoire a été mené dans le but de comparer l'efficacité de l'estradiol 17  $\beta$  à celle des œstrogènes conjugués par voie orale dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive (comprenant ou non l'adjonction de la progestérone micronisée par voie orale) d'une durée de 6 mois. Les paramètres d'efficacité étaient déterminés par la surveillance des symptômes climatériques, la transformation de l'endomètre et les profils endocriniens. En tout, 63 femmes en postménopause et en bonne santé ont participé à cet essai dans le cadre duquel de l'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) ou des œstrogènes conjugués par voie orale (0,625 mg) ont été administrés chaque jour à des femmes hystérectomisées (31 femmes, dont 16 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ ) et des femmes non hystérectomisées (32 femmes, dont 16 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ ) du jour 1 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Les femmes non hystérectomisées ont également reçu 200 mg de progestérone micronisée par voie orale du jour 12 au jour 25 d'un cycle de 28 jours. Aucune patiente n'a abandonné le traitement avant la fin de l'essai. La posologie de l'estradiol 17  $\beta$  et celle des œstrogènes conjugués oraux ont été ajustées au cours des trois premiers cycles en fonction des symptômes cliniques.

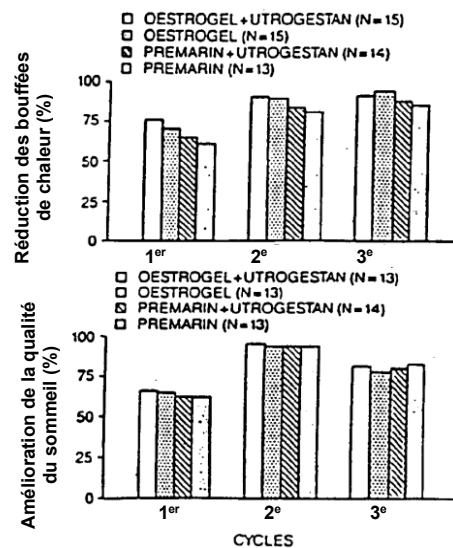
L'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) administré avec ou sans progestérone s'est révélé efficace pour soulager les symptômes climatériques chez 56 % des femmes. La prise d'œstrogènes conjugués oraux (0,625 mg) avec ou sans progestérone a donné lieu à un soulagement des symptômes chez 56 % et 40 % des patientes, respectivement. Après le premier cycle, la dose d'estradiol 17  $\beta$  a été ajustée à 3,75 g chez 34 % des femmes, alors que 24 % des femmes recevant des œstrogènes conjugués par voie orale ont nécessité une augmentation à 0,9 mg. Au début du 3<sup>e</sup> cycle, la dose d'estradiol 17  $\beta$  a été augmentée à 5 g chez 9 % des femmes, alors que la dose d'œstrogènes conjugués par voie orale a dû être augmentée à 1,25 mg chez 26 % des femmes pour réduire davantage ou éliminer les bouffées de chaleur et améliorer la qualité du sommeil en réduisant les sueurs nocturnes (Figure 3).

L'estradiol 17  $\beta$  et les œstrogènes conjugués par voie orale, administrés ou non avec de la progestérone micronisée, ont tous deux entraîné une réduction des bouffées de chaleur et de l'insomnie causée par les sueurs nocturnes. Le pourcentage de patientes dont l'état s'est amélioré est devenu de plus en plus important au cours des trois premiers cycles grâce à l'ajustement de la dose d'œstrogènes (Figure 3). Sur le plan de l'asthénie, l'amélioration a été plus marquée chez les femmes recevant l'association d'estradiol 17  $\beta$  et de progestérone micronisée, comme cela a été déterminé lors du 2<sup>e</sup> cycle de traitement ( $p = 0,01$ ). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement pendant les cycles 1, 3 et 6 (Figure 4). Parmi les cas d'atrophie grave ou modérée de la muqueuse vaginale diagnostiqués avant le traitement, 80 % (8/10), 100 % (5/5), 93 % (13/14) et 73 % (11/15) étaient revenus à la normale à la fin du 6<sup>e</sup> cycle d'administration d'estradiol 17  $\beta$  en monothérapie, d'œstrogènes conjugués à prise orale en monothérapie, d'estradiol 17  $\beta$  + progestérone micronisée et d'œstrogènes conjugués oraux + progestérone micronisée, respectivement (Figure 5). L'estradiol 17  $\beta$  et les œstrogènes conjugués par voie orale ont tous deux procuré un soulagement des symptômes climatériques et atrophiques urogénitaux.

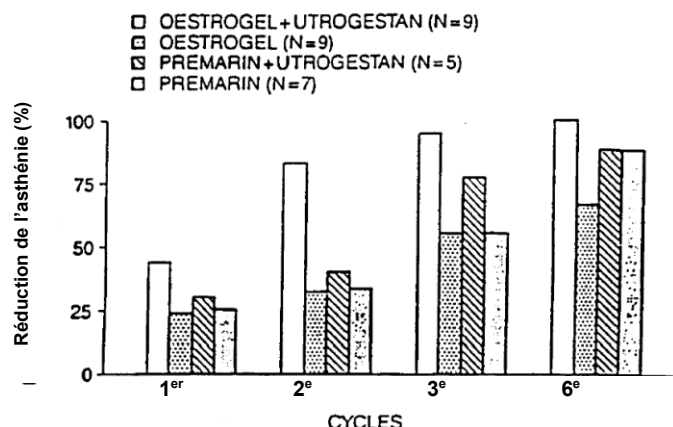
L'administration de l'estradiol 17  $\beta$  a donné lieu à des concentrations sériques d'estradiol 17  $\beta$  ( $E_2$ ) et d'estrone ( $E_1$ ) conformes aux paramètres préménopausiques. Le ratio  $E_2/E_1$  chez les patientes ayant reçu l'estradiol 17  $\beta$  a été à peu près égal à la norme physiologique de 1 (1,192), alors qu'il a été beaucoup plus faible parmi les patientes qui avaient reçu les œstrogènes conjugués par voie orale (0,137). Les concentrations sériques d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante ont pu être abaissées grâce à la prise des deux préparations

œstrogéniques, mais elles sont tout de même demeurées supérieures aux valeurs préménopausiques. L'ajout de la progestérone micronisée au traitement a accru l'effet inhibiteur de l'œstradiol 17  $\beta$  et des œstrogènes conjugués par voie orale sur l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante. Aucune variation de la concentration d'angiotensinogène n'a été signalée chez les patientes recevant l'œstradiol 17  $\beta$ , alors qu'une augmentation de 2,5 fois a été observée chez les femmes recevant des œstrogènes conjugués par voie orale, avec ou sans progestérone. Les patientes qui ont reçu la progestérone micronisée par voie orale, peu importe la préparation œstrogénique à laquelle elle était associée, ont présenté une concentration d'aldostérone accrue. Aucun symptôme clinique ou effet indésirable n'a été associé à l'augmentation des concentrations d'aldostérone et d'angiotensinogène; y compris l'absence de variation significative de la tension artérielle diastolique et de la tension artérielle systolique ou du poids. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après trois jours ou plus de traitement à la progestérone, et aucune patiente n'a présenté d'hyperplasie kystique ou glandulaire. L'inhibition de la prolifération de l'endomètre observée chez les patientes recevant 200 mg de progestérone micronisée en association avec de l'œstradiol 17  $\beta$  ou des œstrogènes conjugués par voie orale a semblé suffisante chez toutes les patientes. La plupart des patientes (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, et 34 % d'entre elles ont présenté des saignements de retrait réguliers. Selon les données dont on dispose à l'heure actuelle, l'œstradiol 17  $\beta$  administré en association avec de la progestérone micronisée par voie orale procure un soulagement efficace des symptômes climatériques et urogénitaux sans incidence sur la fonction hépatique, tout en maintenant le ratio  $E_2/E_1$  sérique conforme à la norme physiologique de 1,0.

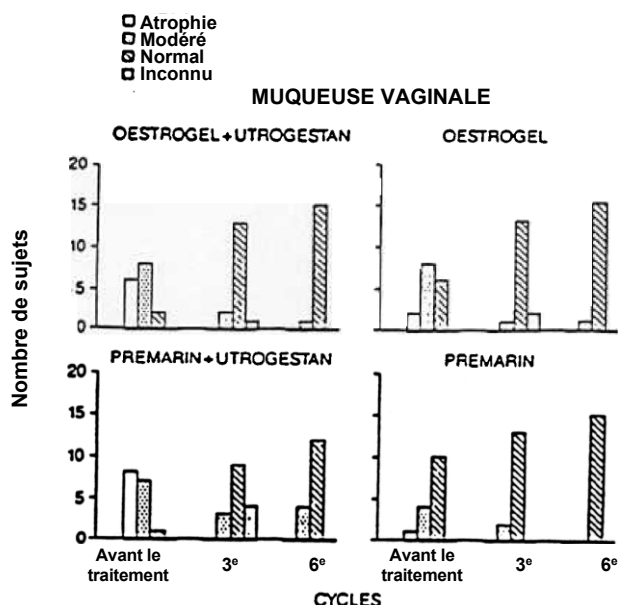
**Figure 3 – Pourcentage de réduction des bouffées de chaleur et d'amélioration de la qualité du sommeil au cours des trois premiers cycles d'hormonothérapie substitutive**



**Figure 4 – Pourcentage de réduction de l'asthénie (cycles 1 à 6)**



**Figure 5 – Effet de l'hormonothérapie substitutive sur la muqueuse vaginale**



### Essai March

Un autre essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g) à celles du placebo dans le traitement des symptômes ménopausiques d'intensité modérée à grave. La méthodologie du protocole était la suivante : essai d'une durée de 14 semaines, dont une période préliminaire de 2 semaines et une période de traitement à double insu de 12 semaines au cours de laquelle les patientes ont reçu soit de l'estradiol 17  $\beta$ , soit un placebo sous forme de gel. Parmi les 44 patientes qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire dans le cadre de l'essai, 22 ont reçu 2,5 g d'estradiol 17  $\beta$  3 semaines par mois pendant une période de 3 mois, et 22 ont reçu un placebo. Huit patientes n'ont pas mené l'essai à terme ou n'ont pas pu être évaluées pour déterminer l'efficacité du traitement.

Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réponse significativement plus importante sur le plan des symptômes vasomoteurs, comparativement aux patientes du groupe placebo. À l'issue des 3 mois de traitement, 95 % des patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont

présenté une réduction de l'intensité de leurs symptômes vasomoteurs, comparativement à 39 % des patientes du groupe placebo. Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises vasomotrices, comparativement aux patientes du groupe placebo. En tout, 65 à 85 % des patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté moins d'épisodes de bouffées de chaleur, comparativement à 30 % des patientes du groupe placebo. L'activité hormonale (telle que déterminée au moyen de la cytologie vaginale) et les taux d'estradiol ont été marqués par une augmentation statistiquement significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$ , comparativement aux patientes du groupe placebo. Les taux d'hormone folliculostimulante ont été réduits de façon significative chez les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$ , comparativement aux patientes du groupe placebo.

Les effets indésirables, d'intensité légère ou modérée, étaient conformes à ceux associés à l'œstrogénothérapie substitutive. Parmi les 16 patientes qui ont présenté des effets indésirables, 6 recevaient de l'estradiol 17  $\beta$ . Les patientes traitées à l'estradiol 17  $\beta$  ont signalé un peu plus d'effets indésirables que les patientes du groupe placebo.

### **Essai Christiansen**

Un troisième essai à répartition aléatoire, à double insu et mené auprès de groupes parallèles, a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'estradiol 17  $\beta$  administré seul ou en association avec du calcium, avec ou sans progestérone micronisée, dans le traitement des symptômes de la ménopause, comparativement à l'administration de calcium seul ou d'un placebo.

Parmi les 57 patientes qui ont participé à l'essai, d'une durée de 2 ans, 29 ont reçu de l'estradiol 17  $\beta$ . Au cours de la deuxième année, de la progestérone a été ajoutée ouvertement au traitement des patients ayant reçu l'estradiol 17  $\beta$ . L'efficacité et l'innocuité ont été déterminées grâce à l'évaluation des symptômes de la ménopause à l'aide de l'indice de Kupperman et de paramètres de laboratoire. Douze patientes ont abandonné le traitement avant la fin de l'essai; 9 d'entre elles recevaient de l'estradiol 17  $\beta$ .

Les groupes recevant l'estradiol 17  $\beta$  ont présenté une réduction significative de leurs symptômes ménopausiques. L'estradiol 17  $\beta$  a eu une incidence sur les bouffées de chaleur, l'insomnie et la nervosité. En ce qui a trait à l'intensité des symptômes vasomoteurs, la différence entre les traitements était statistiquement significative à chaque visite (sauf à la visite du mois 15). Les patientes du groupe placebo et du groupe calcium avaient au moins 70 % plus de risques de présenter un plus grand nombre de symptômes que les patientes des groupes estradiol 17  $\beta$ . Au mois 12, l'ajout de la progestérone par voie orale chez les patientes sous estradiol 17  $\beta$  n'a pas semblé avoir d'effet sur les symptômes ménopausiques.

L'effet indésirable le plus souvent signalé était un malaise gastro-intestinal secondaire à la supplémentation en calcium. Deux cas de prurit et d'érythème au site d'application ont également été signalés.

L'essai révèle que l'estradiol 17  $\beta$  est efficace et sûr dans le traitement des symptômes ménopausiques.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

L'administration percutanée d'estradiol 17  $\beta$  à des rates, à raison de 0,5 g/animal/jour durant 13 semaines, a entraîné la suppression du cycle œstral normal après 4 semaines et l'installation d'un œstrus permanent après 12 semaines. Une dose plus forte, soit de 2,5 g/animal/jour, a entraîné la suppression du cycle œstral normal après 2 semaines et l'installation d'un œstrus permanent après 4 semaines. La stimulation œstrogénique s'est accompagnée d'une diminution du poids des ovaires de 12 % et d'une augmentation du poids de l'utérus de 60 %. L'examen histologique de 19 organes n'a fait ressortir aucune modification permettant de conclure un effet toxique.

Dans un modèle d'expérimentation utilisant le cobaye, l'application d'estradiol 17  $\beta$  (à 0,06 %) n'a pas causé de dermatite allergique chez cet animal. On n'a observé aucune irritation cutanée importante à la suite de l'application de 0,5 g d'estradiol 17  $\beta$  (à 0,06 %) sur une surface cutanée intacte ou abrasée d'un pouce carré chez le lapin.

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes de synthèse et d'œstrogènes naturels augmente la fréquence des carcinomes du sein, du col de l'utérus, du vagin et du foie. L'administration percutanée d'estradiol 17  $\beta$  (2,5 g/100 g et 7,5 g/100 g de poids corporel) à des rates a produit des effets thérapeutiques sur l'utérus et le vagin, celles-ci montrant des signes d'œstrus sans effets secondaires de nature hyperplasique.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### ESTROGEL®

#### Estradiol 17 $\beta$ (sous forme de gel transdermique d'estradiol semi-hydraté)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ESTROGEL** 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 professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ESTROGEL**.

#### Mises en garde et précautions importantes

L'étude Women's Health Initiative (WHI) est une étude clinique d'envergure visant à évaluer les bienfaits et les risques liés au traitement associant *œstrogènes + progestatif* par voie orale et à l'*œstrogénothérapie simple*, comparativement au placebo (pilule ne contenant pas d'ingrédient actif) chez les femmes en postménopause.

Selon les résultats de l'étude WHI, l'association *œstrogènes + progestatif* par voie orale est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'AVC, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (formation de caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre) chez les femmes en postménopause.

L'étude de la WHI révèle également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru d'AVC et de thrombose veineuse profonde chez les femmes en postménopause ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus).

Par conséquent, une attention particulière doit être accordée aux éléments suivants :

- le risque accru de cancer envahissant du sein, de crise cardiaque, d'AVC et de formation de caillots de sang dans les poumons et dans les veines de gros calibre associé au traitement *œstrogènes + progestatif*.
- le risque accru d'AVC et de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre associé à l'*œstrogénothérapie simple*.
- le fait que les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies du cœur ou les AVC.
- le fait que les œstrogènes, associés ou non à un progestatif, doivent être utilisés à la **plus faible dose efficace** et durant la **période la plus courte** possible. Un suivi médical régulier est recommandé.

#### Pourquoi ESTROGEL est-il utilisé?

ESTROGEL s'utilise pour remplacer l'œstrogène chez les femmes en ménopause qui présentent des symptômes ménopausiques, dont les bouffées de chaleur, les perturbations du sommeil et la sécheresse vaginale. ESTROGEL ne doit pas être utilisé par des femmes non hystérectomisées (qui n'ont pas subi l'ablation de l'utérus) à moins qu'il soit pris avec un progestatif. ESTROGEL ne contient pas de progestatif.



Vous devriez discuter sérieusement des risques et des avantages de l'hormonothérapie substitutive (HTS) avec votre professionnel de la santé. Il faudrait discuter régulièrement avec lui de la nécessité de poursuivre le traitement par ESTROGEL.

### **Comment ESTROGEL agit-il?**

L'ingrédient médicamenteux que renferme ESTROGEL est l'estradiol, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en bonne santé qui sont en âge d'avoir des enfants, l'estradiol est le principal œstrogène produit par les ovaires.

À la ménopause, votre corps cesse de produire des œstrogènes. Lorsque votre taux d'œstrogènes commence à diminuer, vous pouvez ressentir des symptômes, comme une sensation de chaleur au niveau du visage, du cou et du buste, ou une sensation soudaine et intense de chaleur et des sueurs, de la difficulté à dormir et une sécheresse vaginale. Chez certaines femmes, les symptômes sont légers, mais chez d'autres, ils peuvent être plus intenses. ESTROGEL vient donc suppléer cette carence en œstrogènes pour aider à atténuer ces symptômes.

### **Quels sont les ingrédients dans ESTROGEL?**

Ingrédient médicamenteux : estradiol 17  $\beta$  (sous forme d'estradiol semi-hydraté).

Ingrédients non médicamenteux : carbopol 980, eau purifiée, éthanol et triéthanolamine.

### **ESTROGEL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Gel transdermique, 0,06 % p/p

ESTROGEL est offert en flacon-doseur contenant 80 g de gel. Une pression complète sur le poussoir (en enfonçant complètement la pompe) libère 1,25 g de gel. Cette quantité de gel renferme 0,75 mg d'estradiol 17  $\beta$ . La pompe contient 64 doses mesurées.

### **Ne prenez pas ESTROGEL si :**

- vous êtes allergique à l'estradiol 17  $\beta$  ou à l'un des ingrédients non médicamenteux dans ESTROGEL (voir **Quels sont les ingrédients dans ESTROGEL?**)
- vous avez une maladie du foie
- vous avez déjà eu un cancer du sein ou un cancer de l'endomètre (cancer de l'utérus)
- vous avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (prolifération exagérée de la couche interne de l'utérus)
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inexplicables ou inattendus
- vous êtes enceinte ou pensez l'être
- vous allaitez
- vous avez déjà eu une maladie coronarienne (y compris un infarctus) ou un accident vasculaire cérébral (AVC)
- vous avez des migraines
- vous avez des antécédents de formation de caillots de sang
- vous présentez une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines)
- vous avez perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux
- vous êtes atteinte d'un cancer hormonodépendant ou on soupçonne que vous l'êtes

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ESTROGEL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà eu une maladie du foie, des tumeurs au foie ou une jaunisse (coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau), ou des démangeaisons en rapport avec la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse
- vous avez déjà eu une maladie des seins (y compris des masses sur les seins) et(ou) subi une biopsie des seins, ou si une femme de votre famille a déjà eu un cancer du sein
- vous avez déjà eu une hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus)
- vous avez déjà ressenti une pression ou une douleur dans le ventre ou la région pelvienne
- vous avez des antécédents de fibromes utérins (tissu anormalement épais dans l'utérus) ou d'endométriose (anomalie de la couche interne de l'utérus)
- vous avez des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'AVC ou des antécédents familiaux de formation de caillots de sang
- vous avez des antécédents personnels de migraines
- vous avez des antécédents personnels de thrombophlébite évolutive (inflammation des veines)
- vous fumez
- vous faites de l'hypertension artérielle
- vous avez déjà eu une maladie des reins, fait de l'asthme ou de l'épilepsie (convulsions)
- vous avez eu une maladie des os (y compris certains problèmes métaboliques ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang)
- vous avez reçu un diagnostic de diabète
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie touchant un pigment du sang)
- vous avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides (type de graisse dans le sang)
- vous avez déjà fait une dépression
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique (héréditaire ou acquis) ou si vous avez connu des épisodes d'enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du système digestif
- vous avez reçu un diagnostic de lupus
- vous avez reçu un diagnostic de perte de l'audition causée par une otospongiose
- vous êtes infectée par le virus de l'hépatite C (VHC)

**Autres mises en garde à connaître :**

### **Cancer du sein**

- Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo.
- Selon les résultats de l'étude WHI, il n'y a aucune différence en ce qui concerne le risque de cancer du sein entre les femmes en postménopause qui ont déjà subi une hystérectomie et qui prennent des *œstrogènes seuls* et celles qui prennent un placebo.
- Les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ne doivent pas prendre des *œstrogènes*.
- De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses aux seins, celles qui ont subi des biopsies mammaires ou qui ont obtenu un résultat anormal à une mammographie (radiographie des seins) doivent discuter avec leur professionnel de la santé avant d'entreprendre une hormonothérapie.
- Les femmes devraient subir une mammographie avant le début de l'hormonothérapie substitutive, et à intervalles réguliers pendant le traitement selon les recommandations de leur professionnel de la santé.

- L'examen régulier des seins par un professionnel de la santé ainsi que la pratique régulière de l'autoexamen des seins sont recommandés à toutes les femmes. Demandez à votre professionnel de la santé de vérifier votre technique d'autoexamen.

### **Prolifération excessive de la couche interne de l'utérus et cancer de l'utérus**

- Le recours à l'*œstrogénothérapie simple* par les femmes en postménopause non hystérectomisées est associé à une augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus), ce qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la couche interne de l'utérus).
- Si vous n'avez pas subi d'hystérectomie, vous devez prendre un progestatif (autre hormone) de façon régulière durant un certain nombre de jours chaque mois pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.
- Vous devriez discuter du traitement progestatif et des facteurs de risque liés à l'hyperplasie et au carcinome de l'endomètre avec votre professionnel de la santé. Il est également recommandé d'informer votre professionnel de la santé de tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.
- Si vous avez subi une ablation de l'utérus, vous ne risquez pas de présenter une hyperplasie ou un carcinome de l'endomètre. C'est pourquoi le traitement progestatif n'est généralement pas requis chez les femmes hystérectomisées.

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

- Certaines études ont révélé que le traitement aux *œstrogènes* pendant une durée de 5 ans ou plus, administrés seuls ou en association avec un *progestatif*, est associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

### **Maladies du cœur et AVC**

- Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo.
- Les résultats de l'étude de la WHI révèlent également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru d'AVC chez les femmes hystérectomisées en postménopause, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence sur le plan du risque de maladie coronarienne chez cette population de femmes.

### **Troubles de la coagulation**

- Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes en postménopause, comparativement au placebo.
- Les résultats de l'étude WHI révèlent également que l'*œstrogénothérapie simple* est associée à un risque accru de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre chez les femmes hystérectomisées en postménopause, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence pour ce qui est du risque de formation de caillots de sang dans les poumons.
- Le risque de formation de caillots de sang augmente en fonction de l'âge, des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, du tabagisme et d'un excès de poids important. Le risque de formation de caillots de sang augmente également de façon temporaire en cas d'immobilisation prolongée et par suite d'une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque liés à la formation de caillots de sang puisque ces derniers peuvent mettre la vie en danger ou causer des déficiences graves.

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

- Chez les femmes en postménopause, l'œstrogénothérapie a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

### **Démence**

- La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), une sous-étude réalisée dans le cadre de l'essai WHI, a révélé que le traitement associant *œstrogènes + progestatif* par voie orale est associé à un risque accru de démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles) chez les femmes âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo.
- L'étude WHIMS n'a toutefois pas révélé de différence sur le plan du risque de démence associée à l'*œstrogénothérapie simple* chez les femmes hystérectomisées en postménopause âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo.

### **Sensibilité de contact**

- Appliquer des produits sur la peau peut donner lieu à des réactions de sensibilité de contact. Bien qu'extrêmement rares, les réactions de sensibilité de la peau peuvent se transformer en réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) grave en cas d'utilisation continue du gel.

### **Enfants**

- ESTROGEL peut être transféré accidentellement à d'autres personnes à partir de la zone cutanée où il a été appliqué.
- Ne laissez personne, en particulier des enfants, entrer en contact avec la zone de votre peau exposée. Si nécessaire, couvrez le site d'application avec des vêtements une fois que le gel est sec.
- Si un enfant entre en contact avec la zone de peau sur laquelle ESTROGEL a été appliqué, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.
- Tout jeune enfant qui a été exposé à ESTROGEL peut présenter des signes de puberté inattendus (par exemple, apparition de bourgeons mammaires). Dans la plupart des cas, ces symptômes disparaissent lorsque l'enfant n'y est plus exposé.
- Si vous remarquez tout signe ou symptôme (par exemple, le développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à ESTROGEL, dites-le à votre professionnel de la santé.

### **Analyses sanguines et surveillance**

- ESTROGEL ne doit être utilisé que sous la supervision d'un professionnel de la santé.
- Vous ferez l'objet d'un suivi régulier (au moins une fois par année) pour permettre de repérer tout effet secondaire du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Il se peut qu'à cette occasion, votre professionnel de la santé vérifie votre pression sanguine et qu'il procède à un test de Papanicolaou (test Pap) ainsi qu'à un examen de vos seins et à un examen gynécologique. Vous devriez subir une mammographie avant de commencer votre traitement, puis aux intervalles réguliers recommandés par votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait également demander que des analyses sanguines soient faites. Ces tests permettront de vérifier votre taux de sucre dans le sang, votre taux de calcium dans le sang, votre taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi que la santé de votre foie. C'est votre professionnel de la santé qui décidera du moment pour effectuer les analyses sanguines et qui en 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 de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ESTROGEL :**

- les barbituriques, des médicaments qui favorisent la détente et provoquent la somnolence; ils sont utilisés notamment pour traiter l'anxiété et l'insomnie
- les anticonvulsivants, utilisés pour prévenir les convulsions, comme les hydantoïnes, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne
- le méprobamate, un tranquillisant utilisé pour traiter l'anxiété
- la rifampine, utilisée pour traiter les infections bactériennes, comme la tuberculose
- l'atorvastatine, utilisée pour réduire le cholestérol
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes
- l'aminoglutéthimide, utilisé pour traiter les problèmes de la glande surrénale tels que le syndrome de Cushing ou le cancer
- certains produits à base d'herbes médicinales, comme le millepertuis, qui est utilisé pour traiter la dépression
- les antidiabétiques tels que la troglitazone, utilisée pour traiter le diabète de type 2
- la vitamine C (acide ascorbique)
- l'acétaminophène, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- les contraceptifs oraux (« la pilule ») contenant de l'éthinylœstradiol
- les progestatifs
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) tels que l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou un traitement associant le glécaprévir et le pibrentasvir
- les anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins
- les médicaments utilisés pour maîtriser l'hypertension artérielle
- ESTROGEL pourrait altérer les résultats de certaines analyses sanguines. Si vous devez subir des analyses sanguines, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez ESTROGEL

**Comment prendre ESTROGEL :**

- ESTROGEL est uniquement conçu pour un usage topique.
- ESTROGEL contient de l'alcool. Il peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau abîmée.
- ESTROGEL est inflammable jusqu'à ce qu'il soit sec.
- ESTROGEL ne tache pas et ne dégage aucune odeur.
- Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose d'ESTROGEL adaptée à vos besoins. Deux mois après le début de votre traitement, une fois que vous aurez bien maîtrisé la technique d'application de votre gel, votre professionnel de la santé effectuera une analyse sanguine pour déterminer la quantité d'estradiol dans votre sang. Il est possible qu'il augmente ou réduise votre dose. Une sensibilité des seins ou des saignements sont des signes que la dose est trop élevée. Par contre, si la dose choisie ne permet pas de maîtriser vos symptômes de ménopause, il se peut qu'elle soit trop faible. Ne modifiez pas la dose de votre médicament sans en parler à votre professionnel de la santé.
- ESTROGEL doit être appliqué de façon cyclique, en respectant l'un des calendriers suivants :
  - Chaque mois civil : du jour 1 au jour 25.
  - Chaque cycle de 28 jours : du jour 1 au jour 21.

- Si vous n'êtes plus menstruée ou que vos menstruations sont devenues irrégulières, vous pouvez commencer à prendre ESTROGEL à n'importe quel moment. Si vos symptômes ne sont pas maîtrisés pendant la période sans traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il se peut qu'il vous recommande d'appliquer ESTROGEL de façon continue.
- ESTROGEL peut être appliqué le matin ou le soir, de préférence environ à la même heure chaque jour.
- **N'appliquez PAS ESTROGEL :**
  - sur les seins
  - sur le visage
  - sur une peau irritée ou abîmée

### Utilisation du flacon-doseur ESTROGEL

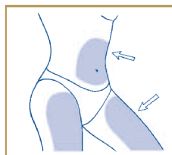
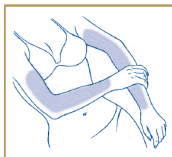
#### 1. Retirez le capuchon du flacon-doseur.

#### 2. Amorcez la pompe.

- Lorsque vous ouvrez un nouveau flacon-doseur, pressez une ou deux fois sur son poussoir pour amorcer la pompe.
- Débarrassez-vous du gel obtenu en amorçant la pompe.

#### 3. Prenez votre dose.

- Lavez et séchez vos mains et les surfaces de peau où vous appliquerez le gel.
- Pressez le poussoir avec votre main en l'enfonçant complètement une première fois.
- Recueillez le gel dans votre main.
- Appliquez le gel sur une grande surface de peau propre et sèche (au moins 2 000 cm<sup>2</sup>), ce qui correspond environ à 4 fois la taille de votre main.
- Répétez les étapes décrites ci-dessus, mais cette fois, appliquez le gel sur une autre partie de votre corps.
- Si vous appliquez ESTROGEL sur vos bras, utilisez la main opposée pour étendre la seconde quantité de gel sur l'autre bras.
- Laissez sécher les zones traitées pendant deux minutes avant de les recouvrir de vêtements.
- Remettez toujours le capuchon sur l'embout du poussoir après chaque utilisation.



### Dose habituelle :

2,5 g de gel par jour. Pour obtenir cette dose, enfoncez complètement le poussoir du flacon-doseur à deux reprises.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ESTROGEL, 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.

Les symptômes suivants peuvent apparaître lorsqu'une personne prend accidentellement une trop grande quantité d'ESTROGEL : nausées, sensibilité aux seins, rétention d'eau, crampes abdominales, maux de tête, étourdissements, ballonnements et, chez la femme, saignements vaginaux.

**Dose oubliée :**

En cas d'oubli, la dose d'ESTROGEL manquée doit être prise dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il convient de sauter la dose oubliée et de prendre seulement la dose habituelle. Ne doublez pas la dose d'ESTROGEL. Si vous n'êtes pas certaine de savoir quoi faire, consultez votre professionnel de la santé.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ESTROGEL ?**

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

Parmi les effets secondaires possibles, on compte les suivants :

- maux de tête;
- sensibilité ou gonflement des seins;
- rétention d'eau (ballonnements, enflure);
- nausées, vomissements, maux de ventre (crampes, pression, douleur);
- crampes menstruelles;
- démangeaisons et écoulement vaginaux;
- douleur durant les relations sexuelles;
- changement du désir sexuel;
- douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner;
- syndrome prémenstruel (SPM);
- marques ou taches brunes sur la peau exposée (masque de grossesse);
- éruptions sur la peau, nodules ou bosses rouges sensibles ou autres réactions de la peau;
- irritation de la peau aux endroits où ESTROGEL a été appliqué;
- perte de cheveux, présence excessive de poils;
- acné;
- accentuation des varices (veines visibles et proéminentes);
- nervosité, irritabilité;
- fatigue, épuisement;
- intolérance aux lentilles cornéennes;
- changement de l'appétit et du poids;
- douleur dans les articulations et les muscles.

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	
<b>COURANT</b>			
<b>Masses aux seins</b>		√	
<b>Saignements vaginaux inattendus</b> : saignements ou tachetures en dehors de la période des règles		√	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Migraine</b> : mal de tête intense souvent accompagné de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière			√
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC)</b> : mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, perte de conscience, altération de la vue ou de la parole, faiblesse ou insensibilité touchant un bras, une jambe ou le visage, confusion soudaine, difficulté à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination			√
<b>RARE</b>			
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : sensation de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'être sur le point de s'évanouir et battements de cœur pouvant être irréguliers			√
<b>Hypertension</b> (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou lourdeur à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, cœur qui bat rapidement ou palpitations cardiaques		√	
<b>Dépression</b> : humeur maussade persistante, difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement de l'appétit ou du poids, sentiment de dévalorisation, refus de participer à des activités sociales	√		
<b>Problèmes au foie</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine plus foncée que d'habitude, fatigue inhabituelle			√



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	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Hyperplasie de l'endomètre</b> (prolifération excessive de la couche interne de l'utérus) : menstruations plus abondantes et/ou plus longues que la normale, saignements entre les périodes de règles, saignements vaginaux après la ménopause		√	
<b>Palpitations cardiaques</b> : battements de cœur rapides, irréguliers ou plus forts	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras) : douleur, enflure, jambe ou bras pouvant être rouge et chaud au toucher			√
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans un poumon) : douleur thoracique en « coup de poignard » qui peut s'aggraver à l'inspiration profonde, toux, présence de sang dans les crachats, essoufflement			√
<b>Caillot de sang dans l'œil</b> : perte soudaine (partielle ou complète) de la vue			√
<b>Troubles de la vésicule biliaire</b> : fièvre, nausées, vomissements, douleur qui irradie dans l'épaule ou le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen		√	

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/declaration-effets-indesirables.html>) 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 avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Le capuchon doit toujours être remis correctement sur le flacon d'ESTROGEL, et le produit doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C).

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'ESTROGEL :**

- 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>), le site Web du fabricant ([www.organon.ca](http://www.organon.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : 2023-08-29

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2023 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.