

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrESTALIS^{MD} 140/50
(acétate de noréthindrone et estradiol-17 β)
140/50 μ g/jour
PrESTALIS^{MD} 250/50
(acétate de noréthindrone et estradiol-17 β)
250/50 μ g/jour

Système thérapeutique transdermique

Association œstroprogestative

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec H9S 1A9

Date de révision :
18 août 2017

N° de contrôle : 201794

ESTALIS est une marque déposée.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 20 |
| SURDOSAGE..... | 21 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 27 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 27 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 27 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 29 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 29 |
| ESSAIS CLINIQUES | 30 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 32 |
| TOXICOLOGIE | 32 |
| RÉFÉRENCES | 33 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 38 |

PrESTALIS^{MD} 140/50 µg
(acétate de noréthindrone et estradiol-17β)
140/50 µg/jour
PrESTALIS^{MD} 250/50 µg
(acétate de noréthindrone et estradiol-17β)
250/50 µg/jour

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / Concentration | Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique |
|------------------------------|---|---|
| Transdermique | Timbre à 140/50 µg/jour et 250/50 µg/jour | Les autres substances sont le silicone (BIO PSA ^{MD} X7-4603), un adhésif multipolymérique à base d'acrylique (Gelva ^{MD} 737), la povidone, USP, l'acide oléique NF et le dipropylèneglycol. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ESTALIS^{MD} (acétate de noréthindrone et estradiol-17β) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques se présentant dans les états de carence œstrogénique naturelle ou consécutive à une intervention chirurgicale, p. ex., les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et l'atrophie vulvovaginale.

ESTALIS n'est recommandé pour l'indication susmentionnée que chez les femmes dont l'utérus est intact, étant donné qu'il contient un progestatif dont le rôle consiste à prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants :

ESTALIS n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

L'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé de l'*association œstroprogestative* (n = 16 608) et de l'*œstrogénothérapie simple* (n = 10 739) administrées par voie orale à des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{55,10,49}.

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen des sujets = 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 ménopausées ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo⁵⁵.

Les résultats du volet de la WHI portant sur l'*œstrogénothérapie simple* (âge moyen des sujets = 63,6 ans) indiquent un risque plus élevé d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les patientes ayant subi une hystérectomie et traitées par OCE seuls (0,625 mg/j) pendant 6,8 ans que chez celles traitées par placebo⁴⁹.

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

- huit cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo)⁵⁵.

Les résultats de la WHI révèlent en outre que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes traitées par *association œstroprogestative* étaient comparables, sur le plan histologique, à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, mais qu'ils étaient en revanche plus gros (moyenne [écart-type] respective de 1,7 cm [1,1] c. 1,5 cm [0,9], respectivement; $p = 0,04$) et étaient à un stade plus avancé. De plus, le pourcentage de femmes dont les mammographies

présentaient des anomalies (suivi à court terme recommandé, anomalie suspecte ou anomalie fortement évocatrice d'une malignité) a été sensiblement plus élevé dans le groupe traité par *association œstroprogestative* que dans le groupe placebo. Cette différence a été observée après un an et s'est maintenue par la suite¹⁰.

Dans le volet de la WHI évaluant l'*œstrogénothérapie simple*, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein envahissant n'a été observée entre les femmes ayant subi une hystérectomie et traitées par œstrogènes conjugués équinés et celles traitées par placebo⁴⁹.

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

Il convient de prescrire avec prudence des œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment d'importants antécédents familiaux de cancer du sein (chez un membre de la famille au premier degré) ou une affection mammaire associée à un risque accru (nodule, mastose sclérokystique, anomalie à la mammographie et/ou hyperplasie atypique révélée à une biopsie du sein).

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

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

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

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

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

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

Le risque de cancer ou d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact qui emploient l'œstrogénothérapie non compensée est plus élevé que chez celles qui n'ont pas recours à ce traitement et semble être fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogène. Le risque le plus élevé de cancer ou d'hyperplasie de l'endomètre semble associé à l'emploi prolongé du traitement. On a constaté qu'un traitement progestatif concomitant adéquat réduit la fréquence

d'hyperplasie de l'endomètre et, par conséquent, le risque de cancer de l'endomètre associé à l'emploi de l'œstrogénothérapie au long cours (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** - Administration concomitante de progestatifs*).

Cancer des ovaires

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

Carcinomes hépatocellulaires

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

Système cardiovasculaire

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et de l'essai clinique de la Women's Health Initiative (WHI) indiquent que l'association œstroprogestative comporte un risque accru de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées^{55,28,26}. Les résultats de l'essai de la WHI indiquent en outre que l'œstrogénothérapie simple et l'association œstroprogestative sont associées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées^{55,49}.

Résultats de l'essai de la WHI

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

- huit (8) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 femmes traitées par association œstroprogestative contre 21 femmes recevant le placebo);
- sept (7) cas de plus de maladie coronarienne (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo)⁵⁵.

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

- douze (12) cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 femmes traitées par œstrogénothérapie simple contre 32 femmes recevant le placebo);
- aucune différence statistiquement significative dans le taux de maladie coronarienne⁴⁹.

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes ménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2763; âge moyen de 66,7 ans) – un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo sur la prévention secondaire de la maladie coronarienne – l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a démontré aucun effet

cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et AMP n'a pas réduit le taux global de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne confirmée et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de cas de maladie coronarienne ont été observés dans le groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes²⁸.

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2321 ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Au terme de ces 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de maladie coronarienne²⁶.

Tension artérielle

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

Oreilles/nez/gorge

Otospongiose

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

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

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

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

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

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes, pour

s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (*voir la section Interactions médicament-examens de laboratoire*).

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

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

Léiomyome utérin

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

Endométriose

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

Système hématologique

Thromboembolie veineuse

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

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de la WHI, sur 10 000 femmes traitées par œstroprogestatifs pendant un an, on a recensé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, dont huit cas de plus d'embolie pulmonaire⁵⁵.

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, sept cas de plus de thromboembolie veineuse ont été rapportés sur 10 000 femmes traitées pendant un an; aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée quant aux taux d'embolie pulmonaire⁴⁹.

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

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

Par ailleurs, une immobilisation prolongée ou encore une chirurgie ou un traumatisme majeur peuvent augmenter temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Par conséquent, chez les femmes sous THS, une attention particulière devrait être portée à l'adoption de mesures prophylactiques visant à prévenir la thromboembolie veineuse après une chirurgie. Les patientes avec des varices devraient elles aussi faire l'objet d'un suivi étroit. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces des troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si la présence de ces manifestations est confirmée ou soupçonnée, l'hormonothérapie doit être interrompue sur-le-champ, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité qui y sont associés.

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

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Adénomes hépatiques bénins

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

Cholécystopathies

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

Angiomes hépatiques

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

Ictère

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

Épreuves fonctionnelles hépatiques

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

Système immunitaire

Œdème angioneurotique

Les œstrogènes peuvent provoquer des symptômes d'œdème angioneurotique ou aggraver l'intensité de tels symptômes, surtout chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves

Depuis la commercialisation du produit, on a signalé la survenue de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pendant le traitement par l'estradiol, lesquelles ont nécessité des soins médicaux d'urgence. Ces réactions ont touché la peau (urticaire, prurit, enflure des lèvres, de la langue et du visage) et soit les voies respiratoires (troubles respiratoires), soit le tube digestif (douleur abdominale, vomissements).

Lupus érythémateux disséminé

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

Système neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

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

Démence

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

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) est une sous-étude clinique de la WHI, qui visait à déterminer si le traitement hormonal substitutif après la ménopause (*association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans et plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ^{42,43}.

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

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes traitées par association œstroprogestative contre 22 femmes traitées par placebo)⁴².

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont été traitées par la prise quotidienne, soit de 0,625 mg d'OCE, soit de placebo, pendant en moyenne 5,21 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées pendant un an, ont révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 femmes traitées par *œstrogénothérapie simple* contre 25 par placebo); cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative⁴³.

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

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par *association œstroprogestative* ou *œstrogénothérapie simple* contre 23 par placebo), sur 10 000 femmes traitées pendant un an⁴³.

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

Épilepsie

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

Système rénal

Rétention aqueuse

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

Peau

Sensibilisation de contact

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

Populations particulières

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

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

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

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

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Modifications des épreuves de coagulation (*voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-examens de laboratoire***).

Troubles cardiaques

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

Troubles endocriniens

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

Troubles de la vue

Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique), troubles de la vue, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes (sécheresse des yeux, changements de la composition du film lacrymal).

Troubles gastrointestinaux

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

Troubles généraux et réactions au point d'application

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

Troubles hépatobiliaires

Cholécystopathies, altération asymptomatique des fonctions hépatiques, ictère cholestatique.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Douleur musculo-squelettique, incluant des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoire; durée de trois à six semaines).

Troubles du système nerveux

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

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

La réaction indésirable le plus fréquemment signalée durant les essais cliniques portant sur

ESTALIS (acétate de noréthindrone-estradiol-17β) était un érythème au point d'application. Moins de 1 % des patientes utilisant le mode de traitement séquentiel et environ 5 % des patientes utilisant le mode continu ont abandonné le traitement en raison d'une réaction de cette nature.

Les données sur les effets indésirables provenant des résultats regroupés de 5 essais cliniques sont présentées ci-dessous. Trois de ces essais cliniques ont duré 2 ans, et les 2 autres étaient d'une durée de 1 an. Aux fins de l'évaluation de l'innocuité, on a cerné une population constituée au total de 941 patientes sous THS et de 207 patientes sous placebo.

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

Tableau 1 – Effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$)

| | |
|---|---|
| Troubles psychiatriques | |
| Fréquents : | dépression, labilité affective, insomnie, nervosité |
| Troubles du système nerveux | |
| Très fréquents : | céphalées |
| Fréquents : | étourdissements |
| Troubles gastrointestinaux | |
| Fréquents : | nausées, ballonnement abdominal, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquents : | acné, sécheresse de la peau, prurit, éruption cutanée |
| Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires | |
| Très fréquents : | douleur mammaire, sensibilité mammaire, dysménorrhée, trouble menstruel |
| Fréquents : | augmentation du volume des seins, hyperplasie endométriale, pertes génitales, ménorrhagie, spasme utérin, hémorragie vaginale, infection vaginale |
| Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | |
| Fréquents : | dorsalgie, douleur, douleur aux membres |
| Troubles généraux et réactions au point d'application | |
| Fréquents : | gain pondéral |
| Troubles généraux et réactions au point d'application | |
| Très fréquents : | réaction au point d'application [†] , asthénie |
| Fréquents : | œdème périphérique |

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

Effets indésirables peu courants du médicament ($< 1\%$)

Troubles gastrointestinaux

Peu fréquents : vomissements

Troubles hépatobiliaires

Rares : cholécystopathie, cholélithiase

Très rares : ictère cholestatique

Troubles du système immunitaire

Rares : hypersensibilité

Examens :

Peu fréquents : élévation du taux de transaminases, augmentation de la tension artérielle

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

Peu fréquents : cancer du sein

Rares : polypes cervicaux, léiomyome utérin, kystes de la trompe de Fallope

Troubles du système nerveux

Peu fréquents : migraines

Rares : paresthésie

Troubles psychiatriques

Rares : augmentation ou diminution de la libido

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents : coloration de la peau

Troubles vasculaires

Rares : embolie veineuse

Effets indésirables du médicament se produisant à une fréquence inconnue**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Fréquence inconnue : érythème noueux, érythème polymorphe,

Fréquence inconnue : hypersensibilité, y compris dermatite de contact allergique et cas isolés de réactions anaphylactoïdes (certaines des patientes avaient des antécédents d'allergie ou de troubles allergiques),

Fréquence inconnue : pigmentation post-inflammatoire réversible et précipitation ou aggravation de porphyrie cutanée tardive chez les personnes prédisposées

Fréquence inconnue* : alopecie, chloasma, dermatite de contact.

Troubles vasculaires

Fréquence inconnue : varices

Troubles immunitaires

Fréquence inconnue* : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

(*) Signalés dans le cadre de la pharmacovigilance en post-commercialisation.

Paramètres hématologiques et de chimie clinique anormaux**Tableau 2 – Paramètres hématologiques et de chimie clinique anormaux**

| Paramètres de laboratoire | Modification |
|---|--|
| Antithrombine III | ↓ |
| Facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X | ↑ |
| CBG (globuline fixant les corticostéroïdes) | ↑ taux sérique → ↑ du taux des corticostéroïdes en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives |
| Taux de fibrinogène et activité fibrinogène | ↑ |
| Folate | ↓ taux sérique |
| T ₃ | ↓ transfert de la T ₃ , reflétant l'élévation de la TBG |
| T ₄ libre | Concentration inchangée |

| | |
|--|---|
| Glucose | Altération de la tolérance au glucose |
| Épreuve à la MÉTOPIRONE | Diminution de la réponse |
| Agrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline | ↑ |
| Temps de prothrombine et temps de céphaline | ↑ |
| Globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) | ↑ taux sérique → ↑ du taux des stéroïdes sexuels en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives |
| Bromesulfonephtaléine | ↑ rétention |
| Triglycérides et phospholipides | ↑ concentration sérique |
| Globuline liant la thyroxine (TBG) | ↑ → ↑ du taux d'hormone thyroïdienne totale circulante (T ₄) mesuré sur colonne ou par radio-immunos dosage |

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

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

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Médicament | Réf. | Effet | Commentaire |
|--|------|--|--|
| Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) | T | ↑ métabolisme de l'éthinylestradiol | ↓ concentration plasmatique de l'estradiol |
| Acétaminophène | T | ↑ ASC et/ou concentration plasmatique de l'éthinylestradiol ↓ concentration plasmatique de l'acétaminophène | Surveillance recommandée |
| Acide ascorbique | T | ↑ ASC et/ou concentration plasmatique de l'éthinylestradiol | Surveillance recommandée |
| Aminoglutéthimide + acétate de médroxyprogestérone (AMP) | T | ↓ biodisponibilité de l'AMP | Surveillance recommandée |
| Atorvastatine | T | ↑ de 20 % de l'ASC de l'éthinylestradiol | Surveillance recommandée |
| Acide clofibrrique | | ↑ clairance de l'acide clofibrrique | Surveillance recommandée |
| Cyclosporine | T | ↑ concentration plasmatique de la cyclosporine | Surveillance recommandée |
| Morphine | T | ↑ clairance de la morphine | Surveillance recommandée |
| Prednisolone | T | ↑ concentration plasmatique de la prednisolone | Surveillance recommandée |
| Rifampine^a | T | ↑ métabolisme de l'éthinylestradiol | ↓ concentration plasmatique de l'estradiol |
| Acide salicylique | T | ↑ clairance de l'acide salicylique | Surveillance recommandée |
| Témazépam | T | ↑ clairance du témazépam | Surveillance recommandée |
| Théophylline | T | ↑ concentration plasmatique de la théophylline | Surveillance recommandée |
| Troglitazone | T | ↓ de 30 % des concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol | Surveillance recommandée |

Légende : T = Théorique

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

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

Interactions médicament-examens de laboratoire

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

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

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

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

Les résultats des essais en laboratoire précités ne doivent être considérés fiables que si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines. Le pathologiste doit être informé que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS) lorsque les spécimens en question sont envoyés au laboratoire.

Interactions médicaments-style de vie

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- On doit toujours amorcer et poursuivre le traitement à la dose efficace la plus faible.
- On peut avoir recours à l'hormonothérapie substitutive reposant sur l'administration d'œstrogènes employés seuls ou sur une association œstroprogestative seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques dans chaque cas particulier.
- ESTALIS doit être administré sous forme d'un traitement continu (application ininterrompue 2 fois par semaine).
- On peut amorcer le traitement par ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β) immédiatement chez les femmes qui ne prennent pas d'œstrogènes par voie orale. Chez celles qui suivent une œstrogénothérapie par voie orale, le traitement par ESTALIS pourra être amorcé dès la réapparition des symptômes ménopausiques, après l'arrêt du traitement par voie orale.

Schémas thérapeutiques : Les associations œstroprogestatives sont indiquées chez les femmes dont l'utérus est intact. Deux timbres ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β) sont offerts : 140 μ g d'acétate de noréthindrone et 50 μ g d'estradiol par jour (9 cm²), et 250 μ g d'acétate de noréthindrone et 50 μ g d'estradiol par jour (16 cm²). Quel que soit le schéma thérapeutique choisi, il faut réévaluer périodiquement les besoins en matière d'hormonothérapie substitutive en vue de la maîtrise des symptômes ménopausiques. Il convient d'essayer de réduire la dose ou de mettre fin au traitement à intervalles de 3 à 6 mois.

Posologie recommandée et modification posologique

Traitement d'association continu :

Le timbre ESTALIS dosé à 140/50 ou à 250/50 μ g par jour (16 cm²) doit être porté continuellement sur l'abdomen ou les fesses. Un nouveau timbre doit être appliqué 2 fois par semaine au cours d'un cycle de 28 jours. Des saignements utérins irréguliers peuvent apparaître, en particulier au cours des 6 premiers mois de traitement, mais ils diminuent généralement au fil du temps et font souvent place à une aménorrhée.

Si des saignements utérins irréguliers persistent et que des mesures diagnostiques appropriées ont permis d'exclure une affection utérine, il peut être plus indiqué de prescrire ESTALIS selon un schéma séquentiel.

Populations particulières

Patientes atteintes d'insuffisance rénale et/ou hépatique

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

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

Enfants

ESTALIS n'est pas indiqué chez les enfants.

Dose oubliée

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

Administration

Application du timbre

Le médecin discutera au préalable avec la patiente de l'endroit qui convient le mieux à l'application du timbre. Après avoir retiré le timbre de son enveloppe et avoir enlevé une moitié de la pellicule protectrice, appliquer immédiatement le côté adhésif du timbre ESTALIS sur la peau sèche, propre et intacte à l'endroit choisi, puis retirer la seconde moitié de la pellicule protectrice. La peau à cet endroit ne devra être ni grasse, ni lésée ou irritée, ni être exposée au soleil. Le point d'application choisi devra également être un endroit où la peau est le plus possible exempte de plis causés par les mouvements du corps (les fesses ou le bas de l'abdomen). Éviter d'appliquer le timbre au niveau de la taille, là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller. Appuyer fermement sur le timbre avec la paume de la main pendant au moins 10 secondes pour qu'il reste bien en place et s'assurer qu'il adhère bien, particulièrement sur les bords. S'il se décolle, on pourra l'appliquer de nouveau, mais, s'il n'adhère plus, il faudra le remplacer. Dans un cas comme dans l'autre, le calendrier de traitement initial devra être respecté. Les timbres ne doivent pas être appliqués au même endroit pendant au moins une semaine.

Les timbres ESTALIS ne doivent pas être appliqués sur les seins en raison des effets nocifs qu'ils pourraient avoir sur le tissu mammaire.

SURDOSAGE

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

Symptômes du surdosage

De nombreux rapports sur l'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses d'œstrogènes et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. Chez la

femme, l'absorption d'une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, des malaises mammaires, une rétention aqueuse, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

L'absorption d'une surdose de progestatifs (p. ex., acétate de noréthindrone) a été associée à une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

Traitement en cas de surdosage

En raison du mode d'administration (transdermique) d'ESTALIS, le retrait du timbre cutané peut faire rapidement baisser les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 β et d'acétate de noréthindrone. Prescrire un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β) a été conçu pour procurer à la femme dont l'utérus est intact un traitement œstrogénique et progestatif continu durant un cycle de 28 jours.

Libéré par voie transdermique, l'estradiol n'est métabolisé par la peau que dans une faible mesure et évite le métabolisme hépatique de premier passage que subissent les composés œstrogéniques administrés par voie orale. Des taux sériques thérapeutiques d'estradiol associés à des taux circulants moindres d'estrone et de ses conjugués sont atteints au moyen de doses transdermiques plus faibles (quotidienne et totale) que dans le cas du traitement oral et sont plus proches des concentrations préménopausiques.

Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique, on a démontré qu'ESTALIS libéré grâce à un système d'administration transdermique matriciel permet d'obtenir des taux sériques d'estradiol et un rapport estrone/estradiol comparables à ceux qu'on observe entre le début (estradiol > 147 pM/L [40 picogrammes/mL]) et le milieu de la phase folliculaire chez la femme non ménopausée. Ces caractéristiques sont maintenues durant toute la période d'utilisation d'un timbre, soit de 84 à 96 heures. Des applications multiples du timbre matriciel ESTALIS (250/50 μ g/jour, 140/50 μ g/jour) se sont traduites par des concentrations sériques moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre de 184 et 165 pM/L (50 et 45 picogrammes/mL), respectivement. À la fin des périodes d'application, les concentrations sériques moyennes d'estradiol étaient de 136 et 99 pM/L (37 et 27 picogrammes/mL), respectivement. Comme la demi-vie d'élimination de l'estradiol est brève (de 2 à 3 heures environ), une diminution rapide des taux sériques est observée après le retrait du timbre matriciel. Après le retrait du timbre, les concentrations sériques d'estradiol reviennent, en l'espace de 4 à 8 heures, aux taux postménopausiques observés en l'absence de traitement (< 73 pM/L [20 picogrammes/mL]).

Selon une étude de pharmacocinétique, de multiples applications du timbre matriciel ESTALIS (250/50 μ g/jour, 140/50 μ g/jour) ont donné lieu à des concentrations sériques moyennes de noréthindrone à l'état d'équilibre de 2815 et 1639 pM/L (840 et 489 picogrammes/mL), respectivement. À la fin des périodes d'application, les concentrations sériques moyennes de noréthindrone étaient de 2299 et 1293 pM/L (686 et 386 picogrammes/mL), respectivement. Les

concentrations sériques de noréthindrone obtenues avec ESTALIS ont augmenté de façon linéaire en fonction de doses croissantes d'acétate de noréthindrone. La demi-vie d'élimination de la noréthindrone serait de 6 à 8 heures. Après le retrait du timbre matriciel ESTALIS, les concentrations sériques de noréthindrone diminuent rapidement jusqu'en deçà de 168 pM/L (50 picogrammes/mL) en 48 heures.

Des fluctuations minimales des concentrations sériques d'estradiol et de noréthindrone témoignent d'une libération hormonale constante durant toute la période d'application du timbre. Il n'y a pas d'accumulation d'estradiol ni de noréthindrone dans la circulation sanguine au terme d'applications multiples.

Pharmacodynamie

Hormonothérapie substitutive

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

Administration concomitante de progestatifs

L'œstrogénothérapie substitutive ne doit être complétée par un traitement séquentiel à l'aide d'un progestatif que chez les femmes dont l'utérus est intact.

Il est impossible de faire une évaluation exacte de l'efficacité clinique relative des différents progestatifs en raison du nombre limité d'études comparatives sérieuses et de l'utilisation de différentes réponses dans les études publiées. Dans plusieurs tests auxquels des femmes ont été soumises, l'efficacité relative des progestatifs n'était pas la même. Qui plus est, certains progestatifs ont une activité œstrogénique et androgénique plus ou moins marquée par rapport à d'autres.

On administre généralement les progestatifs selon un mode séquentiel pendant 10 à 14 jours de chaque cycle d'administration d'œstrogènes. Les données publiées suggèrent que l'administration séquentielle d'un progestatif pendant 12 à 14 jours élimine pour ainsi dire le développement de l'hyperplasie de l'endomètre et donc les saignements irréguliers et le cancer de l'endomètre, comparativement à l'œstrogénothérapie substitutive administrée seule. Les besoins en progestatifs peuvent varier d'une patiente à une autre.

Pharmacocinétique

Estradiol-17 β

Absorption et distribution : Le métabolisme et les concentrations plasmatiques d'estradiol-17 β en administration transdermique sont semblables à ceux qu'on observe chez les femmes avant la ménopause. L'estradiol-17 β qui circule dans le sang est en grande partie lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine.

L'administration d'ESTALIS tous les 3 à 4 jours à des femmes ménopausées s'est traduite par des concentrations sériques moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre de 165 à 184 pM/L (45 à 50 picogrammes/mL), soit l'équivalent des concentrations normalement observées au début de la phase folliculaire chez la femme non ménopausée. Ces concentrations sont atteintes dans les 12 à 24 heures suivant l'application du timbre ESTALIS et se maintiennent durant toute la période d'utilisation du timbre. Des fluctuations minimales des concentrations sériques d'estradiol sont observées après l'application du timbre ESTALIS, ce qui dénote une libération hormonale constante durant toute la période d'application du timbre. De plus, l'administration transdermique d'estradiol donne lieu à des concentrations sériques moyennes d'estradiol comparables à celles qui sont obtenues avec une administration quotidienne par voie orale (dose orale environ 20 fois plus élevée que la dose transdermique quotidienne).

Les données relatives aux concentrations issues des études de phase II et III indiquent que la pharmacocinétique de l'estradiol ne s'est pas modifiée dans le temps, ce qui suggère qu'il n'y aurait pas d'accumulation de l'estradiol après une utilisation prolongée des timbres (jusqu'à 1 an).

Métabolisme : Libéré par voie transdermique, l'estradiol n'est métabolisé par la peau que dans une faible mesure et évite le métabolisme hépatique de premier passage que subissent les composés œstrogéniques administrés par voie orale. Des taux sériques thérapeutiques d'estradiol associés à des taux circulants moindres d'estrone et de ses conjugués sont atteints au moyen de doses transdermiques plus faibles (quotidienne et totale) que dans le traitement oral et sont plus proches des concentrations préménopausiques.

L'estradiol administré par voie transdermique est métabolisé de la même façon que l'hormone endogène. L'estradiol est transformé en estrone et, par la suite et dans le foie surtout, en estriol, en épiestriol et en catécholestrogènes, lesquels se conjuguent alors aux sulfates et aux glycuconjugés.

Excrétion : Comme la demi-vie d'élimination de l'estradiol est brève (de 2 à 3 heures environ), une diminution rapide des taux sériques est observée après le retrait du timbre ESTALIS. Après le retrait du timbre, les concentrations sériques d'estradiol reviennent, en l'espace de 4 à 8 heures, aux taux postménopausiques observés en l'absence de traitement (< 73 picogrammes/L [20 pg/mL]).

Acétate de noréthindrone

Absorption et distribution : Les progestatifs utilisés dans l'hormonothérapie substitutive sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le système digestif.

Après l'application d'un timbre ESTALIS, les concentrations de noréthindrone à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures. Des fluctuations minimales des concentrations sériques d'acétate de noréthindrone sont observées après l'application du timbre ESTALIS, ce qui dénote une libération hormonale constante durant toute la période d'application du timbre. Les concentrations sériques de noréthindrone à l'état d'équilibre se maintiennent durant toute la période d'utilisation du timbre et sont comprises dans un intervalle thérapeutique suffisant pour prévenir l'hyperstimulation de l'endomètre. Les concentrations sériques de noréthindrone augmentent de façon linéaire en fonction de doses croissantes d'acétate de noréthindrone.

Les données relatives aux concentrations issues des études de phase II et III indiquent que la pharmacocinétique de la noréthindrone ne s'est pas modifiée dans le temps, ce qui suggère qu'il n'y aurait pas d'accumulation de la noréthindrone après une utilisation prolongée des timbres (jusqu'à 1 an).

Métabolisme : Dans le plasma, la noréthistérone est liée à environ 90 % à la SHBG et à l'albumine.

L'acétate de noréthindrone est hydrolysé en sa fraction active, la noréthindrone, dans la plupart des tissus, y compris la peau et le sang. La noréthindrone est principalement métabolisée dans le foie, cependant, l'administration transdermique réduit sensiblement sa biotransformation étant donné que le métabolisme hépatique de premier passage est évité.

La noréthindrone subit une importante réduction du cycle A, laquelle donne lieu à la formation de métabolites dihydronoréthindrone et tétrahydronoréthindrone faisant ensuite l'objet d'une conjugaison.

Excrétion : La demi-vie d'élimination de la noréthindrone serait de 6 à 8 heures. Après le retrait du timbre matriciel ESTALIS, les concentrations sériques de noréthindrone diminuent rapidement jusqu'en deçà de 168 picogrammes/L (50 pg/mL) en 48 heures.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

Pharmacologie des œstrogènes

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

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

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

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

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

Chez les femmes dont l'utérus est intact, la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre est essentielle au cours d'un traitement prolongé. Les données publiées suggèrent que l'administration séquentielle d'un progestatif pendant 12 à 14 jours durant l'œstrogénothérapie substitutive réduit la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre et donc les saignements irréguliers et le cancer de l'endomètre, comparativement à l'œstrogénothérapie substitutive administrée seule.

Pharmacologie des progestatifs

L'acétate de noréthindrone est un progestatif puissant qui imite principalement les effets biologiques de la progestérone. Les effets de l'acétate de noréthindrone sur les tissus dépendent de la stimulation préalable par les œstrogènes. Des récepteurs de l'acétate de noréthindrone ont été repérés dans tous les tissus contenant des récepteurs d'œstrogènes (*voir la section **Estradiol-17 β** ci-dessus*).

L'acétate de noréthindrone provoque la synthèse des protéines et réduit aussi le nombre de récepteurs des œstrogènes et des progestatifs, limitant ainsi la stimulation tissulaire excessive des organes cibles par les œstrogènes. L'acétate de noréthindrone provoque également l'induction de la 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase qui oxyde localement l'estradiol-17 β en estrone, métabolite œstrogénique moins puissant que l'estradiol.

L'utérus constitue l'un des principaux organes cibles de l'acétate de noréthindrone; c'est là où il provoque la transformation sécrétoire de l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes. Quand cette transformation est complète, l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes est éliminé de l'utérus, ce qui se traduit par des saignements réguliers et cycliques.

L'association d'un progestatif aux œstrogènes a pour but de prévenir l'hyperplasie endométriale durant une hormonothérapie de longue durée chez les femmes dont l'utérus est intact.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les timbres ESTALIS entre 2 et 8 °C avant leur remise à la patiente. Ne pas congeler.

Une fois remis, les timbres peuvent être conservés à la température ambiante, entre 20 et 25 °C, auquel cas ils doivent être utilisés dans un délai maximal de 6 mois ou avant la date de péremption, selon la première éventualité. Si les timbres sont conservés au réfrigérateur, on doit les utiliser avant la date de péremption et leur permettre d'atteindre la température ambiante avant l'application, de façon à assurer qu'ils adhèrent bien à la peau.

Ne pas conserver les timbres dans un endroit soumis à des températures extrêmes. Chaque timbre est scellé individuellement dans une enveloppe. Le timbre ne doit être retiré de son enveloppe qu'au moment de son utilisation. Une fois le timbre retiré de son enveloppe, l'appliquer immédiatement. On devrait appliquer chaque timbre entier.

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

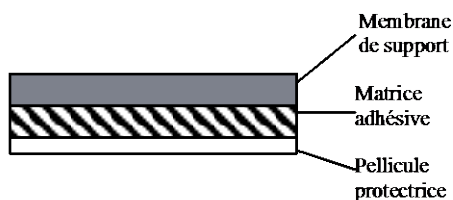
Ne pas utiliser les timbres ESTALIS dont l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Application du timbre.**

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ESTALIS est un timbre transdermique qui ne renferme pas d'alcool et comprend 3 couches, dont une matrice adhésive. De la surface visible du dessus à celle qui est en contact avec la peau, sont disposées l'une sous l'autre une membrane de support, une matrice adhésive et une pellicule protectrice. L'une des faces de la matrice adhésive (qui renferme l'estradiol-17 β et l'acétate de noréthindrone) est appliquée contre un film laminé composé de polyester/acétate d'éthylène vinyle, et l'autre est protégée par une pellicule transparente amovible, imprégnée de polymère fluoré. La pellicule transparente amovible doit être enlevée pour que le médicament puisse être libéré. Chaque timbre est inséré dans une enveloppe thermoscellée.



ESTALIS 140/50 et 250/50 renferment une association fixe d'acétate de noréthindrone et d'estradiol-17 β . Les timbres ESTALIS libèrent simultanément des quantités réglées d'acétate de noréthindrone et d'estradiol-17 β à travers la peau pendant un maximum de 4 jours.

Les ingrédients actifs qui entrent dans la composition du système sont l'estradiol, USP et

l'acétate de noréthindrone, USP. Les autres ingrédients sont inactifs sur le plan pharmacologique et comprennent un adhésif multipolymérique à base de silicone (BIO-PSA X7-4603) et d'acrylique (Gelva 737), de la povidone, USP, de l'acide oléique NF et du dipropylèneglycol.

Les boîtes d'ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β) comprennent les systèmes suivants :

| | ESTALIS 140/50 | ESTALIS 250/50 |
|--|--------------------|--------------------|
| Dose nominale d'estradiol-17 β libérée in vivo | 50 μ g/jour | 50 μ g/jour |
| Dose nominale d'acétate de noréthindrone libérée in vivo | 140 μ g/jour | 250 μ g/jour |
| Contenu total d'estradiol-17 β | 0,62 mg | 0,51 mg |
| Contenu total d'acétate de noréthindrone | 2,7 mg | 4,8 mg |
| Surface de libération du/des médicament(s) | 9 cm ² | 16 cm ² |
| Forme du timbre | Rond | Rond |
| Présentation | Boîte de 8 timbres | Boîte de 8 timbres |

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

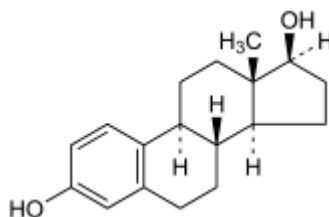
Estradiol, USP (Estradiol-17 β)

Nom propre Estradiol hémihydrate
Nom chimique estra-1,3,5 (10)-triène-3,17 β -diol

Formule moléculaire C₁₈H₂₄O₂.½H₂O

Masse moléculaire 281,4

Formule développée



Propriétés physico-chimiques Poudre cristalline, blanche ou blanc crème, inodore.
Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau;
soluble dans l'alcool (1:28);
soluble dans l'acétone (1:17).

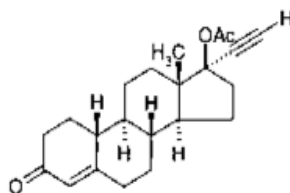
Acétate de noréthindrone, USP

Nom propre Acétate de noréthindrone
Nom chimique acétate d'hydroxy-17 nor-19 –17 α -prégène-4 yne-20 one-3

Formule moléculaire C₂₂H₂₈O₃

Masse moléculaire 340,47

Formule développée



Propriétés physico-chimiques Poudre cristalline, blanche ou blanc crème, inodore.
Insoluble dans l'eau;
soluble dans l'acétone (1:4).

ESSAIS CLINIQUES

Traitement des symptômes vasomoteurs

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité et l'innocuité d'ESTRALIS dans le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques ont été étudiées lors de 2 essais cliniques multicentriques d'une durée de 3 mois, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, menés à double insu et contrôlés par placebo.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés dans le traitement des symptômes vasomoteurs

| N° de l'essai | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujets (n = 446) |
|---------------|---|---|---|
| 303 | 2 essais cliniques multicentriques d'une durée de 3 mois, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, menés à double insu et contrôlés par placebo. | <u>Étude 303</u> : Les patientes ont reçu un traitement continu par ESTALIS (50 µg d'estradiol par jour en association avec 140 ou 250 µg d'acétate de noréthindrone par jour). | 446 femmes ménopausées en bonne santé et non hystérectomisées présentant des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à grave (au moins 8 bouffées vasomotrices d'intensité modérée à grave par jour accompagnées de transpiration). |
| 304 | | <u>Étude 304</u> : Les patientes ont employé ESTALIS de façon séquentielle (50 µg d'estradiol [VIVELLE ^{MD}] par jour administré seul pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 28 jours, suivi de 50 µg d'estradiol par jour en association avec 140 ou 250 µg d'acétate de noréthindrone par jour durant les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours). <u>Durée</u> : Durant une période de 3 mois (3 cycles de 28 jours), les systèmes à l'étude ont été appliqués sur la peau 2 fois par semaine. | |

Résultats d'étude

Dans le cadre des études 303 et 304, ESTALIS s'est révélé supérieur au placebo en ce qui a trait à la réduction du nombre de bouffées vasomotrices par jour au moment de l'évaluation par rapport aux

valeurs initiales ($p < 0,001$), de même qu'à l'atténuation des bouffées vasomotrices ($p < 0,001$) et de la transpiration ($p < 0,001$). Le taux d'abandon combiné des études 303 et 304 s'est élevé à 8 %. Au sein des groupes ESTALIS 140/50 et 250/50, le taux d'abandon de l'étude en raison d'effets indésirables a été de 4,5 % comparativement à 2 % chez les patientes du groupe placebo.

Protection contre l'hyperplasie de l'endomètre

Données démographiques et modalités de l'essai

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés dans la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre

| N° de l'essai | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujets (n = 955) |
|----------------------|---|---|--|
| 201 et 202 | 2 essais cliniques multicentriques de phase II avec répartition aléatoire, menés à double insu. | 955 femmes ont suivi : <ul style="list-style-type: none"> • un traitement continu par ESTALIS utilisé seul (<i>traitement d'association continu</i>) ou, • un traitement séquentiel associant un système transdermique renfermant de l'estradiol seulement (VIVELLE) et le système transdermique ESTALIS (<i>traitement séquentiel</i>) ou, • un traitement continu par un système transdermique renfermant de l'estradiol seulement. Durée : 1 an | 955 patientes ménopausées (dont l'utérus était intact) |

Résultats d'étude

Dans le cadre de 2 études cliniques de phase II, ESTALIS a réduit efficacement la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à la prise d'œstrogènes après 1 an de traitement.

On a observé un profil de saignements régulier et prévisible chez environ les deux tiers des femmes admises dans chacun des groupes de traitement séquentiel (ESTALIS + VIVELLE). En comparaison, le groupe de traitement par l'œstrogène administré seul a été associé à une fréquence croissante de saignements irréguliers et de microrragies imprévisibles ayant contribué à un taux d'abandon du traitement plus élevé au sein de ce groupe (37 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

TOXICOLOGIE

ESTALIS n'a été associé à aucune irritation dermique notable. Les effets observés au cours d'études sur la toxicité dermique effectuées chez des rats correspondent aux effets prévisibles de l'estradiol et de l'acétate de noréthindrone chez les rongeurs. ESTALIS a donné lieu à des résultats négatifs lors des tests pratiqués dans le cadre d'études portant sur la sensibilisation de contact chez des cobayes, les réactions phototoxiques chez des lapins et les réactions photoallergiques chez des cobayes.

Carcinogène, mutagène, altération de la fertilité : Le tableau de toxicité de l'estradiol et de la noréthistérone est bien documenté. Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'œstrogènes naturels et synthétiques augmente la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col utérin, du vagin, des testicules et du foie. L'administration continue prolongée de noréthistérone chez certaines espèces animales augmente la fréquence des tumeurs de l'hypophyse et de l'ovaire chez les femelles, et des tumeurs du foie et du sein chez les mâles.

L'acétate de noréthindrone ne s'est pas révélé mutagène dans le cadre d'une série d'épreuves in vitro ou in vivo de toxicité génétique.

RÉFÉRENCES

1. Armstrong BK. Oestrogen therapy after menopause-boon or bane? *Med J* août 1988;148:213-4.
2. Balfour J, Heel R. Transdermal Estradiol: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Menopausal Complaints. *Drugs* 1990;40:561-82.
3. Barret-Connor E. Risks and Benefits of Replacement Estrogen. *Annu Rev Med* 1992;43:240-2.
4. Beral V, Million W, Bull D, Green J, Reeves. G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;69(9574):1703-10.
5. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321(5):293-297.
6. Brinton LA, Hoover RN, Fraument JF Jr. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
7. Campos H, McNamara J, Wilson P, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in Low Density Lipoprotein Subfractions and Apolipoproteins in Premenopausal and Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-5.
8. Cheang A, Sitruk-Ware R, Utian W. A Risk-Benefit Appraisal of Transdermal Estradiol Therapy. *Drug Safety* 1993;9:367-79.
9. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, *et al.* Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986;314 (25):1615-20.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
11. Clisham P, *et al.* Bleeding patterns and endometrial histology (EH) with long-term transdermal estrogen therapy (TE). *Fertil and Steril* 1988; Suppl.:24f.
12. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264(20):2648-53.
13. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.

14. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
15. COLLABORATIVE GROUP on hormonal factors in breast cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy. *The Lancet* 1997;350:1047-59.
16. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, *et al.* Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin therapy: Effects of serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;116:950-5.
17. Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Whitehead MI. A Risk-Benefit Assessment of Estrogen Therapy in Postmenopausal Women. *Drug Safety* 1990;5:345-58.
18. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of Venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;48:977-80.
19. Daly E, Vessey MP, Painter R. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027-30.
20. Davis GF et Winter L. Cumulative irritation study of placebo transdermal estrogen patches. *Curr Ther Res* 1987;42:719-21.
21. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
22. Editorial Transdermal estrogen. *Med Lett Drugs Ther* 1985;27(699):119-20.
23. Gambrell RD. Update on hormone replacement therapy. *Am Fam Phys* 1992;46:87-96S.
24. Gambrell RD. Evidence supports estrogen-progestogen replacement therapy. *Postgrad Med* 1985;78(1):35-8.
25. Gambrell RD. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 1984;77(12):1509-15.
26. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al.* pour le groupe de recherche HERS. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
27. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, *et al.* Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.

28. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* pour le groupe de recherche Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
29. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Long term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Obstet Gynaecol* 1987;94:620-35.
30. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
31. Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg GL, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, *et al.* Non-contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984;252:63-7.
32. La Vecchia C, Decarli A, Parazzini F, Gentile A, Liberati C, Franceschi S. Non-contraceptive oestrogens and the risks of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986;38:853-8.
33. Laufer LR, DeFazio JL, Lu JK, Meldrum DR, Eggena P, Sambhi MP, *et al.* Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(5):533-40.
34. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, *et al.* Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(19):1397-405.
35. Martindale: Drugdex evaluations. Estrogens, Mechanism of Action/Pharmacology. En ligne, 22 juin 2006.
36. Matthews K, Meilahn E, Kuller L, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and Risk Factors for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.
37. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestogen in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315(15):930-4.
38. Palmer JR, Rosenberg GL, Clarke EA, Miller DR, Shapiro S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: Results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991;134:1386-95.
39. Pérez Gutthann S, Garcia Rodrigues LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997;314:796-800.

40. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 β -estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1099-106.
41. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk, *JAMA* 2000;283(4):485-91.
42. Shumaker SA, Legault, C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* The Women's Health Initiative Memory Study : A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
43. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al.* Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
44. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M. Rodrigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
45. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
46. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, *et al.* A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265(15):1985-90.
47. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, *et al.* Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):627-32.
48. Sureau C, Ribot C., Limouzin-Lamothe M. A., Jamin C. Objectif, qualité de vie! Les estrogènes: Une approche globale du traitement de la ménopause. *Sem Hop Paris* 1989;65(36-37):2225-32.
49. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-12.
50. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1828-31.

51. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone-replacement therapy. *Lancet* 1996;348:972.
52. Whitehead MI, Padwick ML, Endacott J, Pryse-Davies J. Endometrial responses to transdermal estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1079-84.
53. Wiseman L, McTavish D. Transdermal Estradiol-Norethisterone. A Review of its Pharmacological Properties and Clinical Use in Postmenopausal Women. *Drugs Aging* 1994;4:238-56.
54. Winter MI et Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;56:1313-22.
55. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA
CONSOMMATRICE**

PrESTALIS^{MD} 140/50
(estradiol-17 β et acétate de noréthindrone)
Système thérapeutique transdermique

PrESTALIS^{MD} 250/50
(estradiol-17 β et acétate de noréthindrone)
Système thérapeutique transdermique

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- ESTALIS ne doit être utilisé que par les femmes dont l'utérus est intact (n'a pas été enlevé par intervention chirurgicale) pour réduire les symptômes modérés ou sévères de la ménopause;
- Pour traiter l'atrophie vulvaire et vaginale (démangeaisons, brûlure ou sécheresse à l'intérieur ou autour du vagin, difficultés à uriner ou brûlures au moment d'uriner).

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

Vous devriez discuter avec soin des risques et des bienfaits du traitement hormonal substitutif (THS) avec votre médecin. Vous devriez également

réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le THS.

Les effets de ce médicament :

Le traitement par ESTALIS offre un soulagement des symptômes de la ménopause aux femmes dont l'utérus est intact. Administré selon un schéma continu, ESTALIS fournit à votre organisme de l'estradiol et de l'acétate de noréthindrone (un progestatif) tout au long d'un cycle complet de 28 jours. Le progestatif procure une importante protection à votre utérus (*voir Usage des progestatifs*).

Usages des œstrogènes

Le principal œstrogène produit par les ovaires avant la ménopause est l'estradiol, et c'est cette même hormone que contient ESTALIS. Quand on les applique sur la peau, les timbres ESTALIS libèrent de façon continue de petites quantités réglées d'estradiol, qui passent à travers la peau pour atteindre la circulation sanguine. La quantité d'œstrogène prescrite dépendra de vos besoins. En libérant de l'estradiol, ESTALIS procure un soulagement des symptômes de la ménopause.

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

La ménopause n'est pas une maladie; c'est un phénomène naturel, et chaque femme vit cette période et ses manifestations de façon différente. Toutes les femmes ne présentent pas des symptômes évidents de carence en œstrogènes. Lorsque le taux d'œstrogènes commence à diminuer, certaines femmes présentent des symptômes inconfortables tels qu'une sensation de chaleur subite au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes subits et intenses de chaleur et de transpiration (bouffées de chaleur). La prise d'œstrogènes peut aider le corps à s'adapter à la baisse du taux d'œstrogènes et à réduire ces symptômes.

Usage des progestatifs

Les effets des progestatifs utilisés dans l'hormonothérapie substitutive sont semblables à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine. La

progestérone est responsable de la régulation du cycle menstruel pendant la durée de vie reproductive de la femme. L'estradiol libéré par ESTALIS soulage non seulement les symptômes de la ménopause, mais il peut également stimuler la croissance de la muqueuse interne de l'utérus (l'endomètre) comme le faisaient les œstrogènes produits par votre corps avant la ménopause. Chez les femmes en ménopause et ménopausées dont l'utérus est intact, la stimulation de la croissance de l'endomètre peut entraîner des saignements irréguliers et provoquer, dans certains cas, une affection de l'utérus connue sous le nom d'*hyperplasie de l'endomètre* (croissance exagérée de la muqueuse de l'utérus), qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Les troubles de l'utérus dus aux œstrogènes peuvent être réduits lorsqu'un progestatif, tel que l'acétate de noréthindrone, est administré régulièrement pendant un certain nombre de jours, conjointement à l'œstrogénothérapie substitutive. Chez les femmes recevant ESTALIS de façon continue, les saignements devraient cesser dans un délai de quelques mois. Un tel traitement assure également une protection contre l'hyperplasie de l'endomètre.

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

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

ESTALIS ne doit pas être employé dans les cas suivants :

- si vous êtes enceinte ou si vous croyez l'être; comme la grossesse est toujours possible au début de la ménopause, puisque les règles se produisent encore spontanément, vous devrez demander à votre médecin de vous renseigner sur les contraceptifs non hormonaux à utiliser durant cette période. Si vous prenez des œstrogènes pendant la grossesse, le fœtus court un faible risque de présenter des malformations congénitales;
- si vous allaitez; demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer du sein, de l'endomètre (muqueuse de l'utérus), ou de tout autre cancer sensible aux œstrogènes;
- si vous avez reçu un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus);
- si vous présentez des modifications inexplicables de vos saignements vaginaux;

- si vous souffrez d'une thrombophlébite évolutive (inflammation des varices);
- si vous êtes actuellement ou avez déjà été aux prises avec la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins – Ce trouble peut causer une inflammation douloureuse des veines (thrombophlébite) ou le blocage d'un vaisseau sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde), dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans d'autres organes;
- si vous avez déjà souffert d'une maladie coronarienne ou subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- si vous êtes atteinte d'une grave maladie du foie;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous avez subi une perte partielle ou totale de la vision causée par une affection des vaisseaux sanguins de l'œil;
- si vous souffrez d'un trouble de la pigmentation du sang appelé *porphyrie*;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique inhabituelle aux œstrogènes ou à l'un des composants d'ESTALIS (**voir Les ingrédients médicinaux sont et Les ingrédients non médicinaux importants sont**).

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

Les ingrédients médicinaux sont :

Les composantes actives du système sont l'estradiol (une hormone œstrogénique), USP et l'acétate de noréthindrone (une hormone progestative), USP.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Un adhésif multipolymérique à base de silicone et d'acrylique, de la povidone, USP, de l'acide oléique NF et du dipropylène glycol.

Les formes posologiques sont :

Chaque boîte d'ESTALIS contient 8 timbres. Les timbres ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17β) sont offerts en 2 teneurs, soit ESTALIS 140/50 et ESTALIS 250/50.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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

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

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

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

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

- **Cancer du sein**

Les résultats de l'essai de la WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées traitées par association

œstrogénostative que chez les femmes traitées par placebo.

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

Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

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

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

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

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

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

L'association d'un progestatif à la prise d'œstrogènes a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque de l'hyperplasie et du carcinome de l'endomètre. Vous devriez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inhabituel ou imprévu. Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas à risque de souffrir d'une hyperplasie ou d'un carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

- **Cancer des ovaires**

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

- **Cardiopathies et accident vasculaire cérébral**

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

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

- **Coagulation anormale**

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

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

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

- **Cholécystopathies**

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

- **Démence**

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

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

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

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

- avez des antécédents de maladie osseuse (incluant certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- avez reçu un diagnostic de diabète;
- avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- avez reçu un diagnostic de lupus;
- êtes atteinte d'une maladie de la vésicule biliaire;
- souffrez de dépression;
- avez reçu un diagnostic de perte de l'ouïe due à l'otospongiose;
- si vous êtes atteinte d'épilepsie (crises convulsives) ou d'autres troubles neurologiques;
- avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- êtes enceinte ou croyez l'être;
- allaitez;
- avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- fumez;
- devez subir une intervention chirurgicale ou être alitée durant une longue période;
- avez appris que vous êtes atteinte d'*hypothyroïdie* (trouble où la glande thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormone thyroïdienne) et suivez une thérapie de remplacement de l'hormone thyroïdienne.

- cyclosporine;
- antiépileptiques (p. ex., phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine);
- phénylbutazone (un anti-inflammatoire);
- antibiotiques et autres anti-infectieux (p. ex., kétoconazole, érythromycine, rifampine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, ritonavir, nelfinavir);
- produits à base de plantes médicinales (p. ex., millepertuis);
- morphine;
- prednisone;
- acide salicylique;
- théophylline et
- vitamine C.

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

Dites à votre médecin que vous prenez ESTALIS s'il vous invite à subir des analyses de laboratoire. Certaines de ces analyses, p. ex., l'épreuve de tolérance au glucose ou les tests d'évaluation de la fonction thyroïdienne, peuvent être influencées par la prise d'ESTALIS.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ESTALIS : Chaque boîte d'ESTALIS contient 8 timbres. Les timbres ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β) sont offerts en 2 teneurs, soit ESTALIS 140/50 et ESTALIS 250/50. Ces timbres contiennent et libèrent les quantités d'estradiol et d'acétate de noréthindrone indiquées ci-dessous :

- ESTALIS 140/50 : timbre de 9 cm² contenant 0,620 mg d'estradiol et 2,70 mg d'acétate de noréthindrone, et libérant environ 50 μ g d'estradiol et 140 μ g d'acétate de noréthindrone par jour.
- ESTALIS 250/50 : timbre de 16 cm² contenant 0,512 mg d'estradiol et 4,80 mg d'acétate de noréthindrone, et libérant environ 50 μ g d'estradiol et 250 μ g d'acétate de noréthindrone par jour.

Votre médecin vous prescrira un traitement continu.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Cette consigne s'applique particulièrement aux produits suivants :

- acétaminophène;
- aminoglutéthimide avec acétate de médroxyprogestérone (AMP);
- anxiolytiques (p. ex., méprobamate, témazépam);

Traitement continu

Les timbres ESTALIS doivent être portés continuellement pendant les 4 semaines du cycle (voir la Figure 1). Un nouveau timbre ESTALIS est appliqué 2 fois par semaine, toujours les mêmes jours. Chaque timbre doit être porté continuellement pendant 3 à 4 jours.

Figure 1

| | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| 1 ^{re} semaine | ○ | ○ | Timbres ESTALIS pendant les 4 semaines du cycle |
| 2 ^e semaine | ○ | ○ | |
| 3 ^e semaine | ○ | ○ | |
| 4 ^e semaine | ○ | ○ | |

Le cycle de traitement suivant commence immédiatement après le retrait du dernier timbre ESTALIS. Des saignements utérins irréguliers peuvent survenir, en particulier au cours des 6 premiers mois de traitement, mais ils diminuent généralement avec le temps.

Il est important de prendre le médicament tel que prescrit par le médecin. Ne pas mettre fin à votre traitement ou le changer avant d'avoir consulté votre médecin.

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

Il est recommandé de changer de point d'application chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre. Autrement dit, chaque fois que vous remplacez un timbre, utilisez une région du ventre ou des fesses différente de la dernière. Le même endroit ne doit pas être réutilisé pendant au moins 1 semaine. Toutefois, il est recommandé de toujours appliquer le timbre sur la même partie du corps (par exemple, si le timbre est appliqué sur les fesses, alterner entre la fesse droite et la fesse gauche, 2 fois par semaine ou plus souvent si vous constatez une rougeur sous le timbre).

Appliquez les timbres entiers.

1. Préparation de la peau

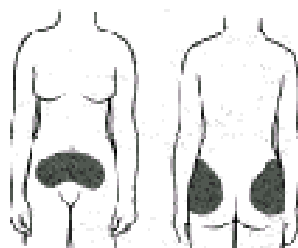
Afin que le timbre colle bien, la peau doit être propre, sèche, fraîche et ne pas être enduite, de poudre, d'hydratant, de lotion ou d'huile. Si vous le désirez, vous pourrez utiliser une lotion pour le corps, mais seulement après avoir appliqué le timbre. La peau ne doit pas non plus être irritée ou égratignée, car cela

pourrait modifier la dose d'hormone libérée dans le corps. Le contact de l'eau du bain, de la douche ou de la piscine ne devrait pas avoir d'effet sur le timbre (voir la section **Conseils utiles**).

2. Choix du point d'application des timbres ESTALIS

Les timbres peuvent être appliqués sur les fesses ou l'abdomen (voir la Figure 2). Changez de point d'application chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre. Avant de réutiliser un même endroit, il faut attendre **1 semaine**.

Figure 2



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

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

3. Sortez le timbre de son enveloppe

Les timbres ESTALIS sont scellés individuellement dans une enveloppe protectrice. **Déchirez** l'enveloppe à l'endroit marqué par une encoche et retirez le timbre de son enveloppe (voir la Figure 3). N'utilisez pas de ciseaux, car vous pourriez couper et abîmer le timbre par accident.

Figure 3



4. Enlevez la pellicule protectrice

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

Pour séparer le timbre de la pellicule protectrice, tenez le timbre de façon à faire face à la pellicule protectrice. Décollez un côté du papier dorsal protecteur et jetez-le (voir la Figure 4). Évitez de toucher la surface collante.

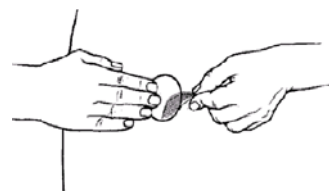
Figure 4



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

Tirez sur l'autre côté de la pellicule protectrice. Soulevez le rebord droit du papier dorsal protecteur et séparez-le du timbre (voir la Figure 5). Évitez de toucher la surface adhésive.

Figure 5



5. Comment appliquer les timbres ESTALIS

Appliquez le côté collant du timbre à l'endroit que vous avez choisi. Appuyez fermement avec la paume de la main pendant environ 10 secondes. Vérifiez si le timbre colle bien à la peau en passant un doigt sur les bords. Appliquez le timbre dès qu'il est sorti de son enveloppe et que le papier dorsal protecteur est enlevé.

Le timbre ESTALIS doit être porté de façon continue jusqu'à ce que vienne le moment de le remplacer par un nouveau timbre. Au moment de changer de timbre, faites l'essai de différentes zones d'application afin de déterminer laquelle est la plus

confortable pour vous (endroit exempt de friction entre les vêtements et le timbre).

6. Quand et comment changer le timbre

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

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

Toute trace de substance adhésive sur la peau devrait s'enlever facilement en frottant. Vous pouvez également employer de l'huile minérale, de l'huile pour bébé ou de l'alcool à friction pour enlever les résidus de substance adhésive. Appliquez ensuite un nouveau timbre ESTALIS à un autre endroit où la peau est propre et sèche.

Le médicament contenu dans le timbre se trouve dans la substance adhésive et non dans un réservoir spécial.

Conseils utiles

Que faire si le timbre se décolle

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

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

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

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

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

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

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

Cette irritation de la peau ne cause habituellement aucun problème de santé, mais vous pouvez la réduire en changeant de point d'application chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre ESTALIS.

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

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

À ne pas oublier

Votre médecin vous a prescrit ESTALIS après avoir fait une évaluation détaillée de vos besoins médicaux. Vous devez utiliser ce médicament strictement selon les directives du médecin et ne le donner à personne d'autre.

Les timbres ESTALIS doivent être utilisés dans un délai maximal de 6 mois ou avant la date de péremption, selon la première éventualité.

Ne pas utiliser les timbres ESTALIS dont l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

N'exposez pas le timbre à la lumière directe du soleil.

Surdose :

Symptômes

Une surdose d'œstrogènes peut causer des nausées, un malaise aux seins, une rétention d'eau, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

Une surdose de progestatif (tel l'acétate de noréthindrone) peut causer une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme (pilosité excessive).

Si vous soupçonnez un surdosage, retirez le timbre, communiquez avec votre médecin, le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de changer de timbre, faites-le dès que vous constatez votre oubli, peu importe le moment où cela se produit, puis appliquez un nouveau timbre au moment prévu selon le calendrier de traitement habituel.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

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

Effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %)

- maux de dos ou douleur comparable à celle qui se manifeste durant les règles,
- sensibilité des seins et sécrétions vaginales excessives (signes possibles d'un apport trop élevé en œstrogènes),
- candidose vaginale (infection vaginale causée par des champignons provoquant d'intenses démangeaisons et des pertes vaginales),
- modification du poids,
- maux de tête,
- sensibilité mammaire intolérable,
- démangeaisons sous le timbre, rougeur de la peau après le retrait du timbre (les signes d'une réaction au point d'application comprennent : saignement, bleu, sensation de brûlure, inconfort, sécheresse, clou, œdème, érythème, inflammation, irritation,

douleur, minuscules bosses dures sur la peau, éruption cutanée, décoloration ou pigmentation de la peau, enflure, urticaire et ampoules),

- nervosité,
- douleur aux membres,
- douleur pelvienne,
- irritation cutanée persistante ou grave,
- éruption cutanée, démangeaisons, acné, sécheresse ou coloration de la peau.

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %)

- cancer du sein, croissance tumorale anormale liée aux estrogènes (p. ex., cancer du revêtement de l'utérus [endomètre]),
- modification du désir sexuel (libido),
- maladie de la vésicule biliaire (tendance à la formation de pierres).règles douloureuses et/ou abondantes (signes possibles de la croissance d'un fibrome utérin),
- taches mauves sur la peau,
- enflure des jambes, des chevilles, des doigts ou de l'abdomen causée par la rétention d'eau (œdème) persistant durant plus de 6 semaines,
- picotements ou engourdissement.

Effets indésirables dont la fréquence est inconnue

- apparition de nodules rouges sensibles sous la peau (le plus souvent sur les tibias),
- apparition de taches sombres sur la peau, particulièrement sur le visage et l'abdomen (chloasma),
- prédisposition aux ecchymoses (bleus),
- saignements de nez excessifs,
- contraction subite de l'utérus,
- chute des cheveux,
- hirsutisme (pilosité excessive),
- déclin de la mémoire ou des facultés mentales,
- modification rapide de l'humeur,
- difficulté à dormir,
- inconfort du port des verres de contact,
- sécheresse des yeux,
- perte de l'ouïe,
- éruption cutanée qui démange.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES – FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À PRENDRE | | | |
|--|----------------|---|------------------------------------|
| Fréquence | Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et |

| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|---------|---|--|-------------------|--|
| Courant | Douleur abdominale, nausées ou vomissements | | √ | |
| | Masses mammaires | | √ | |
| Rare | Douleur thoracique constrictive ou lourdeur dans la poitrine | | | √ |
| | Douleur ou enflure dans les jambes | | | √ |
| | Humeur triste persistante | | | √ |
| | Douleur vive dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain | | | √ |
| | Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue | | | √ |
| | Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe | | | √ |
| | Migraine | | | √ |
| | Saignements vaginaux imprévus ou excessivement abondants | | √ | |
| | Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère) | | | √ |
| | Signes possibles d'une réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux, vertiges, étourdissements, altération du niveau | | | √ |

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES –
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À PRENDRE**

| Fréquence | Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|-----------|--|--|-------------------|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| | de conscience et hypotension, avec ou sans démangeaisons légères généralisées, rougeur de la peau et enflure du visage, de la gorge, des lèvres, de la peau et du contour des yeux | | | |
| | Hausse de la pression artérielle | | √ | |

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On peut conserver les timbres ESTALIS à la température ambiante (de 20 à 25 °C). Dans ce cas, on doit les utiliser dans les 6 mois qui suivent l'achat ou avant la date de péremption figurant sur la boîte, selon la première éventualité. On peut également conserver les timbres au réfrigérateur (de 2 à 8 °C), auquel cas on doit les utiliser avant la date de péremption figurant sur la boîte et leur permettre d'atteindre la température ambiante avant l'application.

Garder à l'abri du gel. **Conserver les timbres dans leur emballage d'origine.**

Les timbres ESTALIS doivent être gardés hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques, tant avant qu'après leur utilisation.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.novartis.ca ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Novartis Pharma Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 18 août 2018

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec H9S 1A9

ESTALIS est une marque déposée.