

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}LUPIN-ESTRADIOL

Comprimés d'estradiol-17 β , USP

0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Estradiol-17 β (sous forme d'estradiol hémihydraté)

Œstrogène

Lupin Pharma Canada Limitée
1111, rue St-Charles Ouest Suite 550,
Longueuil, Québec, Canada
J4K 5G4

Date de préparation :
le 09 mars 2022

Numéro de contrôle : 183279

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

LUPIN-ESTRADIOL

(comprimés d'estradiol-17 β)

0,5 mg, 1 mg et 2 mg
Estradiol-17 β (sous forme d'estradiol hémihydraté)
Œstrogène

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	Lactose monohydraté, amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarate de magnésium, bleu FD et C n° 1 (1 mg et 2 mg), rouge FD et C n° 27 (1 mg), jaune FD et C n° 5 (2 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés LUPIN-ESTRADIOL (estradiol-17 β) sont indiqués pour :

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- altération de la fonction hépatique ou hépatopathie tant que les résultats des épreuves de la fonction hépatique restent anormaux;
- néoplasme malin œstrogéno-dépendant connu ou présumé (p. ex., cancer de l'endomètre);

- hyperplasie de l'endomètre;
- cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein;
- saignements génitaux anormaux non diagnostiqués;
- grossesse confirmée ou présumée;
- allaitement;
- présence ou antécédents de maladie thromboembolique artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie);
- migraine classique;
- présence ou antécédents de troubles thromboemboliques veineux avérés (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), ou thrombophlébite évolutive;
- perte partielle ou complète de la vision ou diplopie attribuable à une maladie vasculaire ophtalmique;
- hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la rubrique **Formes Posologiques, Composition et Conditionnement de la monographie du produit.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) a permis d'analyser les bienfaits et les risques du traitement *œstroprogestatif* (n=16 608) et du traitement par les *œstrogènes seuls* (n=10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{5,40,41}.

Les résultats du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'essai WHI indiquent un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein invasif, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement par des œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625mg/jour) en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5mg/jour) pendant 5,2 années comparativement aux femmes ayant reçu un placebo⁴¹.

Les résultats du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI indiquent un risque accru d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie et ayant reçu un traitement par des OEC seuls (0,625mg/jour) pendant 6,8 années comparativement aux femmes ayant reçu un placebo⁴⁰.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

- 8 cas de cancer du sein invasif de plus (38 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 30 avec le placebo).⁴¹

L'essai WHI a révélé que les cas de cancer du sein invasif diagnostiqués au sein du groupe de traitement par des *œstrogènes en association avec un progestatif* étaient comparables sur le plan histologique, mais que les tumeurs étaient plus grosses (moyenne [ET] de 1,7cm [1,1] contre 1,5cm [0,9], respectivement; $p=0,04$) et à un stade plus avancé que celles qui ont été diagnostiquées dans le groupe placebo. Le pourcentage de femmes affichant des anomalies à la mammographie (suivi recommandé à court terme, anomalie suspecte, probabilité élevée de cancer) a été significativement plus élevé chez les patientes du groupe de traitement par des *œstrogènes en association avec un progestatif* que chez celles du groupe placebo. Cette différence s'est manifestée dès la 1^{re} année de l'étude et s'est maintenue chaque année par la suite⁵.

Dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, on n'a pas relevé de différence significative sur le plan statistique en ce qui a trait au taux de cancer du sein invasif entre les femmes hystérectomisées ayant été traitées par des œstrogènes conjugués équinés et les femmes ayant reçu un placebo⁴⁰.

Dans le cadre d'un essai clinique de base avec l'estradiol (n=64) portant sur la prévention de la perte osseuse postménopausique précoce (voir **Essais Cliniques**), trois (3) cas d'anomalies observées à la mammographie ont été signalés à la suite du traitement, bien qu'aucun ne se soit révélé cancéreux.

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

On recommande de faire passer une mammographie à la patiente avant l'instauration de

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

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

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

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre

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

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

Dans le cadre d'un second essai clinique de base portant sur la prévention de la perte osseuse postménopausique précoce (voir **Essais Cliniques**), on a procédé à une biopsie de l'endomètre chez 21 patientes à la fin de l'étude. Des anomalies correspondant à la stimulation de l'endomètre par les œstrogènes ont été observées chez 27% de ces patientes. Deux (2) patientes ont présenté une évolution vers une hyperplasie adénomateuse, et une (1) patiente a montré des modifications nucléaires atypiques. Cependant, aucune patiente n'a développé d'adénocarcinome de l'endomètre.

Cancer des ovaires

De récentes études épidémiologiques démontrent que l'emploi d'hormonothérapie substitutive (œstrogènes seuls ou œstrogènes en association avec un progestatif), particulièrement pour une durée de cinq ans ou plus, a été associé à un risque accru de cancer des ovaires.

Cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) et ceux de l'essai WHI indiquent que l'emploi des œstrogènes en association avec un

progestatif est associé à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées^{13, 19, 41}. Les résultats de l'essai WHI révèlent que le recours aux *œstrogènes seuls* et aux *œstrogènes en association avec un progestatif* est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées^{40,41}.

Conclusions de l'essai WHI

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

- 8 cas d'accident vasculaire cérébral de plus (29 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 21 avec le placebo)
- 7 cas de coronaropathie de plus (37 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 30 avec le placebo).⁴¹

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

- 12 cas d'accident vasculaire cérébral de plus (44 avec les *œstrogènes seuls* contre 32 avec le placebo)
- Sur le plan de la fréquence des cas de coronaropathie, on n'a pas relevé de différence statistiquement significative.⁴⁰

Conclusions des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo portant sur la prévention secondaire de la coronaropathie et mené chez des femmes ménopausées atteintes d'une maladie cardiaque documentée (n=2 763, âge moyen de 66,7 ans), le traitement par voie orale au moyen de 0,625mg/jour d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus particulièrement, au cours d'une période de suivi moyenne de 4,1 ans, le traitement d'association par des OCE et l'AMP n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées atteintes d'une coronaropathie établie. On a observé plus d'accidents coronariens au sein du groupe recevant l'hormonothérapie que dans le groupe placebo durant la 1^{re} année de traitement, mais pas durant les années subséquentes.¹⁹

Parmi les participantes de l'essai HERS original, 2 321 femmes ont accepté de prendre part à la phase de prolongation ouverte de cette étude, l'essai HERS II. La durée moyenne de l'étude HERS II a été de 2,7 ans de plus, soit une période de suivi totale de 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'a pas permis de réduire le risque de manifestation cardiovasculaire chez les femmes atteintes de coronaropathie¹³.

Tension artérielle

Les utilisatrices de produits d'hormonothérapie substitutive accusent parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant l'hormonothérapie substitutive.

L'élévation de la tension artérielle, chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues, commande une recherche des causes de l'affection et pourrait dicter l'abandon de l'hormonothérapie substitutive.

Endocrine et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

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

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

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

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

Hypothyroïdie

Il faut surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne des patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des œstrogènes, pour s'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes demeurent dans une plage acceptable (voir **Interaction médicamenteuses, Effets du médicament sur les essais de laboratoire**).

Génito-urinaire

Saignement vaginal

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

Léiomyome utérin

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

réalisation d'examens appropriés.

Endométriose

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

Hématologique

Thromboembolie veineuse

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

Chez 10 000 femmes ayant reçu une hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif durant 1 an dans le cadre du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'essai WHI, on a observé 18 cas de thromboembolie veineuse de plus, dont 8 cas d'embolie pulmonaire de plus⁴¹.

Chez 10 000 femmes ayant reçu une oestrogénothérapie durant un (1) an dans le cadre du volet *œstrogènes seuls* de l'essai WHI, on a observé 7 cas de thromboembolie veineuse de plus, bien que, sur le plan des embolies pulmonaires, aucune différence statistiquement significative n'ait été relevée⁴⁰.

Parmi les facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) généralement admis, mentionnons les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut être la marque d'une prédisposition génétique), l'obésité morbide (indice de masse corporelle $> 30\text{kg/m}^2$) et le lupus érythémateux disséminé. L'âge et le tabagisme augmentent également le risque de TEV.

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Cholécystopathie

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

Ictère

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

Tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

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

Neurologique

Insuffisance vasculaire cérébrale

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

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

Démence

Les données épidémiologiques dont on dispose indiquent que l'emploi d'*œstrogènes en association avec un progestatif* peut augmenter le risque de démence probable chez les femmes âgées de 65 ans ou plus. Une étude clinique complémentaire portant sur l'essai WHI, l'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), avait pour but de déterminer si l'emploi d'une hormonothérapie substitutive postménopausique (*œstrogènes par voie orale, pris en association avec un progestatif* ou *œstrogènes pris seuls*) pouvait réduire le risque de démence chez des femmes âgées de 65 ans ou plus qui ne présentaient au départ aucun signe de démence^{34,35}.

Dans le cadre du volet *œstrogènes en association avec un progestatif* de l'étude WHIMS (n=4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont été traitées quotidiennement par 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins associés à 2,5 mg de médroxyprogestérone, ou par un placebo, pendant une durée moyenne de 4,05 ans. Après extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées durant un (1) an, on obtient :

- 23 cas de démence probable de plus (45 avec l'hormonothérapie substitutive en association avec un progestatif contre 22 avec le placebo)³⁴.

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

- 12 cas de démence probable de plus (37 avec les *œstrogènes seuls* contre 25 avec le placebo), cette différence n'ayant toutefois pas franchi le seuil de signification statistique³⁵.

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

- 18 cas de démence probable de plus (41 avec les *œstrogènes en association avec un progestatif* ou les *œstrogènes seuls* contre 23 avec le placebo)³⁵.

Épilepsie

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

Rénal

Rétention hydrique

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

Populations particulières

Gériatrie (>65 ans) : Chez les femmes âgées de 65 ans ou plus, l'administration d'*œstrogènes en association avec un progestatif* peut accroître le risque de démence probable (voir **Mises en Garde et Précautions, Neurologique**).

Surveillance et essais de laboratoire

Avant de recevoir LUPIN-ESTRADIOL, la patiente devrait subir un examen physique complet, incluant la mesure de la tension artérielle. Le médecin devrait effectuer un examen des seins et des organes génitaux ainsi qu'une cytologie. Une biopsie de l'endomètre ne doit être effectuée que si elle est indiquée. Outre un examen de la fonction hépatique, les examens

biologiques comprendront les évaluations suivantes: mammographie, glycémie, calcémie, dosage des triglycérides et du cholestérol.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir **Mises en Garde et Précautions** pour en savoir davantage sur l'induction éventuelle de néoplasmes malins et sur les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

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

Troubles sanguins et lymphatiques

Modifications des tests de coagulation (voir **Mises en Garde et Précautions, Hématologique et Interactions Médicamenteuses, Effets du médicament sur les essais de laboratoire**).

Troubles cardiaques

Élévation tensionnelle (voir **Mises en Garde et Précautions**); thrombose coronarienne; palpitations.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques

Déclenchement ou aggravation de la porphyrie cutanée tardive chez les femmes prédisposées.

Troubles endocriniens

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

Troubles oculaires

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

Troubles gastro-intestinaux

Nausées; vomissements; inconfort abdominal (crampes, tension, douleurs, ballonnements).

Troubles généraux et anomalies au point d'administration

Anorexie; modification de l'appétit; variation du poids corporel, fatigue; variation de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Troubles asymptomatiques de la fonction hépatique; ictère cholestatique; trouble de la vésicule

biliaire.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Une douleur musculosquelettique, y compris une douleur dans les jambes n'ayant aucun lien avec une thromboembolie (qui ne dure habituellement que de 3 à 6 semaines), peut se produire.

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines; étourdissements; céphalées; névrite.

Troubles psychiatriques

Irritabilité; dépression mentale; nervosité;

Troubles rénaux et urinaires

Cystite; dysurie; œdème; rétention sodique.

Troubles de l'appareil génital et des seins

Saignements utérins durant l'oestrogénothérapie; sensibilité et sécrétion mammaires; modification de l'érosion cervicale et des sécrétions cervicales; modification du flux menstruel; dysménorrhée; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; augmentation du mucus cervical; augmentation de la taille des léiomyomes utérins; pseudo-syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; taches; candidose vaginale; démangeaisons / pertes vaginales.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Chloasma ou mélasme, pouvant persister suivant l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; éruptions hémorragiques; hirsutisme; acné; démangeaisons; réactions allergiques et rash; chute de cheveux; pigmentation cutanée.

Troubles vasculaires

Cas isolés de: troubles thromboemboliques; thrombophlébite.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

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

Tableau 1 Effets indésirables signalés par plus de 1 patiente par groupe de dose: Symptômes par groupe de traitement				
	0,5 mg estradiol n=15 (%)	1,0 mg estradiol n=16 (%)	2,0 mg estradiol n=16 (%)	Placebo n=16 (%)
Troubles gastro-intestinaux				
constipation	2 (13 %)	1 (6 %)	0	1 (6 %)
nausée	0	0	0	2 (13 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
asthénie	0	0	2 (13 %)	1 (6 %)
Examens				
gain de poids	3 (20 %)	3 (19 %)	2 (13 %)	1 (6 %)
Troubles du système nerveux				
céphalées	0	0	1 (6 %)	2 (13 %)
Troubles psychiatriques				
nervosité	1 (7 %)	2 (13 %)	5 (31 %)	2 (13 %)
dépression	2 (13 %)	0	3 (19 %)	3 (19 %)
insomnie	0	1 (6 %)	2 (13 %)	2 (13 %)
baisse de la libido	0	0	0	2 (13 %)
Troubles rénaux et urinaires				
œdème	2 (13 %)	1 (6 %)	2 (13 %)	1 (6 %)
Troubles de l'appareil génital et des seins				
Symptômes ménopausiques ¹	10 (67 %)	11 (69 %)	11 (69 %)	13 (81 %)
hémorragie vaginale	2 (13 %)*	7 (44 %)*	9 (56 %)*	1 (6 %)
vaginite	1 (7 %)	2 (13 %)	0	0
spasmes utérins	0	0	2 (13 %)	0

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

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

Si les effets indésirables persistent, on doit remettre en question le recours à l'hormonothérapie substitutive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les œstrogènes subissent une biotransformation partielle par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)⁴³⁻⁴⁴. Les inducteurs et inhibiteurs de la CYP3A4 sont donc susceptibles d'altérer la biotransformation des médicaments contenant des œstrogènes. Les inducteurs de la CYP3A4, tels que les préparations de millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la carbamazépine et la rifampicine, peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'œstrogènes, et ainsi diminuer les effets thérapeutiques et [ou] perturber les cycles de saignements utérins. Les inhibiteurs de la CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse, risquent d'accroître les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de causer des effets indésirables.

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

Une étude *in vitro* a montré que l'isoenzyme 1A2 (CYP1A2) participe à la biotransformation de l'estradiol-17 β , en intervenant dans une hydroxylation⁴³⁻⁴⁵. La signification clinique du rôle de la CYP1A2 est inconnue.

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

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec l'estradiol en particulier n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les inhibiteurs de la CYP3A4, tels que le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et entraîner des effets indésirables⁴⁷⁻⁴⁸.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

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

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

Interactions médicament-style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

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

l'apparition de l'hyperplasie/carcinome de l'endomètre par suite de la stimulation œstrogénique.

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

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

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Symptômes

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

Traitement

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'estradiol est l'œstrogène physiologique le plus puissant et aussi le principal œstrogène sécrété chez l'humain. L'estradiol régit le développement et le maintien des organes sexuels chez la femme, les caractères sexuels secondaires et les glandes mammaires ainsi que certaines fonctions de l'utérus et des organes accessoires, particulièrement la prolifération de l'endomètre, le développement de la caduque utérine et les modifications cycliques du col et

du vagin. La synthèse de l'estradiol par les ovaires est régulée par les gonadotropines hypophysaires, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Chez la femme ménopausée, la baisse de l'activité folliculaire ovarienne entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'estradiol et une élévation des concentrations plasmatiques de FSH et de LH.

Pharmacodynamie

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

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

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

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

Bien que le mécanisme d'action des œstrogènes sur le métabolisme osseux ne soit pas encore complètement élucidé, on sait maintenant que les œstrogènes exercent plusieurs effets soit : l'augmentation de l'absorption du calcium dans les tubules rénaux, réduisant ainsi le calcium urinaire, la diminution de la sensibilité des os à la parathormone (PTH), l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et des concentrations de la 1,25-dihydroxyvitamine D active en circulation. Les recherches récentes ont montré que les ostéoblastes possèdent également des récepteurs d'œstrogènes

Pharmacocinétique

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

Absorption : L'estradiol-17 β micronisé est efficacement absorbé dans les voies digestives⁴⁹. Le médicament passe à travers la muqueuse digestive et se rend directement au foie par l'intermédiaire de la circulation portale avant d'accéder à la circulation générale⁵⁰.

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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés LUPIN-ESTRADIOL sont destinés à l'administration par voie orale.

LUPIN-ESTRADIOL à 0,5 mg : Chaque comprimé contient 0,5mg d'estradiol-17 β micronisé (sous forme d'estradiol hémihydraté), ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Le comprimé est blanc à blanc cassé, de forme ronde, et porte la gravure « E5 » sur une face; il est sécable de l'autre.

LUPIN-ESTRADIOL à 1 mg : Chaque comprimé contient 1 mg d'estradiol-17 β micronisé (sous forme d'estradiol hémihydraté), ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, bleu FD et C n° 1, FD et C rouge n° 27. Le comprimé est de couleur lavande, marbré, de forme ronde, et porte la gravure « E1 » sur une face; il est sécable de l'autre.

LUPIN-ESTRADIOL à 2 mg: Chaque comprimé contient 2 mg d'estradiol-17 β micronisé (sous forme d'estradiol hémihydraté), ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, bleu FD et C n° 1, jaune FD et C n° 5. Le comprimé est de couleur turquoise, marbré, de forme ronde, et porte la gravure « E2 » sur une face; il est sécable de l'autre.

LUPIN-ESTRADIOL est présenté sous forme de comprimés ronds, plats avec bords biseautés, contenant de l'estradiol-17 β (sous forme d'estradiol hémihydraté), en flacons de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

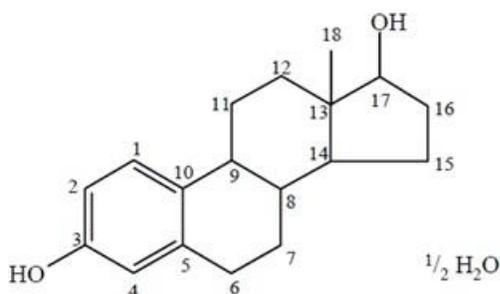
Substance pharmaceutique

Nom propre : Estradiol Hémihydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 281,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative :

Une étude de biodisponibilité à dose unique par voie orale a comparé les comprimés LUPIN-ESTRADIOL (estradiol-17 β) à 2,0 mg (Lupin Pharma Canada Ltd.) aux comprimés ESTRACE (estradiol-17 β) à 2,0 mg auprès de 46 femmes ménopausées en santé et à jeun. Les résultats de l'étude sont résumés ci-après.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Estradiol-17 β (1 x 2 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg*h/mL)	1556,80 1656,83 (37,29)	1604,73 1720,66 (39,24)	97,13	91,79 to 102,79
ASC _I (pg*h/mL)	1655,72 1774,33 (40,00)	1669,69 1782,13 (37,03)	99,26	94,74 to 104,00
C _{max} (pg/mL)	62,82 68,88 (51,97)	62,18 67,55 (41,73)	101,33	93,54 to 109,76
T _{max} [§] (h)	5,06 7,19 (56,18)	7,17 8,59 (49,08)		
T _{1/2} ^ε (h)	14,69 15,52 (34,91)	14,94 15,81 (31,55)		

*Produit à l'étude - LUPIN-ESTRADIOL tel que commercialisé par Lupin Pharma Canada Limited, Canada.

[†]Produit de référence – ESTRACE (estradiol-17 β) par Shire Canada Inc. (acheté au Canada). Ce produit est présentement commercialisé par Acerus Pharmaceuticals Corporation.

[§] Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV%)

^ε Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV%)

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
139	Étude ouverte	1mg/jour ^{1*} ou 2mg/jour ^{2*} , par voie orale (schéma cyclique de 21 jours sur 28). Dose pouvant être augmentée jusqu'à 4 mg/jour. Durée pouvant aller jusqu'à un (1) an.	36 9	49 ans	Femmes
7092	Étude contrôlée par placebo, menée à double insu après répartition aléatoire, avec groupes parallèles.	Placebo, 0,5mg, 1mg ou 2mg/jour. Durée de 18 mois avec possibilité de poursuivre le traitement durant 6 mois de plus.	6 4	52.8 ans (plage: 42-58)	Femmes

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

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

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

L'innocuité et l'efficacité de l'estradiol pour le soulagement des symptômes ménopausiques ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte (n° 139) menée chez 369 femmes présentant une carence en œstrogènes endogènes associée à des symptômes ménopausiques (Tableau 2).

L'innocuité et l'efficacité de l'estradiol pour la prévention de la perte osseuse postménopausique précoce ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique de détermination de la dose, mené à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire et groupes parallèles (n° 7092). Soixante-quatre (64) patientes en ménopause naturelle ou consécutive à une intervention chirurgicale ont été réparties de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement : placebo (17), estradiol à 0,5mg (15), à 1mg (16) ou à 2mg (16) (Tableau 2). Le traitement a été administré durant 23 jours par cycle de 28 jours au cours d'une période maximale de 18 mois, après quoi il était possible de le poursuivre pendant 6 autres mois. Les patientes de chaque groupe recevaient un supplément de calcium élémentaire en comprimés jusqu'à concurrence d'une dose maximale de 1 500 mg par jour.

Résultats d'étude

Soulagement des symptômes ménopausiques

Tableau 3 Résultats de l'étude 139 sur le soulagement des symptômes ménopausiques		
Critères d'évaluation primaire	Valeur et importance sur le plan statistique des médicaments administrés selon une dose précise	Valeur et importance sur le plan statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Soulagement des bouffées vasomotrices	Administré à des doses variant entre 1 et 4 mg/jour, l'estradiol a apporté un soulagement des bouffées vasomotrices chez 95,6 % des sujets	Aucun placebo ni traitement de référence.

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

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

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

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

Prévention de l'ostéoporose

Tableau 4 Résultats de l'étude 7092 sur la prévention de la perte osseuse		
Critères d'évaluation principaux	Valeur et importance sur le plan statistique des médicaments administrés selon une dose précise	Valeur et importance sur le plan statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Mesure de la densité minérale osseuse (n=45)	On n'a pas relevé de tendance significative sur le plan statistique pour ce qui est de l'augmentation de la densité osseuse annuelle moyenne pondérée aux doses de 0,5 mg, 1 mg ou 2 mg (0,2 %, 1,9 % et 1,0 % respectivement)	Perte osseuse annuelle moyenne pondérée de 5,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,01$)

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

L'efficacité du traitement a été évaluée chez 45 patientes par l'intermédiaire de la mesure de l'os trabéculaire réalisée au moyen d'une tomographie quantitative informatisée de la colonne vertébrale au début de l'étude et périodiquement par la suite. Toutes les doses d'estradiol ont produit une efficacité semblable après 12 mois de traitement dans la prévention de la perte osseuse. Au sein du groupe placebo, on a observé une perte osseuse annuelle moyenne pondérée importante, soit 5,7% ($p < 0,01$), alors que chez les patientes traitées par l'estradiol (à 0,5 g, 1 mg ou 2 mg), on a constaté une tendance à la hausse (augmentation annuelle moyenne pondérée de 0,2 %, 1,9 % et 1,0 %, respectivement) de la densité osseuse, bien que cette hausse ne soit pas significative sur le plan statistique (Tableau 4).

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

Un cas d'effet indésirable grave est survenu durant cette étude. Une patiente du groupe estradiol à 2 mg est morte après avoir souffert d'un adénocarcinome métastatique. Il est impossible d'établir un lien entre cet incident et le médicament à l'étude, car l'origine du cancer est incertaine. La majorité des effets indésirables ont touché l'appareil génito-urinaire, 79 % des patientes des 4 groupes ayant présenté au moins 1 effet de ce type (voir le tableau dans **Effets**

Indésirables). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été des symptômes ménopausiques et des saignements vaginaux. Les saignements vaginaux ont été significativement plus fréquents ($p < 0,01$) au sein des groupes de traitement que chez les patientes du groupe placebo et étaient proportionnels à la dose. On a également observé une fréquence de gain de poids significativement plus élevée au sein des groupes de traitement par l'estradiol à 0,5 mg et à 1 mg. Le traitement par l'estradiol a permis de soulager les symptômes vasomoteurs de façon proportionnelle à la dose.

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter **Mode d'action et pharmacologie clinique**.

TOXICOLOGIE

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

Le lien qui existe entre les taux élevés de lipides plasmatiques et l'oestrogénothérapie est bien documenté. On n'a pas élucidé le mécanisme à l'origine de la hausse des triglycérides; toutefois, les études ayant été réalisées indiquent que le taux de triglycérides augmente de façon modeste et que le taux de cholestérol peut ou non augmenter – cela dépend en partie des taux préexistants²⁶. Ces changements sont associés à des élévations des pré- β -lipoprotéines de très basse densité et, à l'occasion, des β -lipoprotéines de basse densité, sans hyperchylomicronémie.

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

les œstrogènes était uniforme chez les 4 patientes au cours d'une étude antérieure¹². La tolérance aux glucides s'est améliorée après l'arrêt du traitement par les œstrogènes.

Bien que les taux plasmatiques d'insuline soient en apparence accrus sous l'effet d'une oestrogénothérapie, la présence d'un taux plus élevé d'hormone de croissance soulève la possibilité d'une insulino-résistance périphérique accrue et celle – théorique – d'une diminution de l'insuline dans les tissus. Or, la lipoprotéine-lipase nécessite des taux adéquats d'insuline pour fonctionner normalement. Les effets complexes des œstrogènes sur le métabolisme des glucides et de l'insuline pourraient donc aussi se répercuter sur la lipoprotéine-lipase qui se trouve dans les tissus et réduire encore davantage la clairance des triglycérides

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

RÉFÉRENCES

1. Adlercreutz H. Hepatic metabolism of estrogens in health and disease. *N Engl J Med* 1974 May 9;290(19):1081-3.
2. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism and breast tumors in relation to post-menopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974 Jan 3;290(1):15-9.
3. Callantine MR, Martin PL, Bolding OT, Warner PO, Greaney MO Jr. Micronized 17 β -estradiol for oral estrogen therapy in menopausal women. *Obstet Gynecol* 1975 July;46(1):37-41.
4. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977 Apr;4(1):31-47.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
6. Christiansen C, Riis B. 17 β -Estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Oct;71(4):836-41.
7. Christiansen C, Riis B. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins and bleeding pattern. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 Dec;97(12):1087-92.
8. Davis ME, Wiener M, Jacobson HI, Jensen EV. Estradiol metabolism in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1963 Dec 15;87:979-90.
9. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988 Jul 1;241(4861):84-6.
10. Ettinger B. Prevention of Osteoporosis: Treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol* 1988 Nov;72(5 Suppl):12S-17S.
11. Gal I, Kirman B, Stern J. Hormone pregnancy tests and congenital malformation. *Nature* 1967 Oct 7;216(5110):83.
12. Glueck CJ, Scheel D, Fishback J, Steiner P. Estrogen-Induced Pancreatitis in patients with previously covert Familial Type V Hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1972 Jul;21(7):657-66.

13. Grady S, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 Jul 3;288(1):49-57.
14. Greenblatt RB, Emperaire JC. Changing concepts in the management of the menopause. *Med Times* 1970 Jun;98(6):153-64.
15. Hammond CB, Maxson WS. Current Sstatus of estrogen therapy for the menopause. *Fertil Steril* 1982 Jan;37(1):5-25.
16. Hammond CB, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1986 Jun;29(2):407-30.
17. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1989 Aug;4(4):639-42.
18. Hoover R, Gray LA Sr, Cole P, MacMahon B. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976 Aug 19;295(8):401-5.
19. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group 1998 Aug 19;280(7):605-13.
20. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *N Engl J Med* 1974 Oct 3;291(14):697-700.
21. Kletzky OA, Borenstein RB. Vasomotor instability of the menopause. In: Mishell DR, editor. *Menopause: physiology and pharmacology*. Chicago: Mosby-Year Book; 1987. p. 53-65.
22. Levy EP, Cohen A, Fraser FC. Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. *Lancet* 1973 Mar 17;1(7803):611.
23. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980 Nov 29;2(8205):1151-4.
24. Lobo R. Prevention of postmenopausal osteoporosis. In: Mishell DR, editor. *Menopause: Physiology and pharmacology*. Chicago: Mosby-Year Book; 1987. p. 165-186.

25. Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeiffer RI, Gerkins VR, Arthur M, et al. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 1976 Jun 3;294(23):1262-7.
26. Molitch ME, Oill P, Oddell WD. Massive hyperlipemia during estrogen therapy. *JAMA* 1974 Feb 4;227(5):522-5.
27. Natchigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. I: A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979 Mar;53(3):277-81.
28. Netelenbos JC, Siregar-Emck MT, Schot LP, van Ginkel FC, Lips P, Leeuwenkamp OR. Short term effects of Org OD 14 and 17 β -oestradiol on bone and lipid metabolism in early post-menopausal women. *Maturitas* 1991 Jun;13(2):137-49.
29. Nora J, Nora A. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973 Apr 28;1(7809):941-2.
30. Pfeiffer RI, Van Den Noort S. Estrogen use and stroke risk in post-menopausal women. *Am J Epidemiol* 1976 May;103(5):445-56.
31. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Jun;156(6):1516-23.
32. Riis B, Johansen J, Christiansen C. Continuous oestrogen-progestogen treatment and bone metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1988 May;10(1):51-8.
33. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D, Ryan KJ. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979 Nov 30;242(22):2405-4.
34. Shumaker SA, Legault, C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2651-62.
35. 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 Jun 23;291(24):2947-58.
36. Smith DC, Prentice R, Thompson, DJ, Herrmann Wl. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975 Dec 4;293(23):1164-7.

37. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 121-61.
38. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-Year Follow-Up From the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991 Sep 12;325(11):756-62.
39. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogens. *N Engl J Med* 1980 Nov 20;303(21):1195-8.
40. 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 Apr 14;291(14):1701-12.
41. 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 Jul 17;288(3):321-33.
42. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975 Dec 4;293(23):1167-70.
43. Badawi AF, Cavalieri EL, Rogan EG. Role of human cytochrome P450 1A1, 1A2, 1B1 and 3A4 in the 2-, 4-, and 16 alpha-hydroxylation of 17 beta-estradiol. *Metabolism* 2001 Sep;50(9):1001-3.
44. Yamazaki H, Shaw PM, Guengerich P, Shimada T. Roles of cytochromes P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1998 Jun;11(6):659-65.
45. Brøsen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(Suppl 1):20-5.
46. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998 Nov;35(5):361-90.
47. Schubert W, Cullberg G, Edgar B, Hedner T. Inhibition of 17 beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas* 1994 Dec;20(2-3):155-63.
48. Schubert W, Eriksson U, Edgar B, Cullberg G, Hedner T. Flavonoids in grapefruit juice inhibit the in vitro hepatic metabolism of 17 beta-estradiol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995 Jul-Sep;20(3):219-24.

49. Callantine MR, Martin PL, Bolding OT, Warner PO, Greany MO. Micronized 17 β -estradiol for oral estrogen therapy in menopausal women. *Obstet Gynecol* 1975 Jul;46(1):37-41.
50. Lobo RA, Cassidenti DL. Pharmacokinetics of oral 17 β -estradiol. *J Reprod Med* 1992 Jan;37(1) :77-84.
51. Health Products and Food Branch. Guidance for industry: Product monographs of non-contraceptive estrogen/progestin-containing products, effective April 12, 2006. Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/hrt-ths/pm_mp_noncontracept_e.html.
52. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001 Mar 21;285(11):1460-5.
53. Lacey JV , Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):334-41.
54. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 Oct 1;290(13):1739-48.
55. Lacey JV, 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 Oct 4;98(19):1397-405.
56. Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007 May 19;369(9574):1703-10.
57. Monographie de produit. Comprimés ESTRACE (17 β -estradiol). Acerus Pharmaceuticals Corporation (Numéro de contrôle : 186348, Date de préparation : le 10 aout 2015)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LUPIN-ESTRADIOL (Comprimés d'estradiol-17 β , USP) 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Estradiol-17 β (sous forme d'estradiol hémihydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LUPIN-ESTRADIOL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LUPIN-ESTRADIOL. 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 :

- Le soulagement des symptômes de la ménopause (bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale ainsi que démangeaisons et sensations de brûlure dans la région vaginale)
- LUPIN-ESTRADIOL peut également contribuer à la prévention de l'ostéoporose, en association avec d'autres mesures thérapeutiques importantes comme le régime alimentaire, la prise de calcium et de vitamine D, l'abandon du tabac et un programme régulier d'exercices des articulations portantes. L'ostéoporose provoque l'amincissement des os, ce qui les rend plus fragiles et plus susceptibles aux fractures.

Le recours à LUPIN-ESTRADIOL pour la prévention de l'ostéoporose doit être envisagé à la lumière des autres traitements offerts. Un régime alimentaire adéquat, la prise de calcium et de vitamine D, l'abandon du tabac et un programme régulier d'exercices des articulations portantes doivent accompagner la prise de LUPIN-ESTRADIOL.

Vous devez prendre LUPIN-ESTRADIOL uniquement sous la surveillance de votre médecin, qui doit vous examiner régulièrement au moins 1 fois par année pour déterminer si le traitement entraîne des effets indésirables. Votre première visite de suivi devrait avoir lieu entre 3 et 6 mois après le début du traitement. Au moment de cette visite, votre médecin effectuera une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un test de Papanicolaou (communément appelé *test Pap*) et un examen des organes génitaux. Vous devez subir une mammographie avant d'entreprendre le traitement, et à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Ce dernier peut également recommander certaines analyses de sang

Vous devez discuter en détail des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive avec votre médecin. Vous devez également réévaluer périodiquement avec lui la nécessité de poursuivre l'hormonothérapie substitutive.

Important :

Si vous avez encore votre utérus, parlez avec votre médecin de l'ajout d'un progestatif (une autre hormone féminine) à votre traitement par LUPIN-ESTRADIOL afin de prévenir le cancer de l'utérus.

Les effets de ce médicament :

LUPIN-ESTRADIOL compense la production réduite d'œstrogènes par le corps.

Les œstrogènes, hormones féminines produites par l'organisme, sont essentiels au développement sexuel normal ainsi qu'à la régulation du cycle menstruel durant les années de fécondité.

L'abaissement des taux d'œstrogènes à la ménopause peut aussi entraîner l'ostéoporose, une affection qui provoque l'amincissement des os, les rendant plus fragiles et plus susceptibles aux fractures. Les œstrogènes peuvent aider à prévenir l'ostéoporose associée à la ménopause.

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

Vous ne devez pas prendre LUPIN-ESTRADIOL si vous :

- êtes atteinte d'une maladie du foie;
- avez des antécédents personnels de cancer dépendant des œstrogènes connu ou présumé, tel qu'un cancer de la paroi interne de l'utérus (cancer de l'endomètre);
- présentez une croissance anormale de la paroi interne de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre);
- souffrez (ou avez souffert) d'un cancer du sein connu ou présumé;
- avez des saignements génitaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- êtes peut-être enceinte ou si vous allaitez;
- avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou une maladie coronarienne (y compris une crise cardiaque ou de l'angine);
- avez des migraines;
- avez actuellement ou avez déjà eu des troubles de la coagulation du sang, y compris dans les jambes ou les poumons, ou encore une thrombophlébite (présence d'un caillot et d'une inflammation dans les veines);
- présentez une perte partielle ou totale de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux;
- êtes allergique à l'estradiol ou à l'un des ingrédients des comprimés LUPIN-ESTRADIOL (voir **Ingrédient médicamenteux** et **Ingrédients non médicamenteux**).

Ingrédient médicamenteux :

estradiol-17 β (sous forme d'estradiol hémihydraté)

Ingrédients non médicamenteux :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarate de magnésium et colorants [bleu FD et C n° 1 (1 mg et 2 mg), rouge FD et C n° 27 (1 mg), jaune FD et C n° 5 (2 mg)].

Présentation :

La forme posologique est le comprimé. LUPIN-ESTRADIOL est présenté sous forme de comprimés dosés

à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé par rapport à un placebo (comprimé sans ingrédient actif), les bienfaits et les risques du traitement oral associant des œstrogènes et un progestatif et du traitement par les œstrogènes seuls chez les femmes ménopausées.

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans de grosses veines) chez les femmes ménopausées prenant par voie orale, des œstrogènes en association avec un progestatif.

L'essai WHI indique un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) et ayant reçu un traitement oral par des œstrogènes seulement.

Par conséquent, vous devez absolument tenir compte des points suivants :

- Les femmes qui suivent un traitement associant des œstrogènes et un progestatif sont davantage exposées au risque de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les deux poumons et dans les veines de gros calibre.
- Les femmes qui suivent un traitement par des œstrogènes seuls sont davantage exposées au risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les veines de gros calibre.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatif administré en concomitance ne doivent pas être utilisés en prévention des maladies du cœur ou des accidents vasculaires cérébraux.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatif administré en concomitance doivent être utilisés à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible. Un suivi médical périodique est également recommandé.

Cancer du sein

Les résultats de l'essai WHI font ressortir un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes en association avec un progestatif par rapport aux femmes sous placebo.

Les résultats de l'essai WHI ne montrent aucune différence entre les femmes ménopausées hystérectomisées prenant des œstrogènes seuls et les femmes sous placebo en ce qui a trait au risque de cancer du sein.

Les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogènes. De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein, qui présentent

des bosses aux seins, qui ont subi des biopsies mammaires ou qui ont obtenu des résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) doivent demander conseil à leur médecin avant d'entreprendre une hormonothérapie substitutive.

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

On recommande à toutes les femmes de se faire examiner régulièrement les seins par un médecin et de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins. Vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'utérus

L'usage d'un traitement par des œstrogènes seuls chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact accroît le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), laquelle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Si vous avez encore votre utérus, vous devriez prendre régulièrement un progestatif (autre médicament hormonal) pendant un certain nombre de jours chaque mois afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devez discuter avec votre médecin du traitement progestatif ainsi que des facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.

Les femmes hystérectomisées ne sont pas exposées au risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral

Les résultats de l'essai WHI indiquent que le risque d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne est plus élevé chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes en association avec un progestatif que chez les femmes traitées par un placebo.

Les résultats de l'essai WHI montrent que, par rapport au placebo, un traitement par des œstrogènes seuls augmente le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées hystérectomisées, mais n'entraîne aucune différence pour ce qui est du risque de maladie coronarienne.

Troubles de la coagulation

D'après les résultats de l'essai WHI, le risque de formation d'un caillot de sang dans les poumons et les grosses veines est plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par des œstrogènes en association avec un progestatif que chez les femmes recevant un placebo.

Les résultats de l'essai WHI montrent qu'un caillot de sang est plus susceptible de se former dans de grosses veines chez les femmes ménopausées hystérectomisées prenant des œstrogènes seuls que chez celles qui reçoivent un placebo, mais qu'il n'y a

aucune différence entre les 2 groupes pour ce qui est du risque de formation d'un caillot de sang dans les poumons.

En plus d'augmenter avec l'âge, le risque de formation de caillots de sang est plus élevé chez les personnes qui ont des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, chez celles qui fument et chez celles qui présentent un important surplus de poids. Le risque de caillots s'accroît aussi temporairement au cours d'une immobilisation prolongée ou après une intervention chirurgicale majeure. Vous devez discuter des facteurs de risque de formation des caillots de sang avec votre médecin, puisqu'il s'agit d'une complication pouvant entraîner la mort ou une grave invalidité.

Maladie de la vésicule biliaire

L'emploi d'œstrogènes chez les femmes ménopausées a été associé à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

Selon les résultats de WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), une étude complémentaire réalisée dans le cadre de l'essai WHI, les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus prenant des œstrogènes en association avec un progestatif sont exposées à un risque accru de démence (perte de mémoire et de facultés intellectuelles) par rapport aux femmes sous placebo.

L'étude WHIMS ne fait ressortir aucune différence entre les femmes sous placebo et les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus ayant subi une hystérectomie et recevant des œstrogènes seuls pour ce qui est du risque de démence.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LUPIN-ESTRADIOL si :

- vous avez déjà présenté une allergie ou une intolérance à un médicament quel qu'il soit ou à toute autre substance;
- vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (y compris des bosses aux seins) et [ou] de biopsies des seins, ou si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez déjà eu des saignements vaginaux inhabituels ou d'origine inconnue;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose (présence de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus, généralement dans la cavité pelvienne);
- vous avez des antécédents de maladie du foie, d'ictère (jaunisse, ou coloration jaune des yeux et [ou] de la peau)
- ou de démangeaisons associées à la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle (*haute pression*);
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou vous avez des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'accident vasculaire cérébral;

- vous avez des antécédents de maladie rénale, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant influencer sur le taux sanguin de calcium ou de phosphore);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie de la pigmentation du sang);
- vous avez des antécédents d'hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol) ou d'hypertriglycéridémie (taux élevé de triglycérides);
- vous êtes enceinte ou vous pensez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- vous fumez;
- vous avez subi récemment une chirurgie ou vous prévoyez en subir une.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec LUPIN-ESTRADIOL comprennent :

- Certains médicaments utilisés dans le but :
 - de prévenir la formation de caillots de sang;
 - de maîtriser le diabète;
 - de maîtriser l'hypertension artérielle;
 - de prévenir l'inflammation (médicaments contenant de la phénylbutazone);
 - de maîtriser l'épilepsie (p.ex., phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine);
 - de calmer l'anxiété (p.ex., méprobamate)
 - de traiter une infection bactérienne, tels les antibiotiques qui contiennent de la rifampicine (aussi appelée rifampine)
- Le jus de pamplemousse et certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis) en vente libre pourraient aussi interagir avec LUPIN-ESTRADIOL.

Assurez-vous de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines ainsi que les produits à base d'herbes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle:

Votre médecin vous prescrira la plus faible dose d'œstrogènes nécessaire pour soulager vos symptômes de la ménopause ou pour prévenir l'ostéoporose. Les œstrogènes sont habituellement administrés durant les 21 à 25 premiers jours de chaque mois. Vous devez prendre un comprimé LUPIN-ESTRADIOL à la même heure chaque jour.

- Traitement des symptômes de la ménopause : On administre au départ 1 comprimé LUPIN-ESTRADIOL à 1 mg par jour. Vous et votre médecin devriez discuter à des intervalles de 3 à 6 mois de la possibilité de diminuer la dose de LUPIN-ESTRADIOL ou de mettre

fin au traitement par LUPIN-ESTRADIOL.

- Prévention de l'ostéoporose : On administre au départ 1 comprimé LUPIN-ESTRADIOL à 0,5 mg par jour le plus tôt possible après le déclenchement de la ménopause.

Si vous avez subi l'ablation de l'utérus (hystérectomie), vous devrez prendre LUPIN-ESTRADIOL tous les jours de chaque mois. Si vous avez encore votre utérus, vous devrez prendre LUPIN-ESTRADIOL certains jours de chaque mois, selon les directives de votre médecin. Vous devrez également prendre un progestatif durant quelques jours par mois afin de prévenir la croissance anormale de la paroi interne de votre utérus. Votre médecin pourra adapter la dose en fonction de vos besoins.

Surdosage :

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

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de LUPIN-ESTRADIOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose manquée et revenez à votre horaire habituel. Ne prenez jamais 2 doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les femmes qui prennent des œstrogènes ont rarement des effets secondaires graves. Cela dit, si vous avez l'un des symptômes ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence (effet fréquent ou peu fréquent)	Symptômes/effet indésirable possible	Consultez le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	In all cases	
Fréquent	Douleurs abdominales Nausées ou vomissements		√	
Peu fréquent	Bosses aux seins ou écoulement provenant des mamelons		√	√
	Douleur constrictive (serrement) ou sensation de lourdeur dans la poitrine			√
	Douleur ou enflure dans les jambes ou			√

les pieds			
Douleur à l'aîne		√	
Tristesse persistante			√
Douleur vive dans la poitrine, crachement de sang ou essoufflement soudain			√
Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			√
Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissement, perte de conscience, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			√
Perte soudaine de coordination			√
Saignement vaginal imprévu		√	
Jaunissement de la peau (ictère)			√

Effets secondaires ne nécessitant habituellement aucun traitement médical

Les effets secondaires ci-dessous disparaissent durant le traitement au fur et à mesure que votre corps s'habitue au médicament. Cependant, vous devez consulter votre médecin si ces symptômes persistent ou deviennent incommodes :

- Ballonnements
- Crampes d'estomac
- Maux de tête (légers)
- Étourdissements (légers)

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

Autres effets secondaires possibles

- Douleur ou enflure des seins
- Saignements vaginaux irréguliers ou petites pertes de sang
- Démangeaisons, pertes ou douleurs vaginales
- Dépression, nervosité et [ou] irritabilité
- Réaction allergique et éruption cutané

- Perte ou croissance anormale des cheveux
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Variation de la tension artérielle
- Acné
- Variation du taux de cholestérol et [ou] de triglycérides
- Variation du poids

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LUPIN-ESTRADIOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le flacon à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Garder les contenants hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière. **Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- en ligne à MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- 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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (ON) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et les formulaires de déclaration sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Lupin Pharma Canada Ltd., au : 514-866-3863 ou à www.lupinpharma.ca

Ce dépliant a été rédigé par :
Lupin Pharma Canada Limited
1111, rue St-Charles Ouest, Suite 550
Longueuil, Québec
J4K 5G4

Date de préparation : le 09 mars 2022