

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrESTRAGYN® CRÈME VAGINALE

Crème vaginale à base d'estrone

**Contient de l'estrone 0.1% p/p
USP**

OESTROGÈNE

Searchlight Pharma Inc.
1600 rue Notre-Dame Ouest, Suite 312
Montréal, Québec
H3J 1M1

Date de préparation:
17 août 2016

No. de contrôle : 195579

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	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITE.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES:.....	25
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

CRÈME VAGINALE ESTRAGYN®

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intravaginale	0.1%p/p Estrone Crème vaginale	Huile minérale, méthylparabène, propylparabène. Pour obtenir une liste complète veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, Composition et Conditionnement

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème vaginale Estragyn est indiquée pour le traitement des symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale due à une carence en œstrogènes.

La crème vaginale Estragyn doit être prescrite avec une dose appropriée de progestatifs, chez les femmes dont l'utérus est intact, afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre.

La crème vaginale Estragyn est destinée à une utilisation à court terme.

Gériatrie (65 ans et plus): voir les indications ci-dessus

Pédiatriques (16 ans et moins): l'utilisation de la crème vaginale Estragyn n'est pas indiquée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

La crème vaginale Estragyn ne doit pas être administrée aux patientes qui présentent l'une ou l'autre des conditions suivantes :

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou quelque composant du récipient. Pour une liste complète, consulter la section « Formes posologiques, Composition et Conditionnement » de la monographie de produit.
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques, caractérisées par le non-retour à la normale des épreuves fonctionnelles hépatiques

- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante ou progesto-dépendante (p. ex. : cancer de l'endomètre), connue ou soupçonnée
- Hyperplasie endométriale
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements génitaux anormaux non diagnostiqués
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie).
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive.
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique.
- Migraine classique
- Allaitement
- L'huile minérale qui se trouve dans la crème vaginale Estragyn n'est pas compatible avec le caoutchouc au latex que l'on retrouve dans la plupart des préservatifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Encadré « Importantes 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 postménopausées âgées de 50 à 79 ans.¹⁻³

Les résultats du volet de cet essai portant sur l'*association œstroprogestative* (âge moyen de 63,3 ans) font état d'un risque accru d'*infarctus du myocarde* (IM), d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer envahissant du sein*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes postménopausées ayant reçu un traitement d'œstrogènes conjugués équinés (OCE, 0,625 mg/j) combiné à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/j) pendant 5,2 ans, comparativement aux femmes traitées par placebo.¹

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 comparativement aux patientes traitées par placebo.²

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 postménopausées 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 (8) cas de plus de cancer du sein envahissant (38 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 femmes recevant le placebo).¹

Les résultats de l'essai 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]; 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 suite.³

Dans le volet de l'essai 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 placebo.²

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 aux femmes qui présentent des facteurs de risque connus du 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 (anomalie à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée à une biopsie du sein).

Les autres facteurs de risque 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 à la ménopause, doivent aussi être évalués.

Il est recommandé que les femmes passent une mammographie avant le début du traitement hormonal substitutif (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 (THS) 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 de la 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

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

La crème vaginale Estragyn, un produit de THS uniquement à base d'œstrogènes, augmente le risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact. Chez ces femmes, les œstrogènes doivent être prescrits en association avec une dose appropriée de progestatifs pour prévenir l'hyperplasie ou le carcinome de l'endomètre.

Cancer ovarien

Quelques études épidémiologiques récentes ont démontré que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (l'œstrogénothérapie simple et l'association œstroprogestative), surtout s'il dure cinq ans et plus, a été associé avec un risque accru de cancer ovarien.^{8,9}

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 coronaropathies chez les femmes

postménopausées.^{1,4,5} 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 postménopausées.^{1,2}

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 coronopathies (37 femmes traitées par association œstroprogestative contre 30 recevant le placebo).¹

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 coronaropathies.²

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes postménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans), un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo sur la prévention secondaire des coronopathies, l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'œstrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et MPA n'a pas réduit le taux global de coronaropathies chez les femmes ménopausées atteintes de coronaropathies confirmées et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de coronaropathies ont été observées dans le groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes.⁴

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'étude HERS initiale, 2 321 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 coronaropathies.⁵

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.

Oreille/nez/gorge

Otosclérose

Les oestrogènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'otosclérose.

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 postménopausées. 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 ayant des antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou de porphyrie exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le THS.

Métabolisme de l'hème

Les femmes atteintes de porphyrie ont besoin de surveillance spéciale.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Comme l'usage prolongé d'oestrogènes, 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 oestrogènes, 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 postménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Dans le cadre du volet sur l'*association œstroprogestative* de l'essai 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 (8) cas de plus d'embolie pulmonaire.¹

Quant au volet sur l'*œstrogénothérapie simple*, sept (7) 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 au taux d'embolie pulmonaire.²

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

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.

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Cholécystopathies

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

Hémangiome hépatique

Une prudence particulière est indiquée chez les femmes avec des hémangiomes hépatiques car les œstrogènes peuvent exacerber la condition.

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.

Tests de fonction hépatique

Les tests de fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patientes qui pourraient souffrir de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur les tests des fonctions endocriniennes et hépatiques, consulter la section **Surveillance et essais de laboratoire**.

Immunitaire

Oedème angioneurotique

Les oestrogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'oedème angioneurotique, en particulier chez les femmes avec un oedème angioneurotique héréditaire.

Lupus erythemateux systémique

Une attention particulière est indiquée chez les femmes atteintes d'un lupus érythémateux.

Système neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui ressentent des troubles de la vue, des migraines avec aura, une aphasia 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.^{6,7}

Dans le cadre du volet de la WHIMS évaluant l'*association œstroprogestative* (n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu un traitement quotidien composé, soit de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit d'un placebo, pendant en moyenne 4,05 ans. Les résultats obtenus, extrapolés à 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, ont révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 femmes traitées par association œstroprogestative contre 22 femmes traitées par placebo).⁶

Dans le cadre du volet de la WHIMS sur l'*œstrogénothérapie simple* (n = 2 947), 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 significative.⁷

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, sur 10 000 femmes traitées pendant un an:

- 18 cas de plus de démence probable (41 femmes traitées par *association œstroprogestative ou œstrogénothérapie simple* contre 23 par placebo).⁷

Épilepsie

Il faut porter une attention particulière chez la femme atteinte d'épilepsie, puisque les œstrogènes avec ou sans progestatifs peuvent exacerber cette condition.

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, d'épilepsie 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.

Populations particulières

Femmes enceintes: La crème vaginale Estragyn ne devrait pas être utilisée pendant une grossesse (veuillez consulter la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : La crème vaginale Estragyn ne devrait pas être utilisée durant l'allaitement (veuillez consulter la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie (moins de 16 ans) : l'utilisation de la crème vaginale Estragyn n'est pas indiquée chez les enfants.

Surveillance et essais de laboratoire

Avant d'administrer de la crème vaginale Estragyn, 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 l'évaluation des fonctions 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.

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 tests de coagulation (voir **Mises en garde et précautions, Interactions médicament-examens de laboratoire**).

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir **Mises en garde et précautions**), thrombose coronarienne.

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.

Troubles gastrointestinaux

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

Troubles généraux et réactions au site d'administration

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

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

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Pas de donnée disponible.

Effets indésirables peu courants du médicament, déterminés au cours des essais cliniques

Pas de donnée disponible.

Effets indésirables du médicament déterminés durant la pharmacovigilance

Cas n° 1 - Plainte d'une sensation de brûlure.

Cas n° 2 - Plainte d'inflammation et d'écoulement vaginaux.

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 rifampicine) peuvent nuire à l'activité des œstrogènes administrés par voie orale.

Interactions médicament-médicament

Table des interactions drogue-droque potentielles associées à la thérapie hormonale à l'estrogène.

Nom générique ou classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Médicaments anti-diabétiques oraux	The Essential Guide to Prescription Drugs 2002. Auteur: James L. Rybacki, Pharm. D.	Peut causer une perte de contrôle du taux glycémique et causer un niveau élevé de sucre dans le sang	La vigilance est requise et la surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Warfarin		Peut altérer l'activité prothrombine	La vigilance est requise et la surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Rifampin		Peut réduire les effets des oestrogènes	
Anticonvulsifs : Barbituriques (Phénobarbitals) Phénytoïne Carbamazépine Primidone		Peut réduire les effets des oestrogènes	
Corticostéroïdes	Fiche professionnelle Santexpert	Peut augmenter les effets des corticostéroïdes	
Acides ascorbiques	Réseau Santé Canada	Peut augmenter la SSC et/ou les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol	
Acétaminophène		Peut augmenter la SSC et/ou les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol	
Atorvastatin (Lipitor)	The Essential Guide to Prescription Drugs 2002. Auteur Jams J. Rybacki, Pharm. D.	Peut augmenter jusqu'à 20% la SSC de l'éthinylestradiol	
Cyclosporine	Réseau Santé Canada	L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmatique de la cyclosporine	
Prednisolone		L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmatique de la prednisolone	
Theophylline		L'éthinylestradiol peut causer une augmentation de la concentration plasmatique de la théophylline	
Troglitazone		La coadministration avec certains médicaments d'éthinylestradiol (par exemple des contraceptifs oraux) peut réduire la	

Nom générique ou classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaires cliniques
		concentration plasmatique d'estradiol jusqu'à 30%	
Acide salicylique		Peut augmenter la clairance de l'acide salicylique.	
Témazépam		Peut augmenter la clairance de la témazépam	
Morphine		Peut augmenter la clairance de la morphine	
Acide clofibrique		Peut augmenter la clairance de l'acide clofibrique	

Interactions médicament-aliment

Comme tout autre inhibiteur de CYP3A4, le jus de pamplemousse peut augmenter la concentration plasmatique d'estrogène, ce qui peut causer des effets secondaires.

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 certains tests des fonctions hépatiques et endocriniennes :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle; 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

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

Une consommation élevée d'alcool pendant la durée d'une THS peut augmenter la concentration d'estradiol en circulation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- **Considérations posologiques**

Le traitement peut être initié par la patiente à un moment du jour lui convenant. La répétition de dosage doit suivre le régime choisi.

La crème vaginale Estragyn devrait être prescrite avec un dosage approprié de progestatif chez les femmes ayant un utérus intact afin de prévenir une hyperplasie endométriale / un carcinome.

- **Posologie recommandée et modification posologique**

Le traitement devrait être débuté au plus faible dosage.

Le dosage recommandé est de 0,5 à 4 g par jour, administré de façon intravaginale, et ajusté à la quantité la plus basse pour contrôler les symptômes. La crème vaginale Estragyn est prévue pour un usage à court terme.

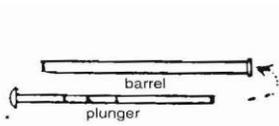
Les estrogènes sont typiquement prescrits de façon cyclique trois semaines avec la crème vaginale Estragyn et une semaine sans la crème.

- **Dose oubliée**

Si une dose a été clairement oubliée, il est plus sûr de reprendre à l'heure de la prochaine

dose. Ne doublez pas la dose.

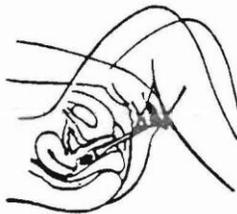
- **Administration**



La crème vaginale Estragyn est administrée en utilisant l'applicateur vaginal fourni. Celui-ci se compose d'un piston calibré et d'un cylindre. L'applicateur est calibré par incréments de demi-gramme afin de mesurer et livrer 0,5 à 4 grammes de crème.

Instructions pour l'usage approprié de l'applicateur vaginal fourni: avant de percer le tube, visser l'applicateur à l'ouverture du tube. Répétez ceci au moins à deux reprises afin que l'applicateur devienne facile à visser.

Remplissez l'applicateur en procédant comme suit : Percer le tube avec le bouchon inversé. Bien visser le baril de l'applicateur à l'ouverture du tube tout en ayant le plongeur enfoncé. Presser le tube pour remplir le baril de crème. Remplir l'applicateur avec la quantité voulue en alignant la ligne calibrée du plongeur avec le bout du baril.



Insertion de l'applicateur et de la crème vaginale : étendez-vous sur le dos. À l'aide d'une main ou l'autre, tenir le baril de l'applicateur entre le pouce et l'index. Ne pas actionner le plongeur avant que l'applicateur soit en position dans le vagin. En dirigeant l'applicateur un peu vers le bas, l'insérer profondément dans le vagin, aussi loin qu'il pourra être inséré confortablement sans forcer. Une fois l'applicateur en place, pousser la crème dans le vagin. Retirer l'applicateur du vagin lorsque la crème est déposée.

Entretien de l'applicateur : Séparer le plongeur du baril en le retirant complètement. Bien laver les deux sections de l'applicateur à l'aide d'un détergent doux et de l'eau tiède, en permettant à l'eau de circuler à travers le baril. La stérilisation de l'applicateur n'est pas nécessaire et l'eau très chaude peut endommager l'applicateur. Bien sécher l'applicateur et le ranger dans un endroit propre et sec.

Mise en garde : l'utilisation d'un applicateur doit se faire sous l'avis du médecin traitant.

La crème vaginale Estragyn devrait être prescrite avec un dosage approprié de progestatif pour des femmes avec un utérus intact afin de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre. La thérapie de progestatif n'est pas exigée en tant qu'élément de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes qui ont déjà subi une hystérectomie.

SURDOSAGE

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.

Traitement en cas de surdosage

Un traitement symptomatique devrait être présenté.

En cas de surdosage suspecté, veuillez contacter votre centre d'antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- **Mode d'action**

Les médicaments à base d'estrogènes agissent en régulant la transcription d'un nombre limité de gènes. Ils peuvent agir directement à la surface de la cellule par le biais d'un mécanisme ne faisant pas appel au récepteur des estrogènes, ou directement avec le récepteur des estrogènes à l'intérieur de la cellule. Les estrogènes diffusent à travers la membrane cellulaire et se répandent à l'intérieur de la cellule pour ensuite se lier à, et activer, le récepteur nucléaire des estrogènes, une protéine liant l'ADN et qui se trouve dans les tissus réceptifs aux estrogènes. Le récepteur des estrogènes activé se lie à des séquences d'ADN précises, aussi appelé, éléments hormonaux actifs, qui favorisent la transcription de gènes adjacents, ce qui mène aux effets observés. Des récepteurs des estrogènes ont été identifiés dans les parois des vaisseaux sanguins, des tissus du système reproductif, du sein, de l'hypophyse, de l'hypothalamus, du foie et des os des femmes.

- **Pharmacodynamique**

Les estrogènes sont importants dans le développement et le maintien du système reproducteur féminin et des caractéristiques sexuelles secondaires. Ils stimulent la croissance et le développement du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des seins. Indirectement, ils contribuent à la formation du squelette, au maintien du tonus et de l'élasticité des structures uro-génitales, au changement des épiphyses des os longs qui déterminent la poussée de croissance pubertaire et la fin de celle-ci, la pousse des poils pubiens et axillaires, ainsi que la pigmentation des mamelons et des organes génitaux. Les estrogènes, en association étroite avec d'autres hormones, telles que la progestérone, jouent un rôle complexe dans le cycle menstruel. Les estrogènes affectent aussi la libération des gonadotrophines hypophysaires.

Une diminution d'estrogène endogène a lieu après la ménopause à la suite du déclin de la fonction ovarienne et peut causer une atrophie vulvo-vaginale symptomatique.

- **Pharmacocinétique**

Absorption

L'Estrone est soluble dans l'eau et peut être facilement absorbée dans le système sanguin à travers la peau et les membranes muqueuses.

Distribution

La distribution de l'estrogène exogène est similaire à celle de l'estrogène endogène. Les estrogènes sont distribués à travers le corps et se retrouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les estrogènes circulent dans le sang, le plus souvent liées à la globuline se liant aux hormones sexuelles.

Métabolisme

L'hormone absorbée est métabolisée par le foie comme une hormone endogène. Des processus métaboliques complexes créent une conversion équilibrée et dynamique entre estrone et œstradiol et entre formes estérifiées et non-estérifiées.

Les estrogènes administrés par voie vaginale ne sont pas assujettis à un métabolisme de premier passage, mais seront métabolisés et recyclés par le foie lors de la circulation entéro-hépatique. Le métabolisme et l'inactivation se font généralement dans le foie. Certains estrogènes sont excrétés dans la bile mais sont réabsorbés par l'intestin et retournés au foie à travers le système porte hépatique. Les conjugués d'estrogènes solubles dans l'eau sont fortement acides et sont ionisés dans les fluides corporels, ce qui favorise l'excrétion à travers les reins puisque la réabsorption tubulaire est minimale.

Excrétion

Une certaine quantité d'estrogène est excrétée dans la bile pour être résorbée via l'intestin et retournée au foie. Durant le parcours de recirculation entéro-hépatique, les estrogènes sont désulfurés et re-sulfurés, pour ensuite être dégradés en estrogènes moins actifs, comme l'estriol. Finalement, ils sont oxydés en substances non œstrogéniques qui interagissent avec le métabolisme des catécholamines et qui sont conjuguées avec des acides glucuroniques pour ensuite être excrétées dans l'urine.

• **Populations particulières et états pathologiques**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur des populations particulières présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

Pharmacologie des œstrogènes

On retrouve trois estrogènes principaux dans le corps humain : le 17-beta-estradiol, l'estrone et l'estradiol. L'estradiol, le plus puissant, est produit par les follicules ovariens pendant les années de fertilité. Cependant, à la ménopause, la plus grande partie des estrogènes proviennent de la conversion de l'androstènedione à l'estrone par les tissus périphériques. Dans le cas de l'estrone contenue dans une crème vaginale, l'estrogène est présent pour se lier aux récepteurs des estrogènes présents dans les tissus sensibles aux estrogènes qui tapissent le vagin.

Malgré que la quantité d'estrone disponible par traitement soit minime, l'utilisation concomitante d'un progestatif est une précaution nécessaire afin de protéger les femmes, dont l'utérus est intact, contre l'hyperplasie endométriale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante entre 15°C et 30°C; évitez le gel car cela peut entraîner une séparation des composants et détruire les propriétés de la crème.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème vaginale Estragyn est une crème contenant 0,1% d'estrone. Si elle est utilisée de façon continue, réduisez le dosage à la plus petite quantité possible capable de contrôler les symptômes. La crème vaginale Estragyn est disponible seulement dans une concentration de 0,1% p/p d'estrone.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : arlacel 165, myristate d'isopropyle, méthylparabène, huile minérale, stéarate du PEG-40, propylparabène, monostéarate de sorbitanne, acide stéarique, eau.

La crème vaginale Estragyn est disponible en tubes de 20g et 45g et vient avec un applicateur de 0 à 4 g calibré en incréments de 0,5 g. Des instructions détaillées sur l'utilisation et les soins hygiéniques pour l'applicateur sont incluses dans la boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Estrone

Nom chimique :

Estra-1,3,5(10)-trien-17-one,3-hydroxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one [53-16-7]

Formule moléculaire : C₁₈H₂₂O₂

Mass moléculaire : 270.66 g/mol

Formule développée :

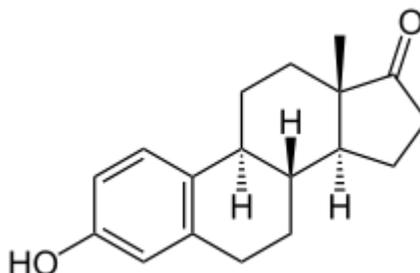


Figure 1 - Estrone

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Il n'y a pas eu d'essai clinique pivot qui soient spécifiques à l'utilisation de la crème vaginale Estragyn. De plus, il n'y a pas une abondance d'études publiées sur l'utilisation thérapeutique de l'estrogène par voie vaginale. Les estrogènes actuellement disponibles proviennent d'une large gamme de produits, dont les estrogènes conjugués, le 17-beta-estradiol et l'estrone. De plus, ils diffèrent entre eux de par leur forme posologique telle que la crème vaginale, les tablettes vaginales ou les anneaux vaginaux. Cependant, ces hormones appliquées à faible dose de façon vaginale ont une caractéristique commune: ils soulagent de façon efficace les symptômes d'atrophie vaginale. Les recherches démontrent une amélioration cytologique et subjective après un traitement à faible teneur de durée relativement courte.^{10,11,12} On arrive au même constat dans la collaboration Cochrane: *Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review)*.¹³ Lors d'une évaluation subjective, on a noté des différences entre les groupes recevant des estrogènes et ceux qui recevaient un hydratant non estrogénique. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes

recevant de l'estrogène lors de l'évaluation de l'atrophie, la pâleur, les pétéchies, la friabilité et la sécheresse. Dans une évaluation cytologique, il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes en ce qui concerne l'index karyopnotique, la valeur de maturation et l'index de santé vaginale. En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence entre ces groupes quant aux conséquences telles que l'hyperplasie, la prolifération de l'endomètre ou l'épaisseur endométriale. À titre de mise en garde, également soulignée par les auteurs, toute interprétation doit tenir en considération que la revue est basée sur les résultats combinés de divers essais donc des variations en procédure, en nombre de participants et par conséquence des variations significatives en résultats. De plus, ces études ne tiennent pas compte des effets à long terme des traitements; par conséquent, le traitement full term ne devrait pas être prolongé sans envisager un suivi plus étroit.¹³

Il est bien connu, et aussi bien démontré, que les hormones administrées par voie intravaginale sont absorbées de façon systémique. À la lumière des résultats sur les THS mis en évidence par l'OMS, une inquiétude fut émise quant au lien entre les estrogènes et le cancer du sein. Cependant, cette étude n'incluait pas l'application vaginale de faibles doses d'estrogène. Les données publiées par Dew J.E. *et al.* ne semblent pas associer l'application topicale vaginale d'estrogène à un risque accru du cancer du sein, mais cette étude possédait un trop petit nombre de sujets pour être concluante.¹⁴ Kendall *et al.* dans les *Annals of Oncology* de janvier 2006 a pu constater une augmentation des niveaux systémiques d'estradiol chez des patientes traitées avec des faibles doses d'estrogènes sous forme de comprimés vaginaux. Ces patientes faisaient partie d'une catégorie à haut risques et recevaient un traitement adjuvant aux inhibiteurs d'aromatases. Il en a conclu que le traitement était contre-indiqué pour ce groupe de patientes.¹⁵ Aussi longtemps qu'il n'y aura pas de plus grandes assurances, les personnes à haut risque ne devraient pas être candidates pour une thérapie intravaginale aux estrogènes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Veillez consulter la section **Mode d'action et pharmacologie clinique** de la partie I de cette monographie de produit.

TOXICOLOGIE

L'administration à long terme d'estrogène naturelle ou synthétique chez certaines espèces d'animaux augmente la fréquence de carcinomes du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, du testicule et du foie.

RÉFÉRENCES:

1. 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):321-333
2. 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 – 1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Grass 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):3243-3253
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*.1998;280(7):605-613
5. Grady D, 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; 288(1):49-57.
6. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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; 289(20):2651-2662.
7. 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):2947-2958.
8. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G, Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574):1703-10
9. 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; 98(19): 1397-405.
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 pt 2): 722-727

11. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hannond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):215-218
12. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000;7(3):156-161
13. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001500.
14. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52
15. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology* 2006;17(4):584-587

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CRÈME VAGINALE PrESTRAGYN® (Estrone USP, 0.1% p/p)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la crème vaginale Estragyn, et il s'adresse tout particulièrement aux patientes. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur la crème vaginale Estragyn. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

La crème vaginale Estragyn est indiquée pour le traitement de:

- la sécheresse
- des démangeaisons et
- des sensations de brûlure

à l'intérieur et autour du vagin, dues à un manque d'estrogène.

La crème vaginale Estragyn ne doit pas être utilisée par les femmes ayant un utérus intact à moins d'être prescrite en association avec un progestatif. La crème vaginale Estragyn est prévue pour une utilisation à court terme.

La crème vaginale Estragyn doit être prise sous la supervision d'un médecin avec un suivi régulier d'au moins une fois par année afin d'identifier les effets secondaires associés à son utilisation.

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. Votre médecin pourrait aussi recommander des analyses sanguines.

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 traitement par THS.

Les effets de ce médicament

L'estrone, qui est la substance active de la crème vaginale Estragyn, contribue à la prolifération des cellules épithéliales des parois du vagin, améliorant son élasticité et son épaisseur, aidant sa

lubrification et offrant un soulagement de la sécheresse et des démangeaisons.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser la crème vaginale Estragyn

Avant de vous servir de la crème vaginale Estragyn, assurez-vous de signaler à votre médecin si vous avez les problèmes suivants, vu que la crème vaginale Estragyn ne doit pas être utilisée dans ces conditions :

- hypersensibilité au médicament ou à tout autre ingrédient de la formulation ou à une composante du contenant. Pour la liste complète, consultez la section «**L'ingrédient médicinal est**» et «**Les ingrédients non médicinaux sont**»;
- insuffisances (maladie du foie grave) ou maladies hépatiques, caractérisées par le non-retour à la normale des épreuves fonctionnelles hépatiques;
- si vous avez actuellement ou que vous avez déjà eu le cancer de l'utérus ou de l'endomètre (parois de l'utérus) ou tout autre cancer dépendant des estrogènes;
- hyperplasie endométriale (une prolifération des parois de l'utérus);
- cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédant du cancer du sein;
- saignements génitaux anormaux non diagnostiqués;
- grossesse confirmée ou soupçonnée;
- thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, coronaropathie);
- thromboembolie veineuse évolutive ou antérieure (p.ex., thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) dans les jambes (thrombose veineuse profonde), des poumons (embolie pulmonaire) ou d'autres organes;
- thrombophlébite (inflammation douloureuse des veines des jambes);
- perte partielle ou complète de vision causée par une maladie vasculaire ophtalmique;
- si vous allaitez;
- si vous utilisez des condoms en latex pour quelque raison que ce soit;
- si vous souffrez de migraines

L'ingrédient médicinal est :

Estrone

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide stéarique, Arlacel 165, eau, huile minérale, monostéarate de sorbitane, myristate d'isopropyle, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle, stéarate de PEG-40.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'essai clinique 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 œstroprogestative* et de l'*œstrogénothérapie simple* administrées par voie orale à des femmes postménopausées.

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 postménopausées sous *association œstroprogestative* par voie orale.

L'essai clinique de la WHI a également révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes postménopausées 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, associés 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 clinique de la WHI indiquent un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* 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 postménopausées 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 postménopausées 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).

Si votre utérus est intact, vous devez prendre un progestatif (autre médicament hormonal) régulièrement, pendant un certain nombre de jours par mois, afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque d'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. Un traitement progestatif n'est donc généralement pas requis pour les femmes ayant subi une hystérectomie.

Cancer ovarien

Dans quelques études, l'utilisation d'estrogène seul ou avec progestatif pendant 5 ans ou plus a été associée à un plus grand risque de cancer ovarien.

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 coronopathies était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées par *association œstroprogestative* que chez celles traitées par placebo.

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont également indiqué un risque d'accident vasculaire cérébral plus élevé, mais pas de différence pour le risque de coronopathies, chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* comparativement à celles prenant un placebo.

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 postménopausées traitées par *association œstroprogestative* comparativement aux femmes prenant un placebo.

Les résultats de l'essai clinique de la WHI ont révélé un risque de formation de caillots sanguins plus élevé, mais aucune différence lorsqu'il s'agit de caillots sanguins dans les poumons, chez les femmes postménopausées ayant subi une hystérectomie et traitées par *œstrogénothérapie simple* comparativement à celles prenant un placebo.

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. Le risque de caillots sanguins 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.

Maladie de la vésicule biliaire

La prise d'œstrogènes par les femmes postménopausées a été associée à un risque accru de maladies de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie.

Démence

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

L'étude WHIMS n'a révélé aucune différence quant au risque de démence chez les femmes postménopausées de 65 ans et plus et ayant subi une hystérectomie traitées par *œstrogénothérapie simple* comparativement à celles recevant le placebo.

Consultez votre médecin ou pharmacien AVANT d'utiliser la crème vaginale Estragyn si:

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de pathologies mammaires (y compris de masses) et/ou de biopsie mammaire ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez souffert de saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladies du foie, de tumeur au foie, d'ictère (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents de migraines;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de cardiopathies ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous 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);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);

- vous fumez;
- vous utilisez des condoms en latex pour n'importe quelle raison, car ils ne sont pas compatibles avec l'huile minérale se retrouvant dans la crème vaginale Estragyn;
- on vous a dit que vous avez une condition appelée l'œdème angioneurotique héréditaire ou si vous avez eu des épisodes de gonflement rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires), ou du système digestif;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de perte d'audition due à l'otosclérose;
- vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses

Certains médicaments (tels que les médicaments pour l'hypertension, le diabète, les caillots, la somnolence, l'anxiété, les convulsions, des antidouleurs et la tuberculose) peuvent affecter les effets de la crème vaginale Estragyn. La crème vaginale Estragyn peut aussi affecter les autres médicaments.

Mentionnez à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes médicinales (tel que le millepertuis)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Le dosage est de 0,5 à 4 g par jour par voie vaginale. Utilisez de façon cyclique trois semaines avec une semaine sans dose et arrêtez le traitement le plus tôt possible. Si vous l'utilisez de façon continue, réduisez le dosage à la dose efficace la plus basse possible. Votre professionnel de la santé et vous devriez discuter régulièrement pour déterminer si la dose actuelle de crème vaginale Estragyn aide à soulager vos symptômes et si vous avez toujours besoin du traitement avec la crème vaginale Estragyn. Utilisez selon les instructions du médecin. La crème vaginale Estragyn est prévue pour un usage à court terme.



L'applicateur en plastique fourni dans cet emballage est spécifiquement conçu pour permettre l'administration adéquate d'une dose précise de crème vaginale. L'applicateur consiste en un baril et un plongeur calibré.

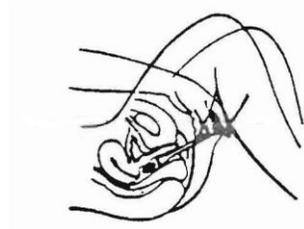
Instructions pour l'usage approprié de l'applicateur vaginal fourni:

- Avant de percer le tube, visser l'applicateur à l'ouverture du tube. Répétez ceci au moins à deux reprises afin que l'applicateur devienne facile à visser. Si l'applicateur ne se visse pas facilement au tube, veuillez contacter Pharmaceutique Searchlight au 1-855-331-0830.



Remplissez l'applicateur en opérant comme suit :

- Retirer le capuchon.
- Percer l'embout du tube avec le côté pointu du bouchon.
- Bien visser le baril de l'applicateur à l'ouverture du tube tout en ayant le plongeur complètement enfoncé.
- Presser le tube pour remplir l'applicateur avec la quantité prescrite.
- Remplir l'applicateur de la quantité voulue en alignant la ligne calibrée du plongeur avec le bout du baril.



Insertion de l'applicateur contenant la crème :

- Couchez-vous sur le dos.
- À l'aide d'une de vos mains, tenez fermement le baril de l'applicateur entre le pouce et le majeur.
- En pointant l'applicateur légèrement vers le bas, insérez-le profondément dans le vagin, aussi loin que possible sans faire usage de force.
- N'actionnez pas le plongeur avec l'index avant que l'applicateur soit bien positionné dans le vagin.
- Poussez sur le plongeur jusqu'au fond pour déposer la crème dans le vagin.
- Retirez délicatement l'applicateur du vagin.

Entretien de l'applicateur :

- Séparer le plongeur du baril en le retirant complètement.
- Bien laver les deux sections de l'applicateur sous le robinet avec un détergent doux et de l'eau chaude, en permettant à l'eau de circuler à travers le baril afin de bien tout rincer.
- La stérilisation de l'applicateur n'est pas nécessaire et de l'eau extrêmement chaude ne devrait pas être utilisée car celle-ci peut ramollir de plastique le l'applicateur.

- Bien sécher l'applicateur et le ranger dans un endroit propre.

Mise en garde : l'utilisation de l'applicateur doit se faire sous l'avis du médecin seulement.

Surdose

Les quantités excessives d'estrogène peuvent causer des nausées, des crampes abdominales, des maux de tête, des étourdissements ou une sensation de malaise général.

Si vous croyez avoir pris trop de médicament, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional.

Dose oubliée

Si vous ratez une dose, il est mieux d'attendre la prochaine dose. Ne pas doubler la dose.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables automodérateurs

Du spotting et un changement des pertes vaginales ont été associés aux crèmes vaginales estrogéniques. Arrêtez l'utilisation et parlez-en à votre médecin si ces conditions persistent au-delà de quelques jours.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables associés aux thérapies de remplacement d'hormone. Si une de ces conditions se présente où il est indiqué d'arrêter, faites-le.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence (courant ou rare)	Symptôme/effet indésirable possible	Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		√	
	Masses mammaires		√	
	Douleur thoracique constrictive ou lourdeur dans la poitrine			√
	Douleur ou enflure dans les jambes			√
	Humeur triste persistante			√
	Douleur vive dans la			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence (courant ou rare)	Symptôme/effet indésirable possible	Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	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			√
	Saignements vaginaux imprévus		√	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère)			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température de la pièce entre 15°C et 30°C. Évitez le gel car ceci peut causer une séparation de la crème et détruire ses propriétés.

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

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 0701D
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 gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète du produit destinée aux professionnels de la santé peuvent être obtenus en appelant Searchlight Pharma Inc. au 1-855-331-0830.

Ce feuillet a été préparé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 17 août 2016