

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrESTRING*
(17 β -estradiol)

Anneau vaginal dosé à 2 mg

Estrogène

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
22 septembre 2003

N° de contrôle : 182299

Date de révision :
4 juin 2015

* M.C. de Pfizer Health AB

Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2015

Distribué par : Laboratoires Paladin Inc.
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
STABILITÉ ET CONSERVATION	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	28
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	29
TOXICITÉ CHRONIQUE / CARCINOGENICITÉ.....	30
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35

ESTRING*
(17β-estradiol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Vaginale	<ul style="list-style-type: none">Anneau vaginal dosé à 2 mg	<ul style="list-style-type: none">Élastomère de siliconeSulfate de baryumSilicone liquide

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ESTRING (17β-estradiol) est indiqué pour les troubles urogénitaux postménopausiques attribuables à une carence estrogénique, tels que la sensation de sécheresse vaginale (vaginite atrophique) avec ou sans prurit vulvaire, la dyspareunie, la dysurie et les mictions pressantes (atrophie de la muqueuse de l'urètre et du trigone).

Chez les femmes dont l'utérus est intact, ESTRING doit être accompagné d'un progestatif à la dose appropriée, le rôle de ce dernier étant de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre.

La durée maximale recommandée du traitement continu s'établit à 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Néoplasie maligne estrogénodépendante, confirmée ou présumée (ex. : cancer de l'endomètre)
- Antécédents de cancer du sein ou présence confirmée ou présumée de cette affection
- Saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués
- Grossesse confirmée ou présumée
- Hypersensibilité confirmée ou présumée à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Hyperplasie de l'endomètre
- Allaitement
- Affection ou dysfonctionnement hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats de l'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas revenus à la normale
- Présence ou antécédents de troubles thromboemboliques artériels (ex. : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et maladie coronarienne)
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (comme la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite

- Perte partielle ou complète de la vue secondaire à une affection des vaisseaux sanguins des yeux
- Porphyrie
- Anomalies de la coagulation confirmées (p. ex. : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans le cadre de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*), on a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement par voie orale associant des estrogènes et un progestatif (n = 16 608) ou comportant des estrogènes seuls (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans¹⁻³.

On a observé dans le groupe estrogènes et progestatif de l'étude WHI (âge moyen de 63,3 ans) 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 pendant 5,2 ans un traitement d'association par des estrogènes conjugués équins à 0,625 mg par jour et de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo¹.

On a observé dans le groupe estrogènes seuls de l'étude WHI (âge moyen de 63,6 ans) un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu pendant 6,8 ans un traitement par des estrogènes conjugués équins à 0,625 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo².

Par conséquent, il est très important de tenir compte des recommandations ci-après au moment de prescrire ESTRING :

- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, **ne doivent pas** être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** dans les indications approuvées.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits durant la **plus courte période possible** dans les indications approuvées.

Généralités

Il convient de réévaluer les risques et les bienfaits du traitement par ESTRING au moins une fois par année. Le traitement sera poursuivi seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques.

ESTRING est un produit estrogénique pour administration vaginale qui n'est que peu absorbé dans la grande circulation même après 3 mois d'une utilisation ininterrompue (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption***). Ainsi, la faible exposition systémique à l'estradiol et à l'estrone qui résulte de l'utilisation d'ESTRING ne devrait provoquer que de légers effets secondaires estrogéniques. Cependant, il importe de tenir compte des mises en garde et des précautions qui suivent (elles concernent l'estrogénothérapie par voie orale) étant donné l'absence de données comparables sur les autres formes posologiques de produits estrogéniques.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

D'après les données épidémiologiques actuelles, l'emploi d'un traitement associant des estrogènes et un progestatif chez la femme ménopausée est lié à un risque accru de cancer du sein invasif.

Dans le groupe estrogènes et progestatif de l'étude WHI, chez les 10 000 femmes ayant suivi cette HTS d'association pendant un an, on a relevé – par rapport au placebo :

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 pour l'HTS d'association et 30 pour le placebo¹).

D'après les résultats de l'étude WHI, les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe de traitement par l'association estroprogestative étaient semblables sur le plan histologique à ceux qui se sont déclarés dans le groupe placebo, mais les tumeurs étaient plus grosses (moyenne [ET], 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9], respectivement; $p = 0,04$) et la maladie avait atteint un stade plus avancé par comparaison aux cancers diagnostiqués dans le groupe placebo. Le pourcentage de femmes affichant des anomalies à la mammographie (recommandation de suivi à court terme ou anomalie suspecte ou fortement évocatrice de cancer) était significativement plus élevé dans le groupe de traitement par l'association estroprogestative que dans le groupe placebo. Cet écart est apparu après 1 an et s'est maintenu chaque année par la suite³.

Dans le groupe estrogènes seuls de l'étude WHI, on n'a pas décelé de différence statistiquement significative des taux de cancer du sein invasif chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par des estrogènes conjugués équins comparativement aux témoins ayant reçu un placebo².

On conseille de ne pas prescrire d'estrogènes aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou à celles qui en ont déjà souffert (*voir **CONTRE-INDICATIONS***).

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des estrogènes aux femmes qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré) ou un trouble mammaire lié à un accroissement du risque (nodules, mastose sclérokyستique, résultats anormaux à la mammographie et/ou hyperplasie atypique à la biopsie).

Il convient également d'évaluer les autres facteurs de risque connus de cancer du sein : nulliparité, obésité, apparition précoce des règles, âge avancé à la première grossesse menée à terme et ménopause tardive.

On recommande de faire passer une mammographie à la patiente avant la mise en route de l'hormonothérapie substitutive (HTS) et de répéter cet examen à intervalles réguliers durant le traitement, selon le jugement du médecin traitant et compte tenu des risques perçus chez chaque patiente.

Les bienfaits généraux 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 est important d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après 4 ans d'une hormonothérapie estroprogestative (d'après les résultats de l'étude WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits connus du traitement.

Le médecin doit également enseigner à la patiente comment effectuer l'autoexamen des seins.

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome de l'endomètre

On a signalé une augmentation du risque de cancer de l'endomètre associé à l'estrogénothérapie non compensée chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie. Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes qui suivent une estrogénothérapie non compensée serait environ de 2 à 12 fois plus élevé que chez celles qui ne prennent pas ce traitement, et semblerait dépendre de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes administrée. Les résultats de la plupart des études ne montrent aucune augmentation significative du risque de cancer associé à l'emploi d'estrogènes pendant moins d'un an. L'emploi prolongé semble être associé au risque le plus élevé; un traitement de 5 à 10 ans s'associe à un risque de 15 à 24 fois plus élevé. Il a été prouvé que ce risque subsiste pendant au moins 8 à 15 ans après l'arrêt de l'estrogénothérapie. Rien n'indique que l'emploi d'estrogènes naturels s'associe à un profil de risque de cancer de l'endomètre différent de celui des estrogènes de synthèse, à une dose équivalente. L'innocuité pour l'endomètre de l'administration intravaginale répétée ou à long terme d'estrogènes n'a pas été établie. On a observé que l'ajout d'un progestatif au traitement par des estrogènes pour administration par voie **générale** permet de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre, qui pourrait être un précurseur du cancer de l'endomètre. Pour prévenir ce risque, il faut donc également prescrire une dose appropriée de progestatif aux femmes non hystérectomisées.

Il est important d'exercer une surveillance clinique chez les femmes traitées par une association d'estrogènes et de progestatif. Des mesures diagnostiques adéquates, telle une biopsie de l'endomètre lorsqu'elle est indiquée, doivent être prises afin d'écarter la possibilité de cancer en présence de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents dont on n'a pas établi la cause.

Cancer de l'ovaire

Des études d'observation ont révélé que l'hormonothérapie substitutive (estrogènes seuls ou associés à des progestatifs), surtout pendant cinq ans ou plus, a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Tumeur hépatique

Des cas isolés d'hémorragies intra-abdominales mettant la vie en danger causées par des tumeurs hépatiques bénignes (cas rares) ou des tumeurs hépatiques malignes (cas encore plus rares) ont été observés après l'utilisation de substances hormonales comme celles que contient ESTRING. En présence de douleurs intenses dans la région abdominale supérieure, d'hypertrophie hépatique ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel.

Système cardiovasculaire

Selon les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies* (HERS et HERS II) et *Women's Health Initiative* (WHI), l'emploi continu d'une HTS combinant des estrogènes conjugués équiens (ECE) et de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) est associé à une hausse du risque de maladie coronarienne chez la femme ménopausée^{1,4,5}. Les résultats de l'étude WHI révèlent également que l'emploi d'estrogènes à prise orale, seuls ou combinés à un progestatif, est associé à une augmentation du risque d'AVC dans cette même population^{1,2}.

Résultats de l'essai WHI

Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'association estroprogestative, on a observé :

- 8 cas de plus d'AVC (29 femmes sous association estroprogestative contre 21 sous placebo)
- 7 cas de plus de maladie coronarienne (37 femmes sous association estroprogestative contre 30 sous placebo)¹.

Pour 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de l'étude WHI portant sur l'estrogénothérapie simple chez les femmes hystérectomisées, on a décelé :

- 12 cas de plus d'AVC (44 femmes sous estrogénothérapie simple contre 32 sous placebo)
- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie coronarienne².

Résultats des études HERS et HERS II

L'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique comparatif avec placebo mené après répartition aléatoire et consacré à la prévention secondaire de la maladie coronarienne, a été réalisée chez des femmes ménopausées qui présentaient des antécédents établis de maladie cardiaque (n = 2763; âge moyen de 66,7 ans). Le traitement hormonal associant les estrogènes conjugués équiens (ECE) administrés par voie orale à une dose de 0,625 mg par jour et l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) à 2,5 mg par jour n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. En termes plus précis, dans le cadre d'un suivi moyen

de 4,1 ans, le traitement associant les ECE et l'AMP n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations coronariennes chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe ayant reçu le placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes⁴.

Au terme de l'essai HERS, 2321 femmes ont accepté de participer à une phase de prolongation ouverte (HERS II) et ont été suivies en moyenne durant 2,7 ans, ce qui portait le suivi cumulatif à 6,8 ans. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes atteintes de maladie coronarienne⁵.

Tension artérielle

Les utilisatrices de produits d'hormonothérapie substitutive (HTS) accusent parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant l'HTS et déterminer les causes de toute hausse observée chez une patiente auparavant normotendue ou hypertendue; il se peut que l'on doive mettre fin à l'HTS.

Système endocrinien/métabolisme

Effets estrogéniques

Bien que cela ne soit pas habituel avec ESTRING, certaines patientes peuvent présenter des manifestations indésirables de stimulation estrogénique, comme une mastodynie.

Métabolisme du glucose et des lipides

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et une altération du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en péri-ménopause. Il faut surveiller de près les diabétiques ou les patientes prédisposées au diabète pour dépister toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides et, en particulier, du taux sanguin de triglycérides. Les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent changer en fonction de l'effet du médicament sur la tolérance au glucose.

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. On recommande aussi de prendre des mesures afin de réduire la lipidémie avant d'amorcer le traitement.

Hypertriglycéridémie

Chez les femmes qui ont une hypertriglycéridémie, l'estrogénothérapie peut entraîner une élévation des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite et à d'autres complications. Ces femmes doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant l'estrogénothérapie substitutive ou l'hormonothérapie substitutive. Il faut envisager l'arrêt du traitement si une pancréatite ou d'autres complications surviennent.

Synthèse de l'hème

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

Les estrogènes en administration prolongée influencent le métabolisme du calcium et du phosphore; ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de troubles du métabolisme ou de maladie osseuse maligne accompagnée d'hypercalcémie de même que chez celles qui souffrent d'insuffisance rénale.

Hypocalcémie

Les estrogènes doivent être utilisés avec prudence en présence d'une hypocalcémie importante.

Hypercalcémie

L'administration d'estrogènes peut entraîner une hypercalcémie grave chez les patientes ayant un cancer du sein et des métastases osseuses. Si une hypercalcémie se produit, le traitement doit être interrompu, et des mesures appropriées doivent être prises pour réduire la calcémie.

Hypothyroïdie

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des estrogènes doivent subir une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne, afin d'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans une plage acceptable (*voir Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire*).

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., prurit, urticaire, inflammation, inconfort vaginal, érythème), dont certaines ont causé l'hospitalisation, ont été signalées chez des utilisatrices d'un anneau vaginal.

Œdème angioneurotique

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'œdème angioneurotique, particulièrement chez les patientes atteintes de la forme héréditaire de cette affection.

Appareil génito-urinaire

Certaines femmes ne peuvent pas bénéficier du traitement par ESTRING, soit parce que leur vagin est trop court et trop étroit, par suite d'une intervention chirurgicale ou sous l'effet de l'atrophie, soit parce qu'elles présentent un prolapsus utéro-vaginal suffisamment important pour empêcher la rétention de l'anneau.

Un autre problème potentiel que présente l'anneau vaginal et que l'on constate chez un petit nombre de patientes est qu'il a tendance à glisser, à se déplacer ou à tomber. Cette tendance, observée principalement durant les 3 premières semaines du traitement, a constitué le motif d'arrêt du traitement chez 3 % des patientes par suite de l'utilisation de leur premier anneau.

Saignement vaginal

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

Il faut demander aux patientes d'avertir leur médecin en cas d'irritation, de douleur, d'écoulement ou de saignement inhabituel ou imprévu en cours de traitement.

Bien que cela ne soit pas habituel avec ESTRING, certaines patientes peuvent présenter des manifestations indésirables de stimulation estrogénique, comme un saignement utérin anormal.

Déplacement d'ESTRING

Chez certaines femmes, ESTRING se déplace ou glisse dans le vagin. Dans certains cas, l'anneau est expulsé du vagin lors de la défécation, des efforts de défécation ou en cas de constipation. Le cas échéant, la patiente peut rincer l'anneau à l'eau tiède et le remettre en place elle-même.

Irritation vaginale

ESTRING pourrait ne pas convenir aux femmes dont le vagin est étroit, court ou sténosé. En cas de vagin étroit ou sténosé, de prolapsus utérin et d'infection vaginale, on observe une plus grande susceptibilité à l'irritation ou à l'ulcération induite par ESTRING. Les femmes présentant des signes ou des symptômes d'irritation vaginale doivent en informer leur médecin.

Il faut mettre fin au traitement si l'anneau lui-même ou son déplacement excessif cause une gêne marquée ou persistante ou si l'on décèle des signes d'ulcération ou d'inflammation marquée découlant d'une vaginite atrophique réfractaire.

Fibromyome utérin

Un fibromyome utérin préexistant peut augmenter de taille durant la prise d'estrogènes. Toute croissance, douleur ou sensibilité d'un fibromyome utérin commande l'arrêt du traitement et une évaluation appropriée.

Exacerbation d'une endométriose

La prise d'estrogènes peut entraîner la réapparition ou l'aggravation des symptômes et des signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose. Quelques cas de transformation maligne d'implants endométriosiques résiduels ont été signalés chez des femmes qui recevaient une estrogénothérapie simple après une hystérectomie. L'ajout d'un progestatif doit être envisagé chez les patientes hystérectomisées qui présentent une endométriose résiduelle connue.

Infection vaginale

Les infections vaginales sont généralement plus fréquentes chez les femmes ménopausées du fait de l'insuffisance de la flore vaginale, en particulier de *Lactobacillus*, par rapport à celle de la femme en période de fécondité, et de l'augmentation du pH qui en résulte. Les infections vaginales doivent être traitées avec des antimicrobiens appropriés avant la mise en place d'ESTRING. Si une infection vaginale se déclare pendant l'utilisation d'ESTRING, il faut retirer l'anneau et ne le remettre en place que lorsque l'infection a été correctement traitée.

Syndrome de choc toxique

Quelques cas de syndrome de choc toxique ont été signalés chez des utilisatrices d'un anneau vaginal. Il s'agit d'une affection rare, mais grave qui peut se révéler mortelle. Au nombre des signes avant-coureurs, on compte la fièvre, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les myalgies, les étourdissements, les évanouissements ou une éruption évoquant un coup de soleil sur le visage et le corps.

Appareil circulatoire

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques actuelles révèlent que, chez la femme ménopausée, l'emploi d'estrogènes à prise orale, avec ou sans progestatif administré en concomitance, est lié à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Chez 10 000 femmes ayant suivi une hormonothérapie substitutive (HTS) associant *des estrogènes et un progestatif* pendant un an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, y compris 8 cas de plus d'embolie pulmonaire¹.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une *estrogénothérapie simple* pendant un an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de thromboembolie veineuse, sans observer toutefois de différence statistiquement significative pour ce qui est de la fréquence de l'embolie pulmonaire².

Parmi les facteurs de risque de 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 le signe d'une prédisposition génétique), l'obésité morbide (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le tabagisme augmente le risque de TEV, qui s'accroît également avec l'âge.

Une immobilisation prolongée, une chirurgie majeure non urgente ou un traumatisme important peuvent accroître le risque de TEV de façon temporaire. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, on accordera une attention particulière aux mesures prophylactiques visant à prévenir la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, il convient de surveiller étroitement les patientes qui présentent des varices. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). En présence de telles manifestations ou lorsqu'on en soupçonne l'existence, il faut cesser immédiatement l'hormonothérapie, vu les risques d'incapacité à long terme ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, on interrompra l'administration des estrogènes au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Maladies de la vésicule biliaire

On a signalé que l'emploi d'estrogènes après la ménopause multiplie par 2 à 4 le risque de maladies de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Ictère

La prudence s'impose lors du traitement de patientes ayant des antécédents d'affections hépatiques et/ou biliaires. Si un ictère cholestatique se manifeste durant le traitement, on doit mettre fin à ce dernier et faire les examens appropriés.

Bilan de la fonction hépatique

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

Système nerveux

Insuffisance vasculaire cérébrale

L'apparition de troubles de la vision, de migraine classique, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

L'état des patientes ayant des antécédents de migraine classique doit être réévalué en présence d'une récurrence ou d'une aggravation des symptômes migraineux.

Démence

Les données épidémiologiques actuelles révèlent que la prise orale d'estrogènes associés à un progestatif par des femmes de 65 ans ou plus peut augmenter le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude clinique de la WHI, visait à déterminer si l'hormonothérapie substitutive après la ménopause (*association estroprogestative* ou *estrogénothérapie simple* par voie orale) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus (âge variant de 65 à 79 ans) ne souffrant pas de démence au départ^{6,7}.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant *l'association estroprogestative* (n = 4532), des femmes non hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins (ECE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), soit un placebo pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période de un an a révélé :

- 23 cas de plus de démence probable (45 avec l'HTS d'association et 22 avec le placebo)⁶.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant *l'estrogénothérapie simple* (n = 2947), des femmes hystérectomisées ont reçu quotidiennement soit 0,625 mg d'ECE, soit un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats obtenus à 10 000 femmes traitées sur une période d'un an a révélé :

- 12 cas de plus de démence probable (37 avec les estrogènes seuls et 25 avec le placebo), mais cette différence n'a pas franchi le seuil de signification statistique⁷.

Lorsqu'on réunit les données recueillies dans les deux groupes de traitement de l'étude WHIMS (*association estroprogestative et estrogénothérapie simple*), conformément au protocole original, on obtient pour 10 000 femmes traitées pendant un an le résultat suivant :

- 18 cas de plus de démence probable (41 avec l'association estroprogestative ou l'estrogénothérapie seule et 23 avec le placebo)⁷.

Épilepsie

L'HTS pourrait aggraver l'épilepsie.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les estrogènes peuvent entraîner une rétention liquidienne. Par conséquent, la prudence s'impose dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, d'épilepsie ou d'asthme; si une aggravation est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement par ESTRING, les risques et les bienfaits de celui-ci doivent être réévalués en fonction de chaque cas.

Populations particulières

Femmes enceintes : La femme enceinte ne doit pas prendre d'estrogènes. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant de prescrire ESTRING. En cas de grossesse au cours du traitement, la femme doit cesser d'utiliser ESTRING immédiatement. Il faut recommander une méthode de contraception non hormonale aux femmes qui sont à risque de grossesse.

Chez les enfants nés de femmes ayant pris par inadvertance des estrogènes et des progestatifs sous forme de contraceptifs oraux en début de grossesse, on note une légère augmentation du risque de malformation congénitale ou aucune augmentation de ce risque.

Lésions congénitales ayant un potentiel de malignité

L'estrogénothérapie en cours de grossesse est associée à une augmentation du risque d'anomalies congénitales de l'appareil reproducteur du fœtus et possiblement à d'autres malformations congénitales. Au cours d'études, on a constaté que les filles nées de femmes ayant reçu du diéthylstilbestrol (DES) pendant leur grossesse étaient exposées à un risque accru d'adénose vaginale, de dysplasie spinocellulaire du col de l'utérus et de cancer du vagin à cellules claires ultérieurement dans leur vie; quant aux garçons, ils étaient exposés à un risque accru d'anomalies génito-urinaires et possiblement de cancer des testicules ultérieurement dans leur vie. Bien que certaines de ces anomalies soient bénignes, d'autres sont des précurseurs du cancer.

Femmes qui allaitent : La femme qui allaite ne doit pas prendre d'estrogènes. ESTRING ne devrait donc pas être prescrit aux mères allaitantes. On a décelé la présence d'estrogènes dans le lait des femmes qui en prenaient; or, l'effet de ces médicaments sur les nourrissons allaités n'a pas été déterminé. Une suppression de la lactation pourrait se produire. On a démontré que l'administration d'estrogènes aux femmes qui allaitent réduit la quantité et la qualité du lait maternel.

Enfants (< 18 ans) : ESTRING n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Le nombre de patientes âgées ayant participé aux études sur ESTRING n'est pas assez grand pour qu'on puisse déterminer si les personnes de plus de 65 ans diffèrent des sujets plus jeunes quant à leur réponse à ESTRING.

Dans le cadre du volet de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*) sur l'estrogénothérapie simple, 46 % (n = 4943) des sujets étaient âgés de 65 ans ou plus et 7,1 % (n = 767) des sujets étaient âgés de 75 ans ou plus. Le risque relatif d'AVC chez les femmes de moins de 75 ans était plus élevé que chez les femmes de 75 ans et plus (0,625 mg d'ECE vs placebo)¹.

Dans le cadre du volet sur l'estrogénothérapie simple de l'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), une sous-étude clinique réalisée dans le cadre de l'étude WHI, 2947 femmes hystérectomisées de 65 à 79 ans ont reçu quotidiennement, après répartition aléatoire, soit 0,625 mg d'ECE, soit un placebo. Après un suivi moyen de 5,2 ans, le risque relatif de démence probable (groupe ECE vs groupe placebo) a été de 1,49 (IC à 95 % de 0,83 à 2,66). Le risque absolu de démence probable lors d'une estrogénothérapie simple était de 37 cas par 10 000 années-femmes comparativement à 25 avec le placebo⁶.

Chez les femmes qui ont reçu l'association estroprogestative dans le cadre de l'étude WHI, 44 % (n = 7320) avaient 65 ans et plus et 6,6 % (n = 1095) avaient 75 ans et plus. Chez les femmes de 75 ans ou plus, le risque relatif d'AVC non mortel et de cancer du sein invasif (groupe prenant l'association estroprogestative vs groupe placebo) était plus élevé que chez les femmes de moins de 75 ans. Chez les femmes de 75 ans ou plus, la hausse du risque d'AVC non mortel était de 75 cas par 10 000 années-femmes dans le groupe prenant l'association estroprogestative par rapport à 24 dans le groupe placebo, et la hausse du risque de cancer du sein invasif dans le groupe prenant l'association estroprogestative était de 52 cas par 10 000 années-femmes par rapport à 12 dans le groupe placebo^{1,3}.

Dans le cadre du volet de l'étude WHIMS évaluant l'association estroprogestative, 4532 femmes ménopausées âgées de 65 à 79 ans ont été réparties de manière aléatoire pour recevoir l'association ECE à 0,625 mg et AMP à 2,5 mg ou un placebo. Après un suivi moyen de 4 ans, le risque relatif de démence probable (groupe ECE-AMP vs groupe placebo) a été de 2,05 (IC à 95 % de 1,21 à 3,48). Le risque absolu d'apparition d'une démence probable avec l'association ECE-AMP était de 45 cas par 10 000 années-femmes comparativement à 22 avec le placebo⁶.

Soixante-dix-neuf pour cent des cas de démence probable sont survenus chez les femmes qui avait plus de 70 ans dans le groupe prenant seulement des ECE, et 82 % des cas de démence probable sont survenus chez les femmes qui avaient plus de 70 ans dans le groupe ECE-AMP. La maladie d'Alzheimer était la classe la plus courante de démence probable dans les groupes de traitement et dans les groupes placebo⁶.

Lorsque les données issues des deux populations ont été regroupées conformément à ce qui était prévu dans le protocole de l'étude WHIMS, le risque relatif global signalé de démence probable était de 1,76 (IC à 95 % de 1,19 à 2,60). Puisque les participantes des deux sous-études étaient âgées de 65 à 79 ans, on ignore si ces résultats s'appliquent aux femmes ménopausées plus jeunes⁶.

États commandant une surveillance particulière :

Chez les patientes qui présentent ou ont déjà présenté les états suivants et/ou chez lesquelles ces états se sont aggravés pendant la grossesse ou lors d'un traitement hormonal antérieur, une surveillance étroite s'impose. Il faut envisager la possibilité de récurrence ou d'aggravation de ces états pendant le port d'un anneau vaginal, surtout dans les cas suivants :

- facteurs de risque de tumeur estrogénodépendante, p. ex., cancer du sein chez un parent du premier degré (voir plus haut);
- diabète sucré compliqué ou non de troubles vasculaires;
- migraine ou céphalée intense;
- épilepsie;
- antécédents ou facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir plus haut);
- lupus érythémateux disséminé;
- troubles hépatiques (p. ex., adénome hépatique);
- otospongiose;
- cholélithiase;
- léiomyomes (fibromes utérins);
- endométriose;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir plus haut);
- hypertension;
- asthme.

Motifs d'interruption immédiate du traitement :

Le traitement doit être interrompu advenant une contre-indication ou l'un des états suivants :

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique;
- élévation marquée de la tension artérielle;
- céphalées migraineuses d'apparition nouvelle;
- grossesse.

Anomalies visuelles : Advenant une perte soudaine partielle ou totale de la vue, un début soudain d'exophtalmie ou une diplopie, on interrompra la médication en attendant de procéder à un examen. Si l'examen révèle la présence d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes, on mettra fin à l'estrogénothérapie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'amorcer le traitement par ESTRING (estradiol), on doit procéder à un examen physique complet incluant la prise de la tension artérielle, l'examen des seins et des organes génitaux et un test de Papanicolaou. On doit procéder à une biopsie de l'endomètre au besoin. Les épreuves

initiales doivent comprendre une mammographie, le dosage sanguin du glucose, du calcium, des triglycérides et du cholestérol ainsi que l'évaluation de la fonction hépatique.

Les patientes qui suivent un traitement de longue durée par des corticostéroïdes ou qui sont atteintes d'une maladie fragilisant la peau (p. ex., syndrome de Cushing) pourraient ne pas tirer de bienfaits du traitement étant donné qu'elles sont susceptibles d'avoir une atrophie vaginale ne répondant pas à l'estrogénothérapie.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder à un examen au moins 1 fois par année. Les tests appropriés doivent être effectués à une fréquence déterminée par le médecin.

Il convient de discuter avec la patiente de l'importance de l'autoexamen régulier des seins.

Il faut conseiller aux femmes traitées par ESTRING de se soumettre à un bilan de santé régulier, qui permettra de déterminer si la poursuite du traitement s'impose.

Examens radiologiques

Avant une radiographie du bas-ventre, il faut retirer ESTRING, car le sulfate de baryum du noyau est radio-opaque et risquerait de gêner l'examen ou l'évaluation radiographique.

Carcinogénicité, mutagenèse et altération de la fertilité

Chez certaines espèces animales, l'administration continue et prolongée d'estrogènes naturels ou de synthèse fait augmenter la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, du vagin, des testicules et du foie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées avec le traitement estroprogestatif en général:

- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**
Hémorragie intermenstruelle, saignotement, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modifications des érosions cervicales et de la quantité de sécrétions cervicales, œdème et sensibilité mammaires

- **Troubles sanguins et lymphatiques**
Modification des résultats des épreuves de coagulation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire*)
- **Troubles cardiovasculaires**
Palpitations, thrombose coronarienne, élévation de la tension artérielle (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)
- **Troubles endocriniens**
Hausse de la glycémie, réduction de la tolérance au glucose
- **Troubles oculaires**
Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique), troubles visuels, accentuation de la courbure de la cornée et intolérance aux lentilles cornéennes
- **Troubles digestifs**
Nausées, vomissements et malaises abdominaux (crampes, tension, douleur et ballonnement)
- **Troubles généraux et atteinte au point d'administration**
Fatigue, modification de l'appétit, modification du poids et modification de la libido
- **Troubles hépatobiliaires**
Troubles de la vésicule biliaire, dysfonctionnement hépatique asymptomatique et ictère cholestatique
- **Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif**
Douleur musculosquelettique, y compris une douleur à la jambe n'ayant aucun lien avec une thromboembolie (habituellement transitoire : de 3 à 6 semaines)
- **Troubles du système nerveux**
Aggravation des migraines, céphalées, étourdissements et névrite
- **Troubles mentaux**
Dépression mentale, nervosité et irritabilité
- **Troubles rénaux et urinaires**
Cystite, dysurie, rétention sodée et œdème
- **Atteintes cutanées ou sous-cutanées**
Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, perte des cheveux, hirsutisme et acné
- **Troubles vasculaires**
Cas isolés de thrombophlébite et de thromboembolie

Effets indésirables du médicament observés 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité biologique de l'élastomère de silicone a été étudiée dans différents modèles in vitro et in vivo. Les résultats ont montré que cet élastomère est non toxique, non pyrogène, non irritant et non sensibilisant. Le maintien en place pendant des périodes prolongées a entraîné un taux d'encapsulation égal ou inférieur à celui du témoin négatif (polyéthylène) utilisé lors du test visant à vérifier la conformité aux normes USP. On n'a observé aucune réaction toxique ni formation de tumeur.

En général, ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) a été bien toléré. Dans 2 études comparatives déterminantes, l'interruption du traitement par suite d'un effet indésirable a été nécessaire chez 5,4 % des patientes sous ESTRING et 3,9 % des patientes traitées par une crème vaginale à base d'estrogènes conjugués. Les motifs qui ont été le plus souvent invoqués pour interrompre le traitement par ESTRING sont la gêne vaginale et les symptômes gastro-intestinaux.

Les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 3 % dans les 2 études comparatives déterminantes chez des patientes recevant ESTRING ou une crème vaginale à base d'estrogènes conjugués sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 3 % chez des femmes recevant ESTRING ou une crème vaginale à base d'estrogènes conjugués au cours de 2 études comparatives déterminantes		
	ESTRING (n = 257)	Crème vaginale à base d'estrogènes conjugués (n = 129)
EFFETS INDÉSIRABLES	%	%
Appareil locomoteur		
Dorsalgie	6	8
Arthrite	4	2
Arthralgies	3	5
Douleur squelettique	2	4
SNC/Système nerveux périphérique		
Céphalées	13	16
Psychisme		
Insomnie	4	0
Appareil digestif		
Douleur abdominale	4	2
Nausées	3	2
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	5	6
Sinusite	4	3
Pharyngite	1	3
Voies urinaires		
Infection urinaire	2	7
Appareil reproducteur		
Leucorrhée	7	3
Vaginite	5	2
Gêne, douleur ou irritation vaginale	5	5
Hémorragie vaginale	4	5
Prolifération bactérienne génitale asymptomatique	4	6
Douleur mammaire	1	7
Mécanismes de défense		
Moniliase génitale	6	7
Organisme dans son ensemble		
Symptômes pseudogrippaux	3	2
Bouffées de chaleur	2	3
Allergie	1	4
Divers		
Stress familial	2	3

D'autres effets indésirables (inscrits par ordre alphabétique) survenus à une fréquence de 1 à 3 % au cours des 2 études comparatives déterminantes comprennent : anxiété, bronchite, cystite, dermatite, diarrhée, douleur thoracique, dyspepsie, dysurie, éruption génitale, flatulence, gastrite, hémorroïdes, hyperhidrose, hypertrophie cutanée, incontinence urinaire, mal de dents, malaise vésical, migraine, œdème des jambes, otite moyenne, prurit urogénital, syncope, troubles dentaires.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au moins une fois par des patientes traitées par ESTRING dans le cadre du programme clinique mondial comprenant des études comparatives et non comparatives. On n'a pas établi de relation de cause à effet avec ESTRING.

<u>Organisme dans son ensemble</u> :	réaction allergique
<u>SNC/Système nerveux périphérique</u> :	étourdissements
<u>Appareil digestif</u> :	distension abdominale, vomissements
<u>Troubles métaboliques/nutritionnels</u> :	perte ou prise de poids
<u>Appareil locomoteur</u> :	arthropathie (y compris l'arthrose)
<u>Psychisme</u> :	dépression, diminution de la libido, nervosité
<u>Appareil reproducteur</u> :	engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, saignements intermenstruels, œdème génital, troubles vulvaires
<u>Peau et annexes cutanées</u> :	prurit, prurit anal
<u>Voies urinaires</u> :	pollakiurie, troubles urétraux
<u>Appareil vasculaire</u> :	thrombophlébite
<u>Vision</u> :	vision anormale

On a également signalé les effets indésirables suivants lors de la prise d'estrogènes :

Appareil génito-urinaire : augmentation du volume des fibromyomes utérins; vaginite (y compris des cas de candidose vaginale); modification de l'ectropion cervical; cancer de l'ovaire; cancer de l'endomètre

Seins : douleur, écoulement mammaire, galactorrhée; altérations fibrokystiques; cancer

Système cardiovasculaire : embolie pulmonaire; infarctus du myocarde; accident vasculaire cérébral

Appareil digestif : pancréatite, augmentation du volume des hémangiomes hépatiques

Peau : éruption cutanée

Système nerveux central : dépression mentale; exacerbation de la chorée; nervosité; troubles de l'humeur; irritabilité; exacerbation de l'épilepsie; démence

Divers : aggravation de la porphyrie; arthralgies; crampes dans les jambes; œdème angioneurotique; réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques; hypocalcémie (préexistante); exacerbation de l'asthme; élévation de la triglycéridémie

Si les symptômes indésirables persistent, on doit remettre en question le recours à l'HTS.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

On a signalé quelques cas d'adhérence de l'anneau à la paroi vaginale ayant compliqué le retrait de l'anneau. Des ulcérations ou érosions de la paroi vaginale ont été signalées chez des utilisatrices d'un anneau vaginal; de tels cas doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse. Le cas échéant, il est préférable de ne pas remettre l'anneau en place tant que la plaie n'est pas complètement guérie, afin d'éviter qu'il n'adhère aux tissus pendant la cicatrisation.

Quelques cas d'occlusion intestinale ont été signalés chez des utilisatrices d'un anneau vaginal. La persistance de troubles abdominaux évoquant une telle occlusion doit être soigneusement investiguée.

Des cas d'hypersensibilité, dont certains ont entraîné une hospitalisation, ont été signalés chez des utilisatrices d'un anneau vaginal (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

ESTRING est un produit estrogénique d'action locale pour administration vaginale. Les interactions décrites ci-après ont été observées avec les estrogènes pour administration par voie générale.

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

Les préparations inductrices d'enzymes hépatiques (comme les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, les méprobamates et la rifampine) peuvent accroître la biotransformation des estrogènes, ce qui se traduit par des hémorragies intermenstruelles ou des saignements vaginaux.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre ESTRING et d'autres médicaments.

Des études in vitro et in vivo ont démontré que les estrogènes pris par voie générale sont partiellement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs et les inducteurs de la CYP3A4 peuvent donc altérer la biotransformation de l'estrogène.

Les inducteurs de la CYP3A4, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la rifampine, peuvent faire baisser la concentration plasmatique d'estrogène, ce qui risque d'amoindrir les effets généraux d'ESTRING et/ou de modifier le tableau des saignements vaginaux.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique d'estrogène, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables.

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que reconnus comme étant des inhibiteurs puissants, ont paradoxalement des propriétés inductrices lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des hormones stéroïdiennes.

Il faut cesser l'emploi d'ESTRING durant une antibiothérapie administrée par voie vaginale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire, Infection vaginale*).

Interactions médicament-aliment

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique des estrogènes, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les inducteurs de la CYP3A4, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent faire baisser la concentration plasmatique d'estrogène, ce qui risque d'amoindrir les effets généraux d'ESTRING et/ou de modifier le tableau des saignements vaginaux.

Certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis), vendus sans ordonnance, pourraient entraver le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des produits renfermant des estrogènes ou des progestatifs.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître l'ensemble des médicaments en vente libre qu'utilise la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels offerts dans les magasins de produits naturels.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les produits contenant des estrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests des fonctions endocrinienne et hépatique :

- Prolongation des temps de prothrombine, de céphaline et d'agrégation plaquettaire; augmentation du taux de plaquettes; augmentation des taux du facteur II, de l'antigène du facteur VII, de l'antigène du facteur VIII, de l'activité coagulante du facteur VIII, des taux des facteurs IX, X, XII, des complexes VII-X et II-VII-X et de la bêthromboglobuline; diminution des taux du facteur anti-Xa, de l'antithrombine III et de l'activité de l'antithrombine III; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation du taux d'antigène du plasminogène et de l'activité plasminogène; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine.
- Augmentation de la TBG (globuline fixant la thyroxine), et donc, du taux des hormones thyroïdiennes totales (mesuré par détection de l'iode fixé aux protéines plasmatiques), du taux de T4 circulante (mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage) et du taux de T3 circulante (mesuré par radio-immunodosage); diminution du T3 capté sur

résine, témoignant du taux élevé de TBG. Les taux de T3 et de T4 libres demeurent inchangés. Les patientes sous hormonothérapie thyroïdienne substitutive devront peut-être augmenter la dose d'hormone thyroïdienne.

- Le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (ou transcortine, globuline liant les corticostéroïdes) et la SHBG (globuline liant les stéroïdes sexuels), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des hormones libres peuvent diminuer, et celles des autres hormones plasmatiques (angiotensinogène, α -1-antitrypsine, céruléoplasmine) peuvent augmenter.
- Augmentation des taux plasmatiques de cholestérol-HDL, de cholestérol-HDL2 et de triglycérides et diminution du taux plasmatique de cholestérol-LDL, augmentation du taux sérique de phospholipides.
- Intolérance au glucose.

Pour que les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus puissent être considérés comme fiables, il faut que le traitement ait été interrompu pendant deux à quatre semaines.

Au moment de confier des spécimens au pathologiste, on doit l'informer du fait que la patiente suit une HTS.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Certaines femmes ne peuvent pas bénéficier du traitement par ESTRING, soit parce que leur vagin est trop court et trop étroit, par suite d'une intervention chirurgicale ou sous l'effet de l'atrophie, soit parce qu'elles présentent un prolapsus utéro-vaginal suffisamment important pour empêcher la rétention de l'anneau.

Chez les femmes non hystérectomisées, il est recommandé de prescrire ESTRING avec une dose appropriée de progestatif, afin de prévenir le risque d'hyperplasie et/ou de cancer de l'endomètre. Par contre, chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas nécessaire d'inclure de progestatif dans l'hormonothérapie de substitution.

La durée maximale recommandée du traitement continu s'établit à 2 ans.

Posologie recommandée et réglage posologique

ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) doit être inséré aussi profondément que possible dans le tiers supérieur du vagin. L'anneau doit être laissé en place pendant 3 mois, puis retiré et, si la poursuite du traitement est jugée appropriée, remplacé par un nouvel anneau. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée tous les 3 à 6 mois.

Dose oubliée

Comme ESTRING est indiqué pour le traitement symptomatique des troubles urogénitaux postménopausiques attribuables à une carence estrogénique, il peut être utilisé de nouveau après une pause (dose oubliée), dans la mesure où la patiente demeure une bonne candidate au traitement. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée tous les 3 à 6 mois.

Administration

Instructions relatives à l'insertion

Insertion d'ESTRING (anneau vaginal d'estradiol)

L'anneau doit être comprimé pour lui donner une forme ovale, puis inséré dans le tiers supérieur du vagin. La position exacte n'est pas très importante. Une fois l'anneau en place, la patiente ne devrait rien sentir. Si elle sent une gêne, il est probable qu'ESTRING n'ait pas été inséré assez profondément. Il faut alors pousser doucement l'anneau plus loin dans le vagin.

Utilisation d'ESTRING

ESTRING doit être laissé en place pendant 90 jours puis, si la poursuite du traitement est jugée appropriée, être remplacé par un nouvel anneau. La patiente ne devrait pas sentir la présence d'ESTRING et celui-ci ne devrait pas gêner les rapports sexuels. Un effort de défécation peut repousser ESTRING vers la partie inférieure du vagin. Dans ce cas, la patiente peut le remonter du doigt. Si ESTRING est expulsé du vagin, elle doit le rincer à l'eau tiède et le remettre en place ou, au besoin, le faire réinsérer par le médecin ou l'infirmière.

Retrait d'ESTRING

On peut enlever ESTRING en passant un doigt dans l'anneau et en tirant dessus. Pour les instructions, voir la rubrique intitulée **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À LA PATIENTE**.

Le maintien en place de l'anneau au-delà de 90 jours ne constitue pas un surdosage, mais il entraîne un sous-dosage de plus en plus important, avec le risque de perte d'efficacité que cela comporte, et il augmente le risque d'érosions et/ou d'infections vaginales.

SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

De nombreux cas d'ingestion, chez de jeunes enfants, de doses élevées de substances estrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des estrogènes n'ont pas produit d'effet nocif aigu de nature grave. Chez la femme, un surdosage d'estrogènes peut toutefois causer des nausées et des vomissements, une gêne et une sensibilité des seins, des douleurs abdominales, de la somnolence ou de la fatigue, de la rétention hydrique, des ballonnements, des saignements de retrait ou des saignements vaginaux.

Traitement du surdosage

Interrompre le traitement et instaurer un traitement symptomatique.

Le principe du mécanisme de libération d'ESTRING (estradiol) étant conçu pour prévenir le surdosage, les risques en ce sens sont très peu probables.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) est un anneau légèrement opaque comportant un noyau blanchâtre qui contient un réservoir de 2 mg d'estradiol. Cet anneau est formé d'estradiol, de polymères de silicone et de sulfate de baryum. Lorsqu'il est placé dans le vagin, ESTRING libère de l'estradiol à raison d'environ 7,5 µg/24 heures, de manière régulière et stable pendant 90 jours. Les dimensions d'ESTRING sont les suivantes : diamètre externe de 55 mm; diamètre de la coupe transversale de 9 mm; diamètre du noyau de 2 mm. L'anneau ESTRING doit être inséré dans le tiers supérieur du vagin et laissé en place pendant 3 mois.

L'arrêt de la production ovarienne d'estradiol (E₂) après la ménopause entraîne des symptômes de carence estrogénique, notamment : sudation excessive, bouffées de chaleur et troubles du sommeil. Environ 2 ans après la ménopause avérée, un nombre croissant de femmes signalent divers symptômes de carence urogénitale en estrogènes, tels que la sécheresse vaginale, le prurit génital, la dyspareunie, la dysurie et des mictions pressantes, qui réagissent bien à l'estrogénothérapie vaginale substitutive.

Pharmacodynamie

L'estradiol libéré par ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) compense l'arrêt ou le ralentissement de la production d'estrogènes endogènes chez la femme ménopausée, et élimine ou atténue les signes et les symptômes de carence urogénitale en estrogènes. Le traitement substitutif par l'anneau vaginal d'estradiol permet de ramener le pH vaginal aux valeurs préménopausiques et de rétablir la structure et la physiologie de l'épithélium du vagin et de l'urètre dans leur état préménopausique.

In vivo, les estrogènes diffusent à travers les membranes cellulaires, se répandent dans l'ensemble de la cellule, se lient aux récepteurs des estrogènes et les activent, produisant leurs effets biologiques. On a retrouvé des récepteurs des estrogènes dans les tissus de l'appareil reproducteur, du sein, de l'hypophyse, de l'hypothalamus, du foie et des os de la femme. ESTRING libère de l'estradiol de manière constante au taux moyen de 7,5 µg/24 heures pendant une période allant jusqu'à 90 jours. Dans des études de phases I et II, on a démontré que son utilisation chez des femmes ménopausées ne modifie apparemment pas le taux de la protéine porteuse de stéroïdes sexuels (SHBG) dans le foie ni celui de la FSH. Toutes les études ont permis d'observer une diminution du pH vaginal d'une valeur moyenne de 6 avant le traitement à une valeur moyenne de 4,6 (comme chez les femmes en période de fécondité) sur la période de traitement de 12 à 48 semaines, ainsi que des signes d'amélioration de l'épithélium de la muqueuse vaginale, ce qui dénote les effets dynamiques locaux des estrogènes.

Il faut environ deux à trois semaines avant que l'état des tissus du vagin et des voies urinaires s'améliore et qu'ESTRING soulage pleinement les symptômes vaginaux et urinaires.

Pharmacocinétique

Absorption

Les estrogènes utilisés en thérapeutique sont bien absorbés à travers la peau, les membranes muqueuses et le tractus gastro-intestinal. L'administration d'estrogènes par la voie vaginale permet d'éviter le métabolisme de premier passage hépatique, ce qui réduit probablement l'induction de plusieurs autres protéines hépatiques.

Dans une étude de phase I, portant sur 14 femmes ménopausées, l'insertion d'ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) a entraîné une augmentation rapide des taux sériques d'estradiol (E_2), ce qui atteste de la rapidité d'absorption de l'estradiol par la muqueuse vaginale. Le délai d'obtention du pic de concentration sérique (T_{max}) d'estradiol était de 0,5 à 1 heure. La concentration sérique d'estradiol a ensuite rapidement chuté au cours des 24 heures suivantes et se révélait pratiquement similaire à la concentration moyenne initiale (de 5 à 22 pg/mL). Pendant les 12 semaines au cours desquelles l'anneau était maintenu dans le vagin, les taux d'estradiol et d'estrone (E_1) sont restés relativement constants (*voir tableau 2*). Le pic initial de concentration d'estradiol (C_{max}) après la mise en place d'un second anneau chez les mêmes femmes était inférieur de 38 % au pic obtenu après la mise en place du premier anneau, réduction apparemment due à l'absorption systémique moindre à travers la muqueuse vaginale revitalisée. L'exposition systémique relative due au pic initial d'ESTRING correspond à environ 4 % de l'exposition totale à l'estradiol sur la période de 12 semaines.

Dans une étude de phase II, menée chez 166 à 222 femmes ménopausées ayant porté jusqu'à 4 anneaux consécutivement à intervalles de 3 mois, on a démontré que la libération d'estradiol par ESTRING était constante et stable. La libération de faibles doses d'estradiol provenant d'ESTRING dans la circulation systémique était à l'origine de concentrations moyennes à l'état d'équilibre estimées à 7,8, 7,0, 7,0 et 8,1 pg/mL aux 12^e, 24^e, 36^e et 48^e semaines, respectivement. On obtenait une reproductibilité similaire pour les taux d'estrone. La faible exposition systémique à l'estradiol et à l'estrone était de plus attestée par la mesure des concentrations sériques lors d'une étude déterminante de phase III.

Chez la femme ménopausée, la dose moyenne d'estradiol absorbée sous forme inchangée correspond à 8 % (IC à 95 % : 2,8 à 12,8 %) de la quantité libérée localement en une journée par ESTRING. La faible exposition systémique à l'estradiol et à l'estrone due à ESTRING entraîne moins d'effets estrogénodépendants.

Après un bref pic initial (~ 50 µg), l'anneau vaginal d'estradiol libère une quantité faible et régulière d'estradiol, soit environ 7,5 µg/24 h, pendant 90 jours. Les taux moyens de libération in vitro constatés sur 7 lots étaient de :

<u>1^{er} jour</u>	<u>9^e jour</u>	<u>16^e jour</u>	<u>45^e jour</u>	<u>90^e jour</u>
47,6 ± 6,4 (en µg/24 h)	7,3 ± 0,4	7,7 ± 0,4	7,3 ± 0,2	7,3 ± 0,5

Le taux moyen de libération in vivo sur une période de 88,4 jours était de $9,0 \pm 0,06 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ($n = 215$). Ce résultat a été obtenu en soustrayant la quantité d'estradiol restante dans l'anneau à la fin du traitement de la quantité d'estradiol mesurée avant le début du traitement, puis en calculant la moyenne en fonction de la durée du traitement. La valeur ainsi obtenue est légèrement supérieure à la quantité de produit réellement libérée, la brusque libération initiale d'estradiol n'étant pas prise en compte.

Distribution

On sait que les taux circulants d'estrogènes libres modulent la réponse pharmacologique. Les estrogènes circulent dans le sang en se fixant à la globuline porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et à l'albumine. Il existe un équilibre dynamique entre les formes conjuguées et non conjuguées d'estradiol et d'estrone, qui subissent une interconversion rapide.

Biotransformation

Les estrogènes, qu'ils soient exogènes ou endogènes, sont métabolisés principalement par le foie en estrone et en estriol, qu'on retrouve également dans la circulation systémique. Les métabolites des estrogènes sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides et de sulfates. Parmi les nombreux métabolites des estrogènes, l'estrone et le sulfate d'estrone (SE_1) urinaires restent à un taux normal chez la femme ménopausée, après utilisation d'ESTRING.

Excrétion

Dans une étude de phase I, le pourcentage moyen de la dose, excrété sous forme inchangée dans les urines de 24 heures, à 4 et à 12 semaines après la mise en place d'ESTRING, était respectivement de 5 et de 8 % de la quantité libérée quotidiennement.

TABLEAU 2 : MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES ESTIMÉS APRÈS L'APPLICATION D'ESTRING

Estrogène	C_{max} (pg/mL)	$C_{\text{ss-48 h}}$ (pg/mL)	$C_{\text{ss-4 sem.}}$ (pg/mL)	$C_{\text{ss-12 sem.}}$ (pg/mL)
Estradiol (E_2)	63,2 ^a	11,2	9,5	8,0
E_2 initial corrigé ^b	55,6	3,6	2,0	0,4
Estrone (E_1)	66,3	52,5	43,8	47,0
E_1 initial corrigé	20,0	6,2	- 2,4	0,8

^a $n = 14$

^b En fonction des moyennes

Populations particulières

ESTRING n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ESTRING ne peut être obtenu que sur ordonnance.

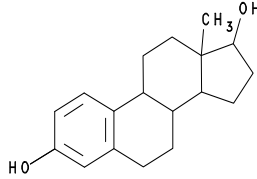
ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) est un anneau légèrement opaque composé d'une gaine en élastomère de silicone entourant un noyau blanchâtre, lui aussi en élastomère de silicone, qui renferme un réservoir de 2 mg d'estradiol. Il contient aussi du sulfate de baryum utilisé comme marqueur et du silicone liquide servant d'agent dispersant. Chaque anneau contient 2 mg d'estradiol à libération lente, soit 7,5 µg/24 h. Chaque anneau est offert sous emballage individuel dans une pochette rectangulaire thermoscellée composée de (de l'extérieur vers l'intérieur) : polyester/pellicule d'aluminium/polyéthylène de basse densité. La pochette est dotée d'une bandelette d'ouverture latérale. Chaque pochette est emballée dans une boîte en carton contenant un feuillet de renseignements destinés à la patiente.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commercial : ESTRING
Dénomination commune : estradiol
Noms chimiques : estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
estra-1,3,5(10)-triène-3,1 β -diol
Formule moléculaire : C₁₈H₂₄O₂
Formule développée :



Masse moléculaire : 272,37
Forme physique : Poudre cristalline blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le dioxane et divers solvants organiques.
Point de fusion : 173-179 °C : $[\alpha]^{25}$: de +76° à 83° (dioxane).
Absorption : UV max. : 225 et 280 nm
pKa : 10,30

ESSAIS CLINIQUES

Deux études comparatives déterminantes ont démontré l'efficacité d'ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) pour le traitement des symptômes urogénitaux postménopausiques dus à une carence en estrogènes.

Dans une étude américaine au cours de laquelle ESTRING était comparé à une crème vaginale à base d'estrogènes conjugués, on n'a pas noté de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne l'atténuation des symptômes vaginaux d'après l'évaluation du médecin (83 % et 82 % des patientes recevant ESTRING et la crème vaginale, respectivement) et d'après l'évaluation globale par la patiente (83 % et 82 % des patientes recevant ESTRING et la crème vaginale, respectivement) après 12 semaines de traitement. Dans une étude australienne, ESTRING a également été comparé à une crème vaginale à base d'estrogènes conjugués, et on n'a pas noté de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne l'atténuation de l'atrophie de la muqueuse vaginale d'après l'évaluation du médecin (79 % et 75 % des patientes recevant ESTRING et la crème vaginale, respectivement) et d'après l'évaluation de la sécheresse vaginale par la patiente (82 % et 76 % des patientes recevant ESTRING et la crème vaginale, respectivement) après 12 semaines de traitement.

Dans l'étude américaine, les symptômes de dysurie et de mictions pressantes étaient atténués dans 74 % et 65 % des cas, respectivement, chez les patientes recevant ESTRING (évaluation par la patiente). Dans l'étude australienne, ces symptômes étaient atténués dans 90 % et 71 % des cas, respectivement, chez les patientes recevant ESTRING (évaluation par la patiente).

Dans les 2 études, ESTRING et la crème vaginale à base d'estrogènes conjugués ont été aussi efficaces l'un que l'autre pour réduire le pH vaginal et faire murer la muqueuse vaginale (évaluation par cytologie de l'indice de maturation et/ou de la valeur de maturation) après 12 semaines de traitement. Dans une étude de confirmation, on a démontré qu'ESTRING avait un effet thérapeutique significatif similaire sur la maturation de la muqueuse urétrale.

L'hyperstimulation de l'endomètre, évaluée par test aux progestatifs et par échographie pelvienne chez des patientes non hystérectomisées participant à l'étude américaine, n'a été rapportée chez aucune (0 %) des 58 femmes traitées par ESTRING et l'a été chez 4 (11 %) des 35 patientes traitées par la crème vaginale à base d'estrogènes conjugués.

Parmi les femmes ayant participé jusqu'au bout à l'étude américaine (12 semaines de traitement), 95 % ont signalé que le confort obtenu grâce à ESTRING était excellent ou très bon, alors que ce chiffre n'était que de 65 % chez les femmes traitées par la crème vaginale à base d'estrogènes conjugués; 95 % des femmes ont jugé qu'ESTRING était très facile ou facile à utiliser, contre 88 % pour la crème vaginale; enfin, 82 % des femmes ont donné une excellente ou très bonne note globale à ESTRING contre 58 % pour la crème vaginale.

Réponse clinique

Il faut environ deux à trois semaines avant que l'état des tissus du vagin et des voies urinaires s'améliore et qu'ESTRING soulage pleinement les symptômes vaginaux et urinaires.

TOXICOLOGIE

Aucune étude de toxicologie portant sur ESTRING n'a été réalisée. L'innocuité biologique de l'élastomère de silicone a été étudiée dans différents modèles in vitro et in vivo.

Toxicité chronique / carcinogénicité

On a implanté l'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) ou un témoin négatif (polyéthylène USP) à des rats Fisher 344; ces substances ont été laissées en place pendant 104 semaines. On a recouru à des animaux ayant subi l'opération fictive comme témoins. On n'a constaté aucune différence quant à l'incidence de néoplasie entre les animaux ayant reçu un implant et les animaux soumis à une opération simulée. L'implantation prolongée a provoqué une réaction d'inflammation chronique au siège d'implantation, notamment la formation d'une capsule fibreuse également observée dans le groupe ayant reçu le témoin négatif. On n'a observé aucune réaction toxique ni formation de tumeur.

Toxicité particulière

On a implanté l'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) dans la partie proximale du vagin de 6 lapines; 8 autres lapines, ayant subi une opération simulée, ont servi de témoins. Au bout de 72 heures, on a euthanasié les animaux et procédé à l'examen du vagin. Une irritation locale du vagin, d'intensité légère ou modérée, s'observait chez les femelles traitées, mais pas chez les animaux témoins. Chez l'une des lapines, on a noté une légère ulcération de l'épithélium. Les changements observés résultaient vraisemblablement d'une réaction au trauma causé par l'implant.

Douze lapins ont été répartis dans 4 groupes : ils ont reçu 4 implants intramusculaires et 2 implants sous-cutanés de l'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) ainsi qu'un témoin négatif (polyéthylène USP) et ont été observés après 3, 10, 30 ou 90 jours. Aucun changement notable des organes examinés n'a été constaté chez les animaux euthanasiés après 10 et 90 jours.

L'injection intradermique d'extraits salins de l'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) n'a causé aucune réaction chez 8 lapins à la suite d'une période pouvant atteindre 72 heures.

L'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) a été appliqué sur l'épiderme de 30 cobayes à 4 reprises sur une période de 10 jours. Dans aucun des sièges traités, on n'a constaté d'irritation ou de sensibilisation due à l'élastomère.

Des extraits salins de l'élastomère de silicone (Silastic Q7-4750) se sont révélés non pyrogènes 3 heures après l'injection intraveineuse chez 5 lapins.

Les études in vitro sur les élastomères de silicone (Silastic Q7-4750 et Q7-4735) ainsi que leurs extraits salins n'ont fait ressortir aucune cytotoxicité ni hémolyse. Les deux substances ont fait preuve d'un plus grand potentiel de thrombogénicité que le témoin négatif, mais soulignons que l'utilisation d'ESTRING ne suppose pas de contact direct avec le sang circulant.

Reproduction

Aucune étude n'a été réalisée pour découvrir les effets néfastes possibles d'ESTRING sur la reproduction.

Mutagénicité

La mutagénicité de l'élastomère (Silastic) n'est pas connue.

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. *J Am Med Assoc.* 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. *J Am. Med Assoc.* 2004; 291(14):1701 – 1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc.* 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. *J Am Med Assoc.* 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). *J Am Med Assoc.* 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. *J Am Med Assoc.* 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. *J Am Med Assoc.* 2004; 291(24):2947-2958.
8. Holmgren P-A, Lindskog M, Von Schoultz B. Vaginal rings for continuous low-dose release of oestradiol in the treatment of urogenital atrophy. *Maturitas* 11, 1989. 55-63.
9. Schmidt G, Andersson S-B, Nordle Ö, Johansson C-J, Gunnarsson PO. Release of 17-Beta-Oestradiol from a Vaginal Ring in Postmenopausal Women: Pharmacokinetic Evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 38, 1994. 253-260.

10. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Clander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 171, 1994. 624-632.
11. Wallenbeck I, Selinus I. A comparative study of effects of continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. With summary. CTN T90IE12. Document 92 96 451, Kabi Pharmacia (1992).
12. Clander U, Selinus I, Jeppson L, Renck Hooper U. Effects of continuous low dose estradiol released from a vaginal ring as compared with estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. With Summary. CTN T90IE09. Document 92 96 452, Kabi Pharmacia (1992).
13. Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas* 16, 1993. 145-154.
14. Hessemer C, Cuddihy RV, and Schoenfelder J. A comparative study of safety and efficacy of a continuous low dose of estradiol released from a vaginal ring versus conjugated equine estrogen in a vaginal cream in the treatment of postmenopausal women with signs and symptoms of urogenital atrophy. A multicentre study. CTN T 92 IE 14. Document 9400164. Pharmacia 1994.
15. Wallenbeck I, and Selinus I. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose of estradiol released from a vaginal ring versus conjugated equine estrogen in a vaginal cream in the treatment of postmenopausal women with signs and symptoms of urogenital atrophy. A multicentre study. CTN T 90 IE 11. Document 9400016. Pharmacia 1994.
16. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 165(2):317-320, 1991.
17. Trévoux R, De Brux J, Castanier M, Nahoul K et al. Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas* 8:309-326, 1986.
18. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *J Am Med Assoc.* 2003; 289(20):2651-2662.
19. McEvoy GK, Ed. Estrogens General Statement. American Hospital Formulary Service (AHFS) 2005 Drug Information Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2005.

20. Llewellyn-Jones D. Inhibition of Lactation. *Drugs* 1975; 10:121-129.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 354-355.
22. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Canadian Consensus Conference on Menopause. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC)*; February 2006; Volume 28: 92.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ESTRING*

(anneau vaginal d'estradiol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ESTRING pour la vente au Canada, 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 d'ESTRING. 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 :

ESTRING est utilisé pour soulager les symptômes vaginaux et urinaires dus à la carence en estrogènes liée à la ménopause.

Si vous avez encore votre utérus, vous devriez discuter avec votre médecin de l'utilité d'un traitement progestatif. Ce dernier a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus).

La durée maximale recommandée du traitement continu par ESTRING s'établit à 2 ans.

ESTRING ne doit être employé que sous la surveillance d'un médecin, et un suivi régulier doit être effectué au moins 1 fois par année en vue du repérage des effets secondaires associés à son emploi. Votre visite pourrait comprendre une mesure de la tension artérielle, un examen des seins, un test Pap et un examen gynécologique. Vous devriez subir une mammographie avant le début du traitement et à intervalles réguliers par la suite, selon la fréquence recommandée par votre médecin. Votre médecin pourrait aussi demander certaines analyses sanguines.

Vous devez discuter sérieusement des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive avec votre médecin. Par ailleurs, vous devez régulièrement réévaluer ensemble la nécessité de poursuivre l'hormonothérapie substitutive.

Les effets de ce médicament :

ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) contient en son centre un réservoir de 2 mg d'un médicament appelé *estradiol* (un estrogène).

ESTRING libère l'estradiol dans le vagin de manière régulière et constante.

Les estrogènes sont des hormones produites par les ovaires pendant les années de reproduction. Entre 45 et 55 ans, cette production s'arrête normalement. Cela entraîne une chute de la quantité d'estrogènes dans l'organisme, ce qui provoque le « retour d'âge » ou ménopause (arrêt des règles). Si les deux ovaires sont enlevés chirurgicalement avant la ménopause naturelle, il s'ensuit une chute brutale de la quantité d'estrogènes dans l'organisme et donc une « ménopause chirurgicale ».

La chute de la quantité d'estrogènes associée à la ménopause peut provoquer une atrophie urogénitale (amincissement et sécheresse des tissus qui tapissent les voies urinaires et le vagin). Les symptômes d'atrophie urogénitale consistent en une sécheresse vaginale, des démangeaisons génitales, une sensation de brûlure et des douleurs pendant les rapports sexuels, un besoin pressant d'uriner et des douleurs au moment d'uriner.

Réponse au médicament

Il faut environ deux à trois semaines avant que l'état des tissus du vagin et des voies urinaires s'améliore et qu'ESTRING soulage pleinement les symptômes vaginaux et urinaires. Si vos symptômes persistent plus de quelques semaines après le début du traitement par ESTRING, communiquez avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas ESTRING si :

- vous avez des antécédents personnels de cancer du sein ou des antécédents personnels ou familiaux de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse qui tapisse l'utérus);
- vous souffrez d'hyperplasie de l'endomètre confirmée (croissance excessive de la muqueuse qui tapisse l'utérus);
- vous avez des saignements génitaux de cause non diagnostiquée ou anormaux;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez, ou avez déjà eu, des troubles mettant en cause des caillots de sang – y compris des caillots de sang dans les jambes ou les poumons – ou une thrombophlébite;
- vous avez subi une perte de vision à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux;

- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez déjà eu une réaction allergique ou inhabituelle à l'un des ingrédients d'ESTRING. La liste des ingrédients se trouve aux sections **L'ingrédient médicamenteux** et **Les ingrédients non médicamenteux** ci-après;
- vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral, ou vous avez (ou avez déjà eu) une maladie du cœur ou des artères coronaires;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de porphyrie;
- vous présentez certaines anomalies congénitales de la coagulation (p. ex., déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine).

L'ingrédient médicamenteux :

17β-estradiol

Les ingrédients non médicamenteux :

Élastomère de silicone, silicone liquide et sulfate de baryum.

La présentation :

Chaque anneau ESTRING* (anneau vaginal d'estradiol) est emballé individuellement dans une pochette rectangulaire thermoscellée. La pochette est dotée d'une bandelette d'ouverture latérale.

ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) est offert en emballage unitaire. Chaque anneau renferme 2 mg de 17β-estradiol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) est un essai clinique d'envergure qui a été réalisé en vue d'évaluer les bienfaits et les risques d'un traitement par voie orale associant des estrogènes et un progestatif ou comportant des estrogènes seuls, par comparaison à un placebo (une pilule qui ne renferme aucun ingrédient actif), chez des femmes ménopausées. L'étude WHI a fait ressortir un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident cérébrovasculaire, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées ayant reçu des estrogènes et un progestatif.

L'étude WHI a également fait ressortir 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) qui ont reçu des estrogènes seuls.

Par conséquent, vous devez sérieusement prendre en considération ce qui suit :

- L'emploi d'estrogènes associés à un progestatif comporte un risque accru de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- L'emploi d'estrogènes seuls comporte un risque accru d'accident cérébrovasculaire et de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les estrogènes, seuls ou associés à un progestatif, ne doivent pas être utilisés dans le but de prévenir une maladie du cœur ou un accident vasculaire cérébral.
- Les estrogènes, seuls ou associés à un progestatif, doivent être utilisés à la **plus faible dose efficace** et durant la **plus courte période** possible. Un suivi médical régulier est recommandé.

Cancer du sein

Les résultats de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI) n'ont révélé aucune différence entre les femmes ménopausées ayant subi une ablation de l'utérus qui prenaient des *estrogènes seuls* par voie orale et celles qui prenaient un

placebo en ce qui concerne le risque de cancer du sein.

Les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ne devraient pas prendre d'estrogènes.

De plus, les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents de nodules mammaires (bosses dans les seins), de biopsies du sein ou de mammographies (radiographies des seins) anormales doivent consulter leur médecin avant de commencer une hormonothérapie substitutive (HTS).

Les femmes devraient subir une mammographie avant d'entreprendre une HTS et à intervalles réguliers pendant leur traitement, selon la fréquence recommandée par leur médecin.

Des examens réguliers des seins par un médecin et l'autoexamen régulier des seins sont recommandés pour toutes les femmes. On vous conseille de réviser la technique d'autoexamen des seins avec votre médecin.

Croissance excessive de la muqueuse qui tapisse l'utérus et cancer de l'utérus

Chez les femmes ménopausées qui ont encore leur utérus, l'emploi d'estrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus). Si vous avez encore votre utérus, vous devriez prendre un progestatif (un 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 de l'utilité d'un traitement progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Si vous avez des saignements vaginaux inhabituels pendant que vous utilisez ESTRING, vous devez le signaler à votre médecin sans tarder. Des saignements vaginaux après la ménopause peuvent être le signe d'un cancer de l'utérus. Votre médecin doit rechercher la cause de tout saignement vaginal anormal.

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas à risque de souffrir d'hyperplasie ou d'un carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

Cancer de l'ovaire

On a constaté que la prise orale d'estrogènes seuls ou d'estrogènes et d'un progestatif pendant 5 ans ou plus était associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Maladies cardiaques et accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Selon les résultats de l'étude WHI, le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies des artères coronaires était plus élevé chez les femmes ménopausées qui avaient pris un traitement d'association par voie orale composé d'estrogènes et d'un progestatif que chez les femmes qui avaient pris un placebo.

Selon les résultats de l'étude WHI, le risque d'accidents vasculaires cérébraux était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une ablation de l'utérus et ayant pris des estrogènes seuls que chez les femmes qui avaient pris un placebo, mais il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes quant au risque de maladie des artères coronaires.

Anomalies de la coagulation du sang

Les résultats de l'essai WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par une association d'estrogènes et de progestatif que chez les sujets ayant pris un placebo.

Ces résultats ont aussi révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par des estrogènes seuls que chez les sujets ayant pris un placebo, mais aucune différence n'a été observée pour ce qui est du risque de formation de caillots sanguins dans les poumons.

Ce risque s'accroît avec l'âge et augmente également si vous, ou un membre de votre famille, avez déjà eu des caillots dans les vaisseaux sanguins, si vous fumez ou si vous avez un important surplus de poids. Le risque de formation de caillots sanguins est aussi temporairement accru en cas d'immobilisation prolongée ou de chirurgie majeure. Vous devez discuter avec votre médecin du risque de formation de caillots sanguins, car ceux-ci peuvent mettre votre vie en danger ou causer des incapacités graves.

Maladies de la vésicule biliaire

L'emploi d'estrogènes après la ménopause accroît le risque de maladies de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

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

Chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus ayant subi une hystérectomie, la WHIMS n'a révélé aucune différence concernant le risque de démence entre les femmes traitées par des estrogènes seulement et celles recevant le placebo.

Syndrome de choc toxique

On a signalé quelques cas de syndrome du choc toxique (SCT) chez des utilisatrices d'un anneau vaginal. Il s'agit d'un trouble rare mais grave, qui peut causer la mort. Parmi les signes avant-coureurs du SCT, on compte la fièvre, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires, les étourdissements, les évanouissements ou une éruption sur la peau du visage et du corps qui rappelle un coup de soleil.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ESTRING si :

- vous avez déjà fait une allergie ou une intolérance à un médicament ou à d'autres substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris des bosses dans les seins) et/ou avez déjà subi une biopsie des seins, ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou de cause inconnue;
- vous avez des antécédents de fibrome de l'utérus ou d'endométriase;
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou de jaunisse (jaunissement des yeux et/ou de la peau) ou de démangeaisons liés à l'emploi d'estrogènes ou s'étant manifestés durant la grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous faites de l'hypertension (*haute pression*);

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, ou avez déjà eu une maladie cardiaque ou un AVC;
- vous avez des antécédents de maladie des reins, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous êtes diabétique;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez;
- vous croyez avoir une infection vaginale;
- vous fumez;
- vous souffrez d'une maladie rare, appelée *porphyrie*, caractérisée par une quantité insuffisante des enzymes nécessaires à la production de hème;
- votre taux de cholestérol ou d'autres matières grasses (comme les triglycérides) dans le sang est élevé;
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques et cancers qui affectent les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous avez des antécédents familiaux d'œdème angioneurotique.

Examens radiologiques

Avant une radiographie du bas-ventre, il faut retirer ESTRING, car le sulfate de baryum du noyau est radio-opaque et risquerait de gêner l'examen ou l'évaluation radiographique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent modifier l'action des estrogènes, et les estrogènes peuvent nuire aux effets d'autres médicaments. Lorsque vous employez ESTRING, il est important que vous disiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez un autre médicament, y compris des médicaments vendus sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines et des produits à base de plantes médicinales.

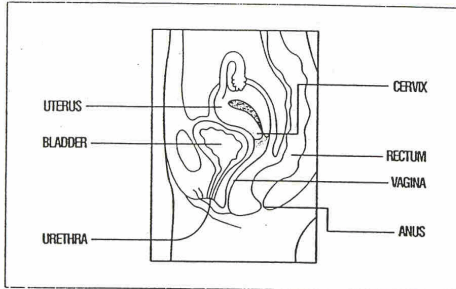
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Vous pouvez insérer et retirer ESTRING vous-même ou demander à votre médecin de le faire. L'anneau vaginal ESTRING doit être laissé en place de manière continue pendant 90 jours.

Guide pour l'insertion et le retrait d'ESTRING :

ANATOMIE DE LA FEMME

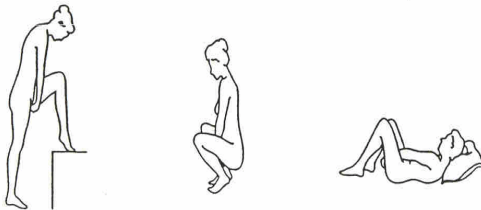


Traduction de l'illustration

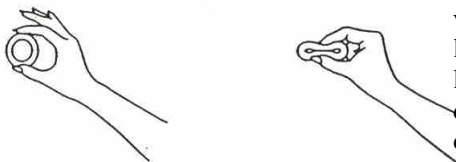
UTÉRUS	COL DE L'UTÉRUS
VESSIE	RECTUM
	VAGIN
URÈTRE	ANUS

INSERTION D'ESTRING

Vous pouvez insérer et retirer ESTRING vous-même ou demander à votre médecin de le faire. Pour l'insérer vous-même, installez-vous confortablement : debout avec une jambe surélevée, accroupie ou allongée.



1. Après vous être lavé et séché les mains, retirez ESTRING de sa pochette en utilisant la bandelette d'ouverture latérale. (Comme l'anneau est glissant lorsqu'il est mouillé, séchez-vous bien les mains avant de le manipuler.)



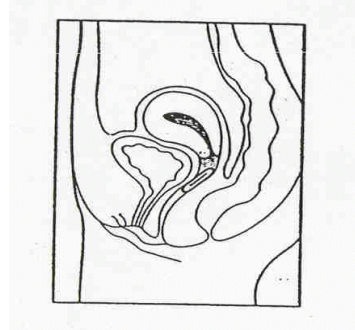
2. Maintenez ESTRING entre le pouce et l'index et rapprochez les côtés opposés de l'anneau comme il est illustré ci-dessus.



3. Insérez doucement l'anneau comprimé le plus loin possible dans le vagin.

LA POSITION D'ESTRING

La position exacte d'ESTRING n'importe pas vraiment, dans la mesure où il est placé dans le tiers supérieur du vagin.



Lorsqu'ESTRING est en place, vous ne devez pas le sentir. Si vous sentez une gêne, c'est probablement qu'ESTRING n'a pas été poussé assez profondément dans le vagin; repoussez-le alors en douceur plus loin dans le vagin. Il n'y a pas de risque qu'ESTRING soit poussé trop loin ou perdu. On ne peut pas insérer ESTRING au-delà du fond du vagin, car le col de l'utérus (extrémité étroite inférieure de l'utérus) l'empêche d'aller plus loin (voir l'illustration intitulée **ANATOMIE DE LA FEMME**).

USAGE D'ESTRING

Une fois inséré, il faut laisser ESTRING dans le vagin pendant 90 jours. La plupart des femmes et leur partenaire ne sentent aucune gêne pendant les rapports sexuels du fait de la présence d'ESTRING, si bien qu'il N'EST PAS nécessaire de le retirer à ce moment-là. Si ESTRING se révèle gênant pour vous ou votre partenaire, vous pouvez le retirer avant les rapports sexuels (voir

la section intitulée **RETRAIT D'ESTRING**, ci-dessous). Il faut le remettre en place aussitôt que possible après le rapport sexuel. ESTRING peut glisser vers le bas du vagin en cas de pression abdominale ou d'efforts de défécation accompagnant parfois la constipation. Dans ce cas, il faut le repousser doucement d'un doigt vers le fond du vagin. Dans de rares cas, on a signalé l'expulsion d'ESTRING lors d'efforts de défécation ou d'une toux intenses. Si cela vous arrive, lavez simplement ESTRING à l'eau tiède (PAS chaude) et remettez-le en place.

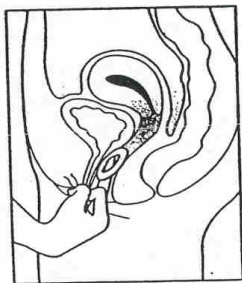
RETRAIT D'ESTRING

Au bout de 90 jours, il ne reste plus assez d'estradiol dans l'anneau pour assurer un soulagement complet de vos symptômes vaginaux ou urinaires. Il faut alors retirer ESTRING et le remplacer par un nouvel anneau si votre médecin juge que vous devez poursuivre le traitement.

Pour retirer ESTRING :

1. Lavez-vous et séchez-vous bien les mains.
2. Prenez une position confortable, debout avec une jambe surélevée, accroupie ou allongée.
3. Passez un doigt dans l'anneau et tirez-le doucement.
4. Mettez l'anneau au rebut dans un contenant approprié.

(Ne jetez pas ESTRING dans les toilettes).



Si vous avez d'autres questions concernant le retrait d'ESTRING, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

Pendant le traitement d'une infection vaginale par des médicaments administrés par voie vaginale : Il est recommandé de retirer ESTRING pendant le traitement d'une infection vaginale par d'autres médicaments administrés

par voie vaginale. ESTRING peut être remis en place après l'arrêt des autres traitements vaginaux et après consultation d'un médecin.

La durée maximale recommandée du traitement continu s'établit à 2 ans.

Surdosage :

Un surdosage est très peu susceptible de se produire avec ESTRING. En général, les doses excessives d'estrogènes peuvent causer des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des maux de tête, des étourdissements, une sensibilité des seins, de la somnolence ou de la fatigue, des saignements de retrait, et une sensation de malaise général. Si vous soupçonnez un surdosage, téléphonez immédiatement à votre médecin ou à un centre antipoison.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

- Chez certaines femmes, ESTRING se déplace ou glisse à l'intérieur du vagin. Dans un tel cas, il faut le repousser doucement du doigt vers le fond du vagin en ayant pris soin de se laver les mains au préalable. Il est rare qu'ESTRING soit expulsé du vagin, mais cela peut survenir pendant la défécation ou les efforts de défécation accompagnant la constipation, au cours des premières semaines de traitement. Dans ce cas, on peut laver ESTRING à l'eau tiède (PAS chaude) et le remettre en place. Si cela survient à plusieurs reprises, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé pour savoir si vous devriez poursuivre ou non ce traitement.
- ESTRING peut ne pas convenir aux femmes dont le vagin est étroit, court ou sténosé (resserré). L'étroitesse du vagin, la sténose (resserrement) du vagin, un prolapsus important et les infections vaginales sont des états qui rendent le vagin plus susceptible à l'irritation ou à l'ulcération causée par ESTRING. Les femmes qui présentent des signes ou des symptômes d'irritation vaginale doivent en avvertir leur médecin ou un autre professionnel de la santé.
- Les infections vaginales sont généralement plus fréquentes chez les femmes ménopausées. Elles doivent être traitées de manière appropriée avant le début du traitement par ESTRING. Si une infection apparaît pendant l'utilisation d'ESTRING, il faut retirer l'anneau et ne le remettre en

place que lorsque l'infection a été correctement traitée. Consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé si vous ressentez une gêne vaginale ou si vous pensez avoir une infection vaginale.

- Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. Ne le donnez à personne d'autre.
- Gardez ce médicament, ainsi que tous les autres médicaments, hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, ESTRING (anneau vaginal d'estradiol) peut entraîner des effets secondaires. L'effet secondaire le plus fréquemment signalé consiste en une augmentation des sécrétions vaginales. La plupart de ces sécrétions vaginales sont du même type que celles qui se produisent habituellement avant la ménopause, ce qui indique qu'ESTRING agit correctement. Des sécrétions vaginales malodorantes ou s'accompagnant de démangeaisons vaginales ou d'autres signes d'infection vaginale NE sont PAS normales et doivent alerter la patiente et le médecin. Parmi d'autres effets secondaires, on peut citer la gêne vaginale, des douleurs au ventre ou des démangeaisons urogénitales. Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études portant sur ESTRING :

- saignements vaginaux/saignotement (4 %);
- maux de tête (13 %);
- sensibilité des seins (1 %);
- œdème (enflure) des jambes (de 1 à 3 %).

Les effets indésirables suivants sont également survenus pendant le port d'ESTRING :

- syndrome de choc toxique;
- adhérence de l'anneau à la paroi vaginale, compliquant son retrait;
- obstruction de l'intestin;
- érosion ou ulcération de la paroi vaginale.

Des cas de réactions allergiques (p. ex., démangeaisons, urticaire, enflure, gêne/irritation vaginale et rougeur), dont certains ont entraîné une hospitalisation, ont été signalés chez des utilisatrices d'un anneau vaginal.

En plus des effets secondaires possibles mentionnés ci-dessus, les effets suivants ont été signalés lors d'un traitement par des estrogènes :

- tension et gonflement des seins;
- rétention d'une quantité excessive de liquides, ce qui peut aggraver certaines affections comme l'asthme, l'épilepsie, la migraine et les maladies du cœur ou des reins;
- taches sombres sur la peau, en particulier sur le visage.

Les autres effets secondaires possibles des estrogènes

Les effets secondaires graves, mais moins courants sont les suivants : cancer du sein, cancer de l'utérus, accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, caillots sanguins, démence, troubles de la vésicule biliaire, cancer de l'ovaire, tension artérielle élevée, troubles du foie, glycémie élevée et augmentation de la taille de tumeurs bénignes dans l'utérus (fibromes).

Voici certains des signes avant-coureurs de ces effets secondaires graves : bosses aux seins, saignement vaginal inhabituel, étourdissements et pertes de conscience, difficulté à parler, maux de tête intenses, douleur à la poitrine, essoufflement, douleurs aux jambes, modification de la vision, vomissements, jaunissement de la peau, des yeux ou du lit des ongles.

Appelez votre professionnel de la santé immédiatement si vous avez un de ces signes avant-coureurs ou tout autre symptôme inhabituel qui vous inquiète.

Voici certains effets indésirables moins graves, mais courants : maux de tête, douleurs aux seins, saignements ou saignotements vaginaux irréguliers, crampes abdominales/crampes d'estomac, ballonnements, nausées et vomissements, perte de cheveux, rétention d'eau et infection vaginale à levure.

Cette liste d'effets secondaires possibles des estrogènes n'est pas complète. Pour en savoir plus, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Retirez l'anneau et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Saignement anormal par le vagin		√	
Douleur dans les mollets ou la poitrine, essoufflement subit ou toux faisant cracher du sang			√
Maux de tête intenses ou vomissements, étourdissements, convulsions, faiblesse, changements dans la capacité de voir ou de prononcer, troubles de la vue, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
Bosses dans les seins		√	
Douleur, gonflement ou sensibilité dans le ventre		√	
Jaunissement des yeux ou de la peau			√

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Retirez l'anneau et téléphonez
Syndrome de choc toxique – signes avant-coureurs : fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires, étourdissements, évanouissement ou éruption rappelant un coup de soleil sur le visage ou le corps			√
Tristesse persistante			√
Réaction allergique (p. ex., démangeaisons, urticaire, enflure, gêne/irritation vaginale, rougeur)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ESTRING, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce produit à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

**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, ou**
 - **par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
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**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca>, ou en communiquant avec le distributeur, Laboratoires Paladin Inc., au 1-888-867-7426 (Information médicale).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 4 juin 2015

© Pfizer Canada inc., 2015