

MONOGRAPHIE

*Pr***Vagifem**<sup>®</sup>

**Estradiol-17 $\beta$**

**Comprimé vaginal avec applicateur, 25  $\mu$ g**

**Œstrogène**

*Novo Nordisk Canada Inc.*  
2680, avenue Skymark, bureau 300  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5L6

Date de révision :  
le 2 octobre 2007

N° de contrôle : 109392

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>30</b>

**PrVAGIFEM®**  
Comprimé vaginal d'estradiol, 25 µg d'estradiol

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Vaginale	Comprimé vaginal avec applicateur / 25 µg d'estradiol	Lactose, amidon de maïs, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium et polyéthylène glycol 6000

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Vagifem®** (comprimé vaginal d'estradiol) est indiqué pour :

- le traitement des symptômes de la vaginite atrophique due à une carence en œstrogènes. L'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les essais cliniques portant sur Vagifem® n'ont pas inclus un nombre suffisant de femmes de 65 ans et plus pour déterminer si elles répondaient au médicament différemment des sujets plus jeunes.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Vagifem® n'est pas indiqué pour les enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

**Vagifem®** (comprimé vaginal d'estradiol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formule ou à l'un des composants de l'emballage. Pour la liste complète, voir la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie;
- Néoplasie maligne œstrogéno-dépendante connue ou soupçonnée (p. ex. cancer de l'endomètre);
- Hyperplasie de l'endomètre;

- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein;
- Saignement vaginal anormal inexpliqué;
- Grossesse confirmée ou soupçonnée;
- Thromboembolie veineuse confirmée, active ou antérieure (comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire) ou thrombophlébite active;
- Allaitement.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Il faut réévaluer au moins une fois par année les risques et les bienfaits du traitement par Vagifem® et le poursuivre uniquement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques.

Vagifem® est un produit d'œstrogénothérapie vaginale topique à faible dose (voir **Mode d'action et pharmacologique clinique – Pharmacocinétique – Absorption**). Il faut tenir compte des mises en garde et précautions suivantes associées à une œstrogénothérapie orale en l'absence de données comparables avec d'autres formes posologiques d'œstrogènes.

### *Carcinogénèse et mutagenèse*

#### *Cancer du sein*

La prescription d'un œstrogène quelconque aux femmes ayant de forts antécédents familiaux de cancer du sein (parent immédiat) ou aux femmes présentant des nodules mammaires, une maladie fibrokystique, une anomalie à la mammographie ou une hyperplasie atypique lors d'une biopsie du sein impose la prudence.

Dans le volet de la WHI évaluant les *œstrogènes seuls* administrés par voie orale, aucune différence statistiquement significative dans le taux de cancer du sein envahissant n'a été observée entre les femmes ayant subi une hystérectomie et traitées par des œstrogènes conjugués équins et celles traitées par placebo<sup>2</sup>.

Il est déconseillé d'administrer des œstrogènes aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cette maladie (voir **Contre-indications**).

Il faut également évaluer les autres facteurs de risque connus du cancer du sein, dont la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles et l'âge avancé à la première grossesse à terme ou à la ménopause.

On recommande aux femmes de subir une mammographie avant d'amorcer une **hormonothérapie substitutive (HTS)** et à intervalles réguliers en cours de traitement, selon le bon jugement du médecin traitant et en fonction des risques perçus chez chaque patiente.

Formatted: Highlight

Il faut envisager l'ensemble des bienfaits et risques possibles d'une **hormonothérapie substitutive** et en discuter avec les patientes.

Formatted: Highlight

Lors de cette consultation, il faut demander aux patientes de procéder régulièrement à un auto-examen des seins.

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

Il n'existe aucun effet systémique durant l'œstrogénothérapie locale par Vagifem®; l'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

Un examen histologique de l'endomètre a été effectué lors de cinq essais cliniques réalisés aux États-Unis et au Canada. Des biopsies de l'endomètre ont été faites chez des femmes non hystérectomisées à la fin de chaque étude. Le tableau 1 présente un sommaire des biopsies de l'endomètre à la fin de trois études de courte durée, tandis que le tableau 2 donne un sommaire des biopsies de l'endomètre pratiquées à la fin de deux études à longue durée. Une seule femme traitée avec **Vagifem®** présentait une hyperplasie simple de l'endomètre. Deux cas d'hyperplasie de l'endomètre ont été relevés chez les femmes traitées avec la crème vaginale d'œstrogènes conjugués (2 g contenant 625 µg/g d'œstrogènes équin conjugués) alors qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe recevant le placebo.

<b>Tableau 1 – Biopsies de l'endomètre pratiquées à la fin des études de courte durée – n (%)</b>			
	<b>Vagifem®</b>	<b>Crème vaginale d'œstrogènes conjugués</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>bre</sup> de femmes traitées</b>	199	79	47
<b>Biopsies</b>	89	49	21
Quantité insuffisante de tissu	20 (22)	21 (43)	3 (14)
<b>Résultats</b>			
Tissu normal			
Atrophie	64 (72)	15 (31)	18 (86)
Légère prolifération	0 (0)	4 (8)	0 (0)
Prolifération	3 (3)	7 (14)	0 (0)

<b>Tableau 1 – Biopsies de l'endomètre pratiquées à la fin des études de courte durée – n (%)</b>			
Tissu anormal			
Hyperplasie de l'endomètre			
- Simple	1 (1)	1 (2)	0 (0)
- Complexe	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Autre résultat			
Polype	1 (1)	0 (0)	0 (0)

<b>Tableau 2 – Biopsies de l'endomètre pratiquées à la fin des études de longue durée – n (%)</b>	
N <sup>bre</sup> de femmes traitées	Vagifem <sup>®</sup>
	158
<b>Biopsies</b>	79
Quantité insuffisante de tissu	23 (29)
<b>Résultats</b>	
Tissu normal	
Atrophie	53 (68)
Légère prolifération	1 (1,3)
Prolifération	2 (2,6)
Tissu anormal	0 (0)

#### *Cancer de l'ovaire*

Dans le cadre d'études épidémiologiques récentes, une **hormonothérapie substitutive** (œstrogènes seuls ou combinés à un progestatif), surtout depuis cinq ans ou plus, était associée à un risque accru du cancer de l'ovaire.

Formatted: Highlight

#### *Appareil cardiovasculaire*

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et de l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) indiquent que la prise combinée continue d'œstrogènes conjugués oraux et d'acétate de médroxyprogestérone est associée à un risque accru de coronaropathie chez les femmes ménopausées<sup>1,4,5</sup>. Les résultats de l'essai WHI ont révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) associé à la prise orale d'œstrogènes seuls et d'œstrogènes combinés à un progestatif chez les femmes ménopausées<sup>1,2</sup>.

### *Tension artérielle*

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

Formatted: Highlight

Formatted: Highlight

### ***Système endocrinien et métabolisme***

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

Même si le traitement substitutif vaginal à faibles doses d'estradiol n'a pas causé d'effets observables sur la tolérance au glucose, la rétention aqueuse, l'élévation de la tension artérielle ou d'autres fonctions hépatiques ou endocriniennes, la prudence pourrait être de mise chez les femmes présentant des facteurs de risque ou des signes indiquant un effet sur ces paramètres.

Des cas d'hyperlipidémie ont été signalés chez des femmes prenant d'autres types d'œstrogénothérapie substitutive, mais non chez celles traitées par Vagifem®.

### ***Appareil génito-urinaire***

#### *Saignements vaginaux*

Un saignement vaginal anormal par sa durée, son irrégularité ou son abondance qui se manifeste au cours du traitement doit faire l'objet de mesures diagnostiques appropriées pour écarter la possibilité d'une tumeur utérine maligne, et le traitement devrait être réévalué.

Il faut conseiller aux femmes d'aviser leur médecin en cas d'irritation, de douleur, de pertes ou de saignement inhabituel ou imprévu en cours de traitement.

Il faut envisager l'arrêt du traitement pour les femmes présentant des signes d'ulcération ou d'inflammation grave attribuables à une vaginite atrophique réfractaire et procéder aux investigations appropriées.

#### *Traumatisme lié à l'applicateur*

L'applicateur de Vagifem® peut provoquer un traumatisme, surtout chez les patientes atteintes d'une atrophie grave de la muqueuse vaginale. Après une chirurgie gynécologique, tout applicateur vaginal doit être utilisé avec prudence et seulement lorsque c'est clairement indiqué.

#### *Léiomyome utérin*

La taille d'un léiomyome utérin peut s'accroître lorsqu'on utilise des œstrogènes. La croissance, la douleur ou la sensibilité d'un léiomyome utérin nécessitent l'abandon du médicament et une investigation appropriée.

## Endométriose

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

## Infection vaginale

En général, les infections vaginales sont plus fréquentes après la ménopause en raison de l'absence de bactéries normalement présentes chez la femme fertile, notamment de lactobacilles, et de la hausse du pH qui en résulte. Les infections vaginales doivent être traitées par un antimicrobien approprié *avant* la mise en route du traitement par **Vagifem**<sup>®</sup>. Si une infection vaginale apparaît pendant le traitement d'entretien par **Vagifem**<sup>®</sup>, il convient d'amorcer un traitement approprié et de ne reprendre **Vagifem**<sup>®</sup> qu'une fois le traitement terminé.

## Hématologie

### Thromboembolie veineuse

Selon les données épidémiologiques disponibles, le recours à un œstrogène oral, avec ou sans progestatif, chez les femmes ménopausées est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse.

Les avantages et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être évalués avec soin quand on prescrit **Vagifem**<sup>®</sup> à une femme présentant un facteur de risque de troubles thrombotiques. Le médecin doit rechercher les manifestations les plus précoces de ces troubles. Si de telles manifestations sont observées ou soupçonnées, il faut cesser immédiatement l'œstrogénothérapie. Les femmes qui ont des antécédents familiaux de troubles thromboemboliques et celles qui ont déjà eu une telle maladie pendant une grossesse ou une œstrogénothérapie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Formatted: Highlight

Les facteurs de risque généralement reconnus d'une thromboembolie veineuse englobent les antécédents personnels et familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un parent immédiat à un âge relativement jeune peut être l'indice d'une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Une immobilisation prolongée, ou une chirurgie ou un traumatisme majeurs peuvent accentuer temporairement le risque de thromboembolie veineuse. Chez les femmes sous HTS, il faut envisager des mesures prophylactiques afin de prévenir une thromboembolie veineuse à la suite d'une chirurgie. En outre, il faut surveiller de près les patientes ayant des varices. Le médecin doit faire preuve de vigilance relativement aux manifestations les plus précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Il faut cesser l'hormonothérapie dès qu'on constate ou soupçonne la présence de ces troubles, compte tenu des risques encourus d'invalidité de longue durée ou de mortalité.

Formatted: Highlight

Dans la mesure du possible, il faut interrompre la prise d'œstrogènes au moins quatre semaines avant une chirurgie majeure, qui peut être associée à un risque accru de thromboembolie, ou au cours de périodes prolongées d'immobilité.

### ***Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique***

#### *Cholécystopathies*

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

### ***Système nerveux***

#### *Insuffisance cérébrovasculaire*

Les patientes qui éprouvent des troubles de la vision, une migraine avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser de prendre ce médicament. Il faut réévaluer la pertinence du traitement chez les patientes ayant des antécédents de migraine avec aura ou dont les migraines réapparaissent ou s'aggravent.

#### *Démence*

Selon les données épidémiologiques disponibles, la prise d'œstrogènes oraux combinés à un progestatif chez les femmes de 65 ans ou plus peut accroître le risque de démence probable.

#### *Épilepsie*

Une **hormonothérapie substitutive** peut exacerber l'épilepsie.

Formatted: Highlight

### ***Fonction rénale***

#### *Rétention aqueuse*

Les œstrogènes peuvent causer une rétention aqueuse.

La prudence est donc particulièrement de mise en présence d'une dysfonction cardiaque ou rénale, d'épilepsie ou d'asthme. Si l'on diagnostique ou soupçonne une aggravation de l'une des maladies sous-jacentes susmentionnées en cours de traitement, il faut en réévaluer les avantages et les risques, au cas par cas.

### ***Populations particulières***

**Femmes enceintes** : Les œstrogènes sont déconseillés pendant la grossesse. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant de prescrire Vagifem<sup>®</sup>. Il faut cesser immédiatement le traitement par Vagifem<sup>®</sup> lorsqu'une patiente devient enceinte.

**Femmes qui allaitent** : Les œstrogènes sont déconseillés pendant la période d'allaitement. On ne doit pas prescrire Vagifem<sup>®</sup> à des mères qui allaitent.

**Pédiatrie** (< 18 ans) : Vagifem<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour les enfants.

**Gériatrie** (> 65 ans) : Les essais cliniques portant sur Vagifem<sup>®</sup> n'ont pas inclus un nombre suffisant de femmes de 65 ans et plus pour déterminer si elles répondaient au médicament différemment des sujets plus jeunes.

#### *États pathologiques nécessitant une surveillance*

Comme Vagifem<sup>®</sup> consiste à administrer localement une faible dose d'estradiol, la réapparition ou l'aggravation de certains états pathologiques est moins vraisemblable que lors d'une œstrogénothérapie systémique, notamment :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose;
- antécédents ou facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-dessous);
- hypertension;
- troubles hépatiques (p. ex. adénome du foie);
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire;
- cholélithiase;
- migraine ou céphalée grave;
- lupus érythémateux disséminé;
- antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous);
- épilepsie;
- asthme;
- otospongiose.

Il faut cesser le traitement si l'on détecte n'importe laquelle des situations suivantes :

- jaunisse ou détérioration de la fonction hépatique;
- élévation marquée de la tension artérielle;
- nouvelle céphalée de type migraineuse;
- grossesse.

#### **Surveillance et examens de laboratoire**

Avant d'administrer Vagifem<sup>®</sup>, un examen physique complet de la patiente, y compris la détermination de sa tension artérielle, s'impose. Un examen approprié des seins et des organes pelviens ainsi qu'un test de Papanicolaou doivent être réalisés. On ne doit procéder à une biopsie de l'endomètre que lorsque les circonstances l'indiquent. Les examens de base doivent

comprendre une mammographie, une évaluation de la glycémie, du calcium, des triglycérides et du cholestérol ainsi que des tests de la fonction hépatique.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu de trois à six mois après le début du traitement pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, on doit procéder à un examen au moins une fois par année. Le médecin doit prévoir les investigations appropriées à intervalles réguliers.

*Il faut souligner à la patiente l'importance d'un auto-examen régulier des seins.*

Il faut aviser les femmes traitées par **Vagifem**<sup>®</sup> de subir leurs examens médicaux réguliers afin d'évaluer le besoin de poursuivre la thérapie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Troubles du système reproducteur et des seins**

Métrorragie; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée ; démangeaisons/pertes vaginales; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; changements de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales; œdème et sensibilité mammaires.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.*

#### **Études comparatives**

Au cours d'un essai clinique comparatif, multicentrique, ouvert, réalisé au Canada, des femmes ont été traitées avec Vagifem<sup>®</sup> (N = 80) ou une crème vaginale d'œstrogènes conjugués (N = 79) pendant une période allant jusqu'à six mois. Vagifem (25 µg d'estradiol) a été administré tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine avec un intervalle entre les applications d'au moins trois jours pendant les 22 autres semaines; 2 g du médicament de comparaison, contenant environ 1,25 mg d'œstrogènes conjugués, ont été administrés tous les jours pendant trois semaines suivies d'une interruption d'une semaine, puis ce cycle (trois semaines de traitement, une semaine d'interruption) a été répété pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. Le tableau 3 énumère les pourcentages et les motifs d'abandon de l'étude.

<b>Tableau 3 – Motifs d’abandon – Étude de 24 semaines (%)</b>		
<b>Motif</b>	<b>Vagifem® N = 80</b>	<b>Crème vaginale d’œstrogènes conjugués N = 79</b>
Effet indésirable	4 (5)	14 (18)
Non-observance du protocole	2 (2,5)	8 (10)
Autre motif	2 (2,5)	3 (4)
Total	8 (10 %)	25 (32 %)

#### Études contrôlées par placebo

Une étude contrôlée par placebo a été menée aux États-Unis auprès de 230 patientes, qui ont été randomisées pour recevoir soit le placebo, des comprimés vaginaux de 10 µg d’estradiol-17β ou Vagifem® (25 µg d’estradiol). Les patientes ont utilisé un comprimé vaginal par jour pendant 14 jours, puis un comprimé deux fois par semaine pendant 10 autres semaines. Les symptômes vaginaux de toutes les patientes ont été évalués.

En général, **Vagifem®** est bien toléré. Il se compare au placebo pour l’incidence globale des effets indésirables apparus pendant le traitement. Le risque d’effets indésirables associés aux concentrations endogènes d’œstrogènes n’est pas différent de celui associé à d’autres hormonothérapies topiques. **Vagifem®** n’a pas semblé provoquer d’effets indésirables liés à la dose cumulative d’œstrogènes au cours d’un traitement de 64 semaines.

Au cours de huit essais cliniques réalisés en Amérique du Nord et en Europe, réunissant 438 femmes traitées par **Vagifem®** pour une vaginite atrophique, dont 115 ont reçu un traitement pendant 52 semaines, environ 21 % des femmes ont présenté un effet indésirable qui était possiblement ou probablement lié à **Vagifem®**.

Les effets indésirables apparus pendant le traitement chez 5 % ou plus des femmes participant à des études de courte durée (jusqu’à 24 semaines) menées aux Canada et aux États-Unis sont énumérés au tableau 4.

<b>Table 4 - Fréquence des effets indésirables apparus pendant le traitement, indépendamment de leur lien avec le traitement</b>						
<b>Effets</b>	<b>Vagifem®</b>		<b>Crème vaginale d'œstrogènes conjugués</b>		<b>Placebo</b>	
	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Nombre de femmes traitées	199		79		47	
Nombre de femmes ayant présenté des effets indésirables apparus pendant le traitement	122	(61)	55	(70)	26	(55)
<b>Appareil reproducteur féminin</b>						
Prurit génital	7	(4)	5	(6)	0	(0)
Candidose	9	(5)	1	(1)	1	(2)
Saignement postménopausique	4	(2)	13	(16)	2	(4)
Douleur mammaire	5	(3)	7	(9)	0	(0)
Douleur périnéale	2	(1)	6	(8)	0	(0)
Vaginite	7	(4)	3	(4)	3	(6)
<b>Appareil respiratoire</b>						
IVRS	14	(7)	7	(9)	2	(4)
Grippe	3	(2)	4	(5)	0	(0)
<b>Corps entier</b>						
Céphalée	17	(9)	4	(5)	3	(6)
Douleur abdominale	9	(5)	4	(5)	2	(4)
Douleur au dos	8	(4)	0	(0)	3	(6)
<b>Appareil digestif</b>						
Flatulence	3	(2)	4	(5)	1	(2)

### **Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques (< 5 %)**

*Les effets indésirables suivants ont été signalés à une incidence inférieure à 5 % pour Vagifem® sans égard à leur relation avec le médicament à l'étude.*

**Troubles de la peau et des annexes cutanées :** acné; dermatite de contact; trouble unguéal; prurit; prurit génital; rash; trouble cutané; ulcération cutanée; urticaire.

**Troubles musculo-squelettiques :** arthralgie; arthrite; aggravation de l'arthrite; arthrose; trouble osseux; myalgie.

**Troubles du système nerveux central :** étourdissement; hypertonie; hypoesthésie; migraine; contractions musculaires involontaires; paresthésie.

**Troubles de la vue :** blépharite; conjonctivite.

**Troubles psychiatriques :** agitation; anxiété; hausse de l'appétit; dépression; insomnie; baisse de la libido; nervosité; somnolence.

**Troubles gastro-intestinaux :** douleur abdominale; constipation; diarrhée; diverticulite; dyspepsie; flatulence; reflux gastro-œsophagien; nausée; trouble dentaire; vomissement.

**Troubles endocriniens :** goitre.

**Troubles cardiovasculaires :** souffle cardiaque; hypertension; palpitation.

**Troubles vasculaires extracardiaques :** trouble vasculaire cérébral; thrombophlébite superficielle de la jambe.

**Troubles du système respiratoire :** bronchite; bronchospasme; toux; pharyngite; rhinite; sinusite.

**Troubles du système urinaire :** dysurie, hématurie; pollakiurie; trouble de l'urètre; incontinence urinaire; infection des voies urinaires.

**Troubles du système reproducteur :** douleur abdominale; trouble mammaire (sans autre précision); douleur mammaire; hyperplasie de l'endomètre; leucorrhée; douleur périnéale; saignement postménopausique; vaginite; vaginite ulcéreuse; malaise vulvaire.

**Troubles du fœtus :** malformation rachidienne.

**Troubles néoplasiques :** carcinome basocellulaire; adénofibrome du sein; carcinome rénal; léiomyome utérin; néoplasme vaginal bénin.

**Troubles auditifs et vestibulaires :** trouble otique (sans autre précision); mal d'oreille.

**Troubles hépatiques et biliaires :** élévation de la gamma-glutamyl-transférase; hépatite; hausse des SGOT et SGPT

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** élévation de la LDH; œdème aux jambes; hausse des phosphatases alcalines.

**Plaquettes, saignement et coagulation :** hématome; purpura.

**Troubles du système immunitaire :** herpès simplex; infection; mycose; candidose génitale; lymphadénopathie.

**Corps entier :** réaction allergique; allergie; asthénie; dorsalgie; syndrome du canal carpien; fatigue; fièvre; céphalée; bouffées de chaleur; symptômes pseudo-grippaux; douleur aux jambes; rigidité du cou; œdème périphérique; douleur.

#### **Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament**

Les effets suivants ont été spontanément signalés lors de l'utilisation de Vagifem<sup>®</sup> en pratique clinique. Comme ces réactions ont été signalées de plein gré au sein d'une population de taille indéterminée, il est impossible d'évaluer leur fréquence ou de déterminer un lien causal avec l'exposition au médicament.

**Troubles néoplasiques bénins et malins :** cancer du sein, cancer de l'endomètre.

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** rétention aqueuse.

**Troubles psychiatriques :** insomnie; dépression.

**Troubles du système nerveux :** aggravation d'une migraine.

**Troubles vasculaires :** thrombose veineuse profonde.

**Troubles gastro-intestinaux :** diarrhée.

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** urticaire; rash érythémateux; rash prurigineux.

**Troubles de l'appareil reproducteur et ses seins :** hyperplasie de l'endomètre; irritation vaginale; douleur vaginale; vaginisme; ulcération vaginale.

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** inefficacité du médicament.

**Investigations :** gain de poids; élévation des œstrogènes dans le sang.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Vagifem<sup>®</sup> est un produit d'œstrogénothérapie vaginale topique. Les interactions médicamenteuses suivantes sont fondées sur l'expérience acquise avec une œstrogénothérapie systémique.

Les inducteurs enzymatiques (p. ex. barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamates ou rifampicine) peuvent accroître le métabolisme des œstrogènes et ainsi causer des métrorragies ou des microrragies.

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

### Interactions médicament-médicament

Aucune interaction entre Vagifem<sup>®</sup> et d'autres médicaments n'a été signalée.

Voir **Mises en garde et précautions** relativement à la survenue possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux.

### Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre Vagifem<sup>®</sup> et des aliments n'a été signalée.

### Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction entre Vagifem<sup>®</sup> et des herbes médicinales n'a été signalée.

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

### Interactions médicament-examen de laboratoire

Les interactions entre Vagifem<sup>®</sup> et les examens de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Le pathologiste doit être informé que la patiente suit une **hormonothérapie substitutive (HTS)** lorsqu'on lui soumet des spécimens pertinents.

Formatted: Highlight

Formatted: Highlight

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Il faut utiliser la dose efficace la plus faible pendant la plus courte période possible pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes postménopausiques.

Vagifem® convient aux femmes avec ou sans utérus intact.

Durant le traitement, surtout au cours des deux premières semaines, on peut observer une absorption minimale. Toutefois, étant donné que les taux plasmatiques d'estradiol après les deux premières semaines ne dépassent habituellement pas les taux postménopausiques, l'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Le traitement peut débuter le jour qui convient.

Dose initiale : 1 comprimé vaginal par jour pendant deux semaines  
Dose d'entretien : 1 comprimé vaginal deux fois par semaine, les doses étant espacées de trois ou quatre jours

### **Dose oubliée**

Une patiente qui oublie une dose doit se l'administrer dès que possible. Si le moment de la prochaine dose prévue est proche, la patiente doit sauter la dose oubliée et poursuivre son traitement selon son calendrier normal. La patiente ne doit pas s'administrer deux doses simultanément.

### **Administration**

Il y a un risque de blessure accidentelle pendant l'administration de Vagifem® si l'applicateur est introduit trop haut dans le vagin. **On doit apprendre aux femmes à s'administrer Vagifem® correctement.** Aucun cas de blessure attribuable à l'applicateur n'a été signalé lors des essais cliniques de Vagifem®.

Vagifem® (comprimé vaginal d'estradiol) est introduit doucement dans le vagin, le plus loin possible sans forcer, à l'aide de l'applicateur fourni. Un mode d'emploi détaillé se trouve dans la *Partie III : Renseignements pour la consommatrice.*

### **SURDOSAGE**

Aucun surdosage n'a été rapporté.

De nombreux rapports d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses de produits œstrogéniques et de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes n'ont révélé aucun effet nocif aigu grave. En général, des doses excessives d'œstrogène peuvent provoquer la nausée, des vomissements, des crampes abdominales, des céphalées, des étourdissements et des malaises généraux.

La dose d'estradiol de Vagifem® est très faible comparativement à celle d'œstrogènes oraux. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

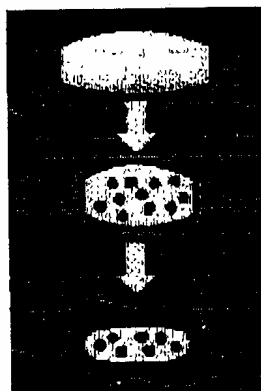
### Mode d'action

Vagifem® (comprimé vaginal d'estradiol) est un comprimé hydrophile à matrice dérivée de cellulose qui, sous l'effet de l'humidité, s'hydrate et libère l'estradiol-17β (figure 1). L'estradiol de Vagifem® étant chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain, on le classe parmi les œstrogènes humains. L'estradiol-17β est l'œstrogène principal et l'hormone ovarienne la plus active.

Figure 1. Diffusion de l'estradiol à partir d'un comprimé vaginal sec

Comprimé sec

Au contact de la muqueuse vaginale, une couche de gel se forme à la surface. Perméable à l'humidité, le comprimé s'érode et l'estradiol soluble sort de la couche de gel par diffusion.



### Pharmacodynamique

Les œstrogènes *in vivo* se diffusent dans les membranes cellulaires, se distribuent dans la cellule, se lient aux récepteurs d'œstrogènes et les activent, ce qui provoque leurs effets biologiques. On a décelé la présence de récepteurs d'œstrogènes dans les tissus des voies reproductrices, des seins, de la grande pituitaire, de l'hypothalamus, du foie et des os des femmes. Les œstrogènes régulent la croissance, la différenciation et la fonction de nombreux tissus à l'intérieur et à l'extérieur du système reproducteur. Les œstrogènes interviennent de façon complexe avec d'autres hormones, surtout la progestérone, et entraînent la prolifération de l'endomètre lors de la phase ovulatoire du cycle menstruel.

L'estradiol-17β endogène provoque et maintient les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires des femmes. L'estradiol-17β semble exercer la plupart de ses activités en se liant à des récepteurs d'œstrogènes spécifiques dans les cellules cibles du tissu. Le complexe stéroïde-

récepteur est lié à l'ADN de la cellule et déclenche la synthèse de protéines spécifiques.

À la ménopause, la carence hormonale entraîne des changements atrophiques dans les tissus génito-urinaires épithéliaux et sous-épithéliaux. Le débit sanguin vaginal diminue, ce qui réduit la lubrification lors de l'excitation sexuelle et rend le tissu plus vulnérable aux traumatismes. La muqueuse du vagin s'amincit, la production de cellules et de glycogène chute, ce qui diminue la colonie de lactobacilles et, par conséquent, la production d'acide lactique. L'acidité habituelle du vagin, un mécanisme de défense puissant, disparaît. Les symptômes associés aux changements atrophiques sont la sécheresse vaginale, les sensations génitales de démangeaison et de brûlure ainsi que la dyspareunie. L'œstrogénothérapie locale vise à assurer la présence d'œstrogènes en quantité suffisante pour contrecarrer les changements atrophiques des tissus environnants et soulager les symptômes qui y sont associés.

La maturation de l'épithélium vaginal est fonction des œstrogènes. Les œstrogènes accroissent le nombre des cellules superficielles ou intermédiaires par rapport aux cellules basales.

Les œstrogènes maintiennent le pH du vagin à environ 4,5, ce qui intensifie la flore bactérienne normale, surtout les bacilles de *Döderlein*.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

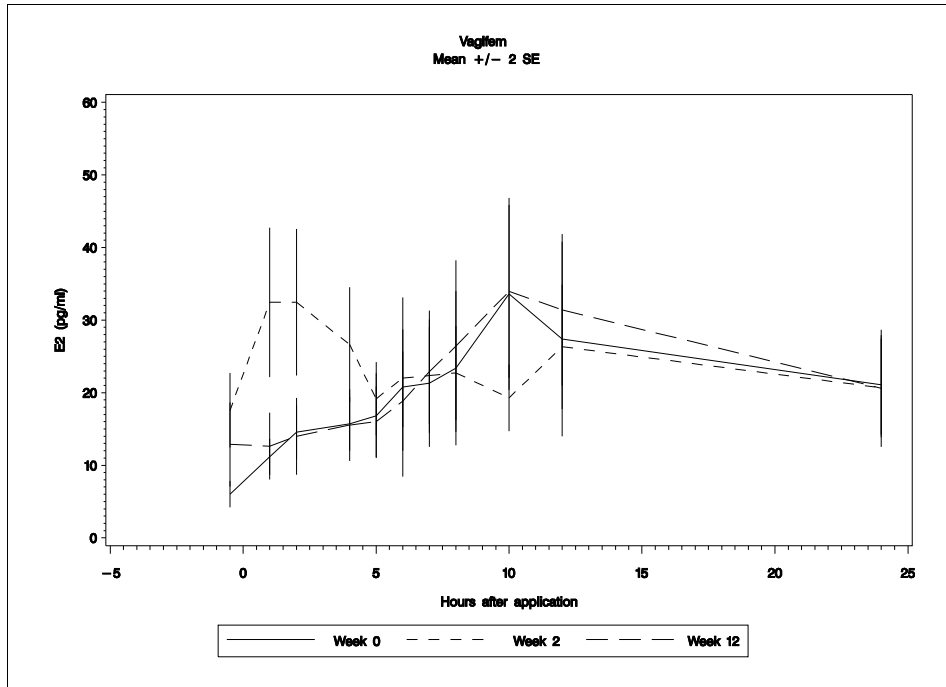
La peau, les membranes muqueuses et le tractus gastro-intestinal absorbent bien les œstrogènes. L'administration d'œstrogènes par voie vaginale évite le métabolisme de premier passage. Après l'administration de Vagifem<sup>®</sup>, l'estradiol-17β est absorbé par la muqueuse vaginale.

Une étude comparative, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée dans un seul centre des États-Unis pour examiner les effets du traitement par Vagifem<sup>®</sup> sur les concentrations sériques d'hormones. Les participantes ont été traitées par Vagifem<sup>®</sup> tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine pendant 10 semaines. On a déterminé les taux sériques de E<sub>2</sub> (estradiol) et de E<sub>1</sub> (estrone) après la première dose ainsi que 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 et 24 heures après l'administration, lors de chaque visite au centre d'étude. Les taux de E<sub>1</sub>S (sulfate d'estrone) et de FSH ont été déterminés après la première dose ainsi que 6, 12 et 24 heures après l'administration, lors de chaque visite dans le cadre de l'étude. Les visites étaient prévues le premier jour du traitement et au bout de 1, 2, 4, 8 et 12 semaines de traitement. Un total de 28 femmes en santé atteintes de vaginite atrophique ont reçu Vagifem<sup>®</sup> et 22 d'entre elles ont terminé l'étude.

La figure 2 illustre les taux sériques de E<sub>2</sub> après la première dose et au bout de 2 et 12 semaines de traitement. Selon cette étude, l'application vaginale de Vagifem<sup>®</sup> sur une période de 12 semaines n'a pas entraîné une accumulation d'estradiol, comme l'illustre la SSC<sub>0-24h</sub> (tableau 6). La C<sub>max</sub> sérique d'estradiol a été constante du premier jour (semaine 0) jusqu'à la fin du traitement (semaine 12). On a noté une légère augmentation statistiquement significative des concentrations moyennes de E<sub>1</sub>S (sulfate d'estrone) au cours des 12 semaines de traitement. Dans les 24 heures suivant l'administration aux semaines 0, 2 et 12, les concentrations moyennes

ont varié de 360 à 469 pg/mL, de 572 à 673 pg/mL et de 470 à 556 pg/mL, respectivement, chez les femmes traitées par Vagifem®. La concentration moyenne de FSH (pour les 24 heures de la période d'échantillonnage) a diminué de façon significative, la variation médiane étant de -9,0 UI/L à la semaine 2 et de -4,4 UI/L à la semaine 12.

**Figure 2 : Taux sérique de E<sub>2</sub> (moyenne ± 2 erreurs-types) après l'application de Vagifem® aux semaines 0, 2 et 12**



<b>Tableau 5 – Moyenne ± écart-type de la SSC, de la C<sub>max</sub>, de la t<sub>max</sub> pour E<sub>2</sub> et E<sub>1</sub> aux semaines 0, 2 et 12 du traitement par Vagifem<sup>®</sup></b>			
<b>Paramètre</b>	<b>Semaine</b>	<b>Vagifem<sup>®</sup></b>	
		<b>Estradiol</b>	<b>Estrone</b>
<b>SSC (pg/mL)</b>	0	538 ± 265	649 ± 230
	2	567 ± 246	744 ± 267
	12	563 ± 341	681 ± 271
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>	0	51 ± 34	35 ± 12
	2	47 ± 21	39 ± 13
	12	49 ± 27	35 ± 12
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	0	15 ± 9	14 ± 9
	2	8 ± 8	7 ± 8
	12	13 ± 6	12 ± 11

### **Distribution**

Nous savons que les œstrogènes libres circulants modulent la réponse pharmacologique. Des œstrogènes liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et à l'albumine circulent dans le sang.

### **Métabolisme**

Les œstrogènes exogènes et endogènes sont principalement métabolisés dans le foie en estrone et en estradiol, lesquels sont également présents dans la circulation systémique. L'administration intravaginale de Vagifem<sup>®</sup> évite le métabolisme de premier passage survenant avec les œstrogènes oraux.

### **Élimination**

Les métabolites des œstrogène sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides et de sulfates.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver au sec, à l'abri de la lumière. Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer.  
Conserver dans son emballage d'origine.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Vagifem<sup>®</sup>** (comprimé vaginal d'estradiol) est un petit comprimé blanc, pelliculé, contenant 25,8 µg d'estradiol semihydraté équivalant à 25 µg d'estradiol.

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium et polyéthylèneglycol 6000.

Chaque comprimé blanc de 6 mm de diamètre est fourni dans un applicateur en polypropylène/polyéthylène haute densité, à usage unique. Chaque applicateur contenant un comprimé est conditionné individuellement dans un emballage-coque laminé.

Vagifem<sup>®</sup> se présente en boîtes de 15 applicateurs préchargés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

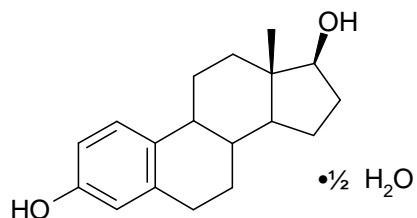
Dénomination commune : estradiol semihydraté

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

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

Poids moléculaire : 281,4

Figure 3 : formule développée



Description : poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou cristaux incolores

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau

Point de fusion : 173 à 179 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études d'efficacité et d'innocuité

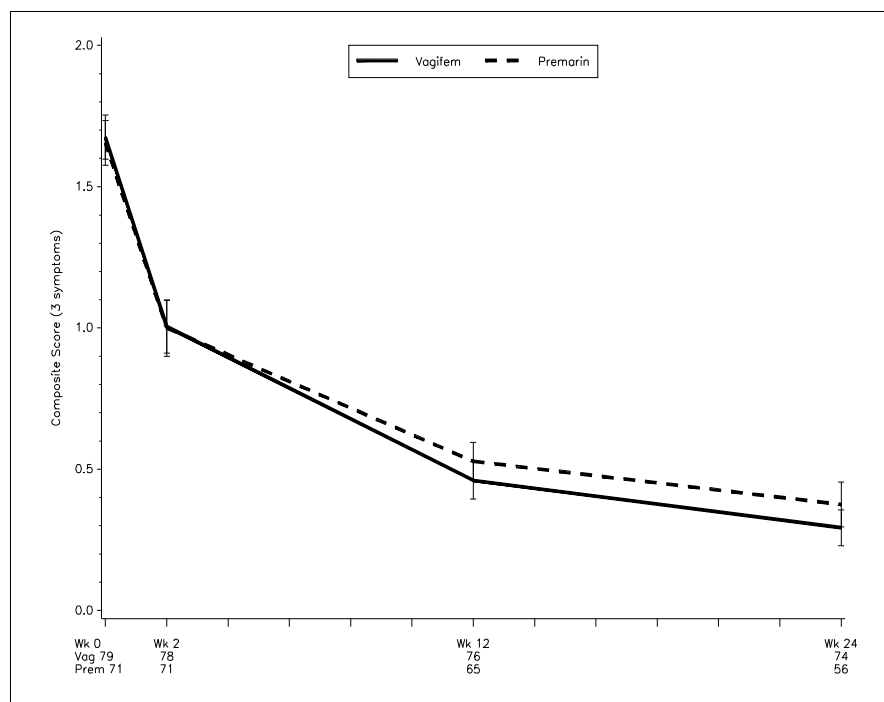
#### Études comparatives

Au cours d'un essai clinique comparatif, multicentrique, ouvert, réalisé au Canada, des femmes ont été traitées avec Vagifem<sup>®</sup> (N = 80) ou une crème vaginale d'œstrogènes conjugués (N = 79) pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. Vagifem (25 µg d'estradiol) a été administré tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine avec un intervalle entre les applications d'au moins trois jours pendant les 22 autres semaines; 2 g du médicament de comparaison, contenant environ 1,25 mg d'œstrogènes conjugués, ont été administrés tous les jours pendant trois semaines suivies d'une interruption d'une semaine, puis ce cycle (trois semaines de traitement, une semaine d'interruption) a été répété pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. Le soulagement de la vaginite atrophique a été déterminé en évaluant la sécheresse, la douleur et l'irritation sur une échelle en quatre points où 0 = aucun, 1 = doux, 2 = modéré et 3 = sévère. Afin de comparer l'efficacité de ces deux produits, un score composite, soit la moyenne des scores des trois symptômes, a été utilisé. Parmi les patientes qui ont amorcé la période de traitement de l'étude, 10 % de celles qui appartenaient au groupe Vagifem<sup>®</sup> et 32 % des patientes du groupe comparatif ont cessé leur traitement.

Vagifem<sup>®</sup> ne différait pas de la crème vaginale d'œstrogènes conjugués sur le plan du soulagement des symptômes de vaginite atrophique postménopausique, liée à une carence en œstrogènes (tableau 6). La Figure 4 illustre l'évolution du score composite moyen pendant cette étude comparative. Les femmes ont évalué la facilité d'emploi des produits; dans l'ensemble, Vagifem<sup>®</sup> était considéré comme plus facile d'emploi et plus acceptable que la crème vaginale d'œstrogènes conjugués.

<b>Tableau 6 – Soulagement de la vaginite – Score moyen de sécheresse, de douleur et d'irritation vaginales (analyse des données observées)</b>				
<b>Semaine</b>		<b>Vagifem<sup>®</sup></b>	<b>Crème vaginale d'œstrogènes conjugués</b>	<b>Valeur-p (IC à 95 %)</b>
<b>0</b>	<b>N</b>	79	71	0,733 (-0,17; 0,20)
	<b>Moyenne</b>	1,68	1,66	
<b>12</b>	<b>N</b>	76	65	0,496 (-0,30; 0,19)
	<b>Moyenne</b>	0,46	0,53	
	<b>Variation</b>	-1,22	-1,16	
<b>24</b>	<b>N</b>	74	56	0,482 (-0,32; 0,21)
	<b>Moyenne</b>	0,29	0,38	
	<b>Variation</b>	-1,38	-1,33	

Figure 4 : Évolution du score composite des deux traitements

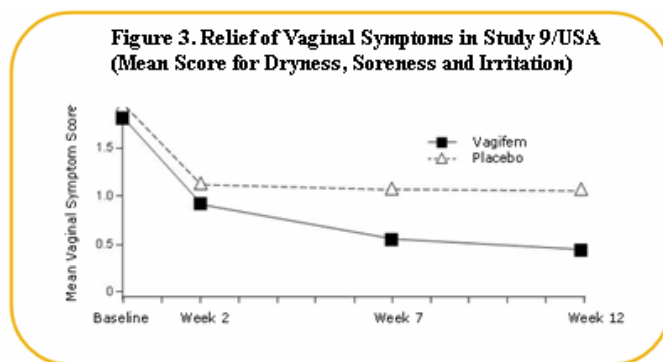


Lors de quatre essais cliniques nord-américains regroupant 53 femmes traitées par **Vagifem**<sup>®</sup> pendant 12 semaines, 43 pendant 24 semaines, 19 pendant 28 semaines et 101 pendant 52 semaines, de même que 79 femmes traitées avec la crème vaginale d'œstrogènes conjugués pendant 24 semaines, le traitement par **Vagifem**<sup>®</sup> a augmenté significativement le pourcentage de cellules superficielles ou intermédiaires, ce qui s'est traduit par une hausse de l'indice de maturation à compter de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement. Contrairement à **Vagifem**<sup>®</sup>, la crème vaginale d'œstrogènes conjugués a invariablement causé une diminution du taux de FSH. Une absorption systémique cliniquement pertinente n'a pas été observée avec **Vagifem**<sup>®</sup>.

#### Études contrôlées par placebo

Une étude contrôlée par placebo, multicentrique, à double insu a été menée aux États-Unis auprès de 230 patientes, qui ont été randomisées pour recevoir soit le placebo, 10 µg d'estradiol-17β ou Vagifem<sup>®</sup> (25 µg d'estradiol). Les patientes ont utilisé un comprimé vaginal tous les jours pendant 14 jours, puis un comprimé deux fois par semaine pendant 10 autres semaines. Les symptômes vaginaux de toutes les patientes ont été évalués à l'aide d'un score composite. **Vagifem**<sup>®</sup> était plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de sécheresse, de douleur et d'irritation associés à la vaginite atrophique.

Figure 5 : Évolution du score composite avec Vagifem® et le placebo



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section *Mode d'action et pharmacologie clinique* de la *Partie I*.

### Pharmacocinétique

Voir la section *Pharmacocinétique* de la *Partie I*.

## TOXICOLOGIE

Les taux d'exposition à l'estradiol et à l'estrone constatés après l'administration de **Vagifem®** se situent dans l'intervalle observé chez la femme ménopausée non traitée. Le dosage de 25 µg d'estradiol de **Vagifem®** (comprimés vaginaux d'estradiol) est faible par comparaison avec la production naturelle des femmes fertiles et l'exposition qui en résulte est faible comparativement à d'autres méthodes d'administration d'œstrogènes.

Le traitement d'entretien de longue durée (jusqu'à 52 semaines) n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de E<sub>2</sub>, de E<sub>1</sub> ou de E<sub>1</sub>S par rapport aux valeurs de départ.

### *Carcinogénicité et tératologie*

L'administration sous-cutanée d'estradiol à des souris a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires, hypophysaires, utérines, cervicales, vaginales, lymphoïdes et testiculaires. Son administration orale a occasionné davantage de tumeurs mammaires. Une incidence accrue de tumeurs mammaires ou hypophysaires a été remarquée chez le rat. Des tumeurs rénales malignes sont apparues chez les mâles castrés ou non et les femelles

ovariectomisées, mais pas chez les femelles non ovariectomisées. Des lésions abdominales et utérines fibromyomateuses diffuses ont été observées chez des cochons d'Inde.

L'estradiol est carcinogène et tératogène au niveau des organes génitaux lorsqu'il est administré à fortes doses à des animaux. Ces effets sont d'une importance mineure dans le cas de l'administration de **Vagifem**<sup>®</sup> après la ménopause, étant donné la faible exposition à l'estradiol qui en résulte.

#### *Tolérance locale*

Une étude de tolérance vaginale locale a été menée sur des lapines. Des saignements vaginaux mineurs ont été observés à la suite de la manipulation de l'applicateur. Une autopsie a révélé une hyperémie et un œdème mineur dans le vagin. Un examen microscopique a indiqué que le comprimé contenant ou non de l'estradiol n'irritait pas la muqueuse vaginale ni le tissu sous-jacent. La réaction observée chez les animaux manipulés uniquement avec l'applicateur était d'origine mécanique. Aucune réaction n'a été attribuée au comprimé.

## RÉFÉRENCES

1. Kendall A, Dowset M, Folklerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology* 2006; 17:585-7.
2. Canadian Consensus Conference. The Canadian Consensus on Menopause and Osteoporosis (Part I) *J Soc Obstet Gynecol Can* 1998; 20 (13): 1243 - 72.
3. Canadian Consensus Conference. The Canadian Consensus on Menopause and Osteoporosis (Part II) *J Soc Obstet Gynecol Can* 1998; 20 (14): 1348 - 82.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-3253.
5. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JI, Gough P, March S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977 - 80.
6. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44(2):137-44.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49-57.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997;336(25):1769 - 75.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-613.
10. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Supplement 4. October 1982;190-1.
11. Nilsson K, Heimer G. Low-dose 17 beta-oestradiol during maintenance therapy - a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1995;21(1):33 - 8.

12. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291(24):2947-2958.
13. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(20):2651-2662.
14. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291(14):1701 – 1712.
15. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(3):321-333.
16. Canadian Consensus Conference. The Canadian Consensus on Menopause 2006 Update J Obstet Gynecol Can 2006; 28 (Feb): S33-S42.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

**Pr Vagifem®**  
**Comprimés vaginaux d'estradiol**  
**25 µg**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de Vagifem® a été approuvée au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur Vagifem®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament

Vagifem® (comprimés vaginaux d'estradiol) est indiqué pour le traitement des symptômes de la vaginite atrophique attribuables à une carence en œstrogènes.

L'ajout d'un progestatif n'est pas recommandé.

Vagifem® doit être utilisé uniquement sous la surveillance d'un médecin, qui doit inclure au moins un suivi annuel afin de déceler tout effet secondaire. Votre première visite de suivi devrait être prévue dans les trois à six mois après le début du traitement. Elle pourra comporter une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez passer une mammographie avant de commencer votre traitement et à des intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Il recommandera peut-être également certaines analyses sanguines.

Vous et votre médecin devriez discuter avec soin des avantages et des risques d'une **hormonothérapie substitutive (HTS)** et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

#### Effets de ce médicament

Vagifem® assure un apport d'œstrogène dans le vagin et à proximité de celui-ci. Il aide à réduire la sécheresse et les malaises éprouvés dans la zone urinaire et génitale. Les ovaires produisent des œstrogènes dans le corps. À une certaine période de la vie, habituellement entre 45 et 55 ans, les ovaires produisent moins d'œstrogènes ou cessent complètement d'en produire. C'est à ce moment-là que les femmes vivent leur « retour d'âge » ou ménopause. Les menstruations cessent. Certaines femmes éprouvent des sensations irritantes de chaleur et de transpiration (les bouffées de chaleur).

D'autres femmes s'aperçoivent que les tissus de leur vagin et de leur appareil urinaire s'amincissent et s'assèchent. Ceci peut être très inconfortable et vous pouvez éprouver des sensations de démangeaison, de brûlure et de la douleur. Certaines femmes

peuvent avoir mal lors des relations sexuelles. Ces mêmes sensations peuvent survenir à la suite d'une ablation chirurgicale des ovaires.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vagifem® ne doit PAS être utilisé dans les cas suivants :

- Carcinome œstrogéno-dépendant connu ou soupçonné;
- Épaississement du revêtement de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre);
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein;
- Saignements vaginaux inhabituels ou inattendus;
- Grossesse connue ou soupçonnée;
- Allaitement;
- Troubles présents ou passés associés à des caillots sanguins, dans les jambes ou les poumons par exemple, ou thrombophlébite;
- Allergie à l'estradiol ou à n'importe quel autre ingrédient de Vagifem®.

#### Ingrédient médicinaux

Estradiol-17β

#### Ingrédients non médicinaux importants

Lactose, amidon de maïs, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium et polyéthylène glycol 6000

#### Formes posologiques

Vagifem® est disponible sous forme de comprimés vaginaux, fournis dans des boîtes de 15 comprimés vaginaux. Chaque comprimé se trouve dans un applicateur préchargé et contient 25 µg d'estradiol.

Formatted: Highlight

Formatted: Highlight

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### *Carcinogénèse et mutagénèse*

##### *Cancer du sein*

Les résultats de l'essai WHI n'ont indiqué aucune différence de risque du cancer du sein entre les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prenaient des comprimés oraux contenant uniquement des œstrogènes et celles qui prenaient un placebo.

Les femmes qui ont des antécédents de cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogènes.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou celles qui ont déjà eu des masses au sein, des biopsies du sein ou des mammographies (radiographie des seins) anormales devraient consulter leur médecin avant de commencer une HTS.

Les femmes devraient passer une mammographie avant de commencer leur HTS et à des intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de leur médecin.

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

#### Épaississement du revêtement de l'utérus et cancer de l'utérus

Il n'a pas été démontré que Vagifem augmente le risque d'épaississement du revêtement de l'utérus et de cancer de l'utérus.

#### Cancer de l'ovaire

La prise d'œstrogènes seuls ou d'œstrogènes combinés à un progestatif pendant 5 ans ou plus a été associée à un risque accru de cancer de l'ovaire.

#### Maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées prenant un traitement associant œstrogènes et progestatif que chez celles prenant un placebo.

Les résultats de l'essai WHI indiquent un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral, mais un risque équivalent de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui prennent des œstrogènes seuls comparativement à celles prenant un placebo.

#### Coagulation anormale

La prise orale par les femmes ménopausées d'œstrogènes avec ou sans progestatif est associée à un risque accru de formation de caillot sanguin.

Le risque de formation de caillot sanguin augmente également avec l'âge, si vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des caillots de sang, si vous fumez ou si vous êtes très obèse. Le risque de formation de caillot sanguin augmente également de manière temporaire en cas d'immobilisation prolongée ou à la suite d'une opération majeure. Vous devriez discuter des facteurs de risque de caillots sanguins avec votre médecin puisque ces derniers peuvent mettre votre vie en danger ou causer une grave invalidité.

#### Maladie de la vésicule biliaire

L'utilisation d'œstrogènes par les femmes ménopausées a été associée à une augmentation du risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

#### Démence

La prise orale d'une combinaison d'œstrogènes et de progestatif par les femmes âgées de 65 ans ou plus est associée à un risque plus élevé de démence probable.

#### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Vagifem® si :

- vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie du sein;
- vous avez souffert de saignements vaginaux inhabituels ou inexplicables;
- vous avez des antécédents de fibrome utérin ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'œstrogènes ou à une grossesse;
- vous avez des antécédents de migraines;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (convulsions);
- vous souffrez de diabète;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous croyez avoir une infection vaginale.

Formatted: Highlight

Formatted: Highlight

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle

Pour prévenir les blessures, il faut savoir comment utiliser correctement Vagifem®. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous montrer comment utiliser l'applicateur Vagifem®.

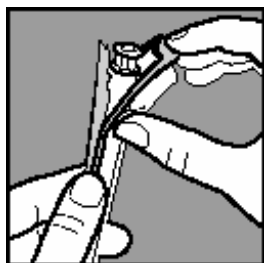
Vous pouvez commencer à utiliser Vagifem® n'importe quel jour de la semaine et à n'importe quel moment de la journée.

Une fois le traitement amorcé, il est recommandé de toujours utiliser **Vagifem**® à la même heure. Utilisez 1 comprimé vaginal par jour pendant les 2 premières semaines (7 comprimés vaginaux par semaine pour un total de 14 comprimés vaginaux). Ensuite, utilisez 1 comprimé vaginal 2 fois par semaine, avec un intervalle de 3 à 4 jours entre les doses (2 comprimés vaginaux par semaine).

Comme vous pouvez le voir à travers l'emballage-coque, le comprimé vaginal **Vagifem**® est préchargé dans l'applicateur.



1. Lavez-vous les mains.



2. Poussez l'applicateur **Vagifem**® à travers le papier d'aluminium portant les mots **Vagifem**® et Novo Nordisk (et non à travers la coque de plastique).



3. Choisissez la position qui vous convient le mieux. Vous pouvez :

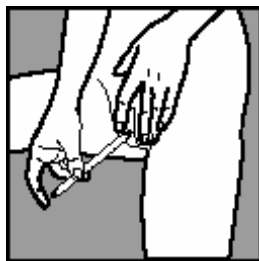
- vous asseoir sur le bord d'une chaise, les genoux écartés;
- demeurer debout, un pied posé sur le bord du bain ou du lit;

- vous accroupir;
- vous coucher.

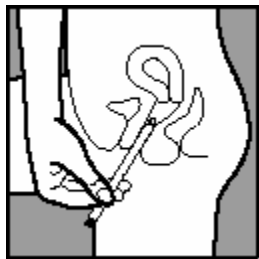
On insère **Vagifem**® de la même façon qu'un tampon.



4. Tenez l'applicateur entre le pouce et le majeur. Vous utiliserez l'index pour appuyer sur le piston de l'applicateur.



5. De l'autre main, ouvrez les grandes lèvres à l'entrée du vagin.



6. Insérez doucement l'applicateur, le comprimé vers le haut, aussi loin que possible dans le vagin, sans toutefois dépasser 8 cm de profondeur. Orientez l'applicateur vers le bas du dos. **NE FORCEZ PAS**. Il n'est pas nécessaire d'insérer l'applicateur en entier. L'extrémité du piston devrait demeurer à l'extérieur du corps. Les mots **Vagifem**® et Novo Nordisk figurant sur l'applicateur devraient rester visibles.



7. Avec l'index, appuyez doucement sur le piston. Vous libérerez ainsi le comprimé qui se déposera sur la muqueuse vaginale. Vous entendrez un déclic lorsque le comprimé vaginal sera libéré.



8. Retirez l'applicateur et jetez-le à la poubelle. Ne jetez pas l'applicateur dans la toilette.

Si **Vagifem**<sup>®</sup> est expulsé immédiatement après l'insertion, il est recommandé d'insérer un autre comprimé vaginal.

#### **Surdose**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En général, les doses excessives d'œstrogène peuvent causer nausée, vomissement, crampes abdominales, maux de tête, étourdissements et sensation générale de malaise. Téléphonnez à votre médecin si vous soupçonnez une surdose.

#### **Dose oubliée**

Si vous avez oublié une dose, veuillez la prendre dès que vous aurez remarqué l'oubli. Il faut éviter de prendre une double dose.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires suivants ont été rapportés durant des essais cliniques menés sur **Vagifem**<sup>®</sup> :

- Infection génitale à levures ou inflammation vaginale;
- Maux de tête;
- Nausée;
- Douleur, distension ou malaise à l'abdomen (ventre);
- Trouble de digestion;

- Vomissements;
- Flatulence;
- Saignement, écoulement ou malaise vaginal;
- Œdème ou enflure des seins, douleur ou sensibilité aux seins;
- Œdème périphérique (enflure des bras et des jambes);
- Infection des voies respiratoires supérieures et grippe;
- Douleurs au dos.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés de manière volontaire par des patientes ayant utilisé **Vagifem**<sup>®</sup>; il n'est donc pas possible d'évaluer leur fréquence, ni d'établir un lien avec **Vagifem**<sup>®</sup> :

- Cancer du sein;
- Cancer du revêtement de l'utérus (cancer de l'endomètre);
- Hypersensibilité (réactions allergiques);
- Rétention d'eau;
- Insomnie;
- Dépression;
- Aggravation d'une migraine existante;
- Caillots sanguins (thrombose veineuse profonde);
- Diarrhée;
- Urticaire;
- Éruptions cutanées;
- Démangeaisons à l'intérieur et autour du vagin (prurit génital);
- Épaississement excessif du revêtement de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre);
- Irritation ou douleur vaginale, spasmes douloureux ou ulcération du vagin;
- Médicament inefficace;
- Gain de poids.
- Augmentation du taux d'œstrogènes dans le sang.

Même si **Vagifem**<sup>®</sup> est utilisé uniquement dans le vagin afin de traiter les symptômes urogénitaux locaux de la ménopause, les risques généralement associés à la prise orale d'œstrogènes devraient être pris en considération.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence	Symptôme / Effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur abdominale, nausée ou vomissement		✓	
Peu fréquent	Masse palpable au sein		✓	
Peu fréquent	Douleur constrictive ou lourdeur à la poitrine			✓
Peu fréquent	Douleur ou enflure des jambes			✓
Peu fréquent	Humeur triste persistante			✓
Peu fréquent	Douleur aiguë à la poitrine, crachement de sang ou essoufflement soudain			✓
Peu fréquent	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Peu fréquent	Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vue ou de la parole, affaiblissement ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓
Fréquent	Saignements vaginaux inattendus		✓	
Peu fréquent	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
Peu fréquent	Hypersensibilité.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu pendant le traitement par Vagifem<sup>®</sup>, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Tenir hors de la portée des enfants. Maintenir **Vagifem<sup>®</sup>** à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C (59–86 °F), à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Ne pas réfrigérer. Ranger à l'abri de la lumière directe du soleil. Ne garder aucun médicament près de l'aire de cuisson de la cuisine, près de la douche ou dans le coffre à gants d'une automobile parce que, à ces endroits, la température peut parfois dépasser une température ambiante normale.

Ne pas utiliser **Vagifem<sup>®</sup>** après la date d'expiration imprimée sur la boîte.

Si vous avez des questions après avoir lu ce feuillet, veuillez en parler avec votre médecin ou votre pharmacien.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

À l'aide du programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Par téléphone sans frais : 1-866-234-2345  
 Par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789  
 Site Web : [www.santecanada.gc.ca/medeeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeeffet)  
 Par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

Par courrier :  
 Bureau national de Canada Vigilance  
 Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Direction générale des produits de santé et des aliments  
 Santé Canada  
 Pré Tunney, I.A. 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de le déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### PLUS D'INFORMATION

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Date de la dernière révision : le 26 septembre 2007.