

MONOGRAPHIE

*Pr* **Vagifem<sup>®</sup> 10**

**Comprimés vaginaux de 10 µg d'estradiol  
fournis dans un applicateur**

**Œstrogène**

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

Date de révision :  
le 21 Septembre 2010

N° de contrôle : 140616

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>27</b>

## PrVagifem® 10

Comprimé vaginal de 10 µg d'estradiol

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Vaginale	Comprimé vaginal fourni dans un applicateur / 10 µg d'estradiol	Lactose monohydraté, fécule de maïs, hypromellose, stéarate de magnésium et polyéthylèneglycol 6000

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vagifem® 10 (comprimé vaginal d'estradiol) est indiqué pour :

- Le traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en œstrogènes.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Vagifem® 10 n'est pas indiqué pour les enfants.

#### CONTRE-INDICATIONS

Vagifem® 10 (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;
- Dysfonction ou maladie hépatique, tant que le bilan hépatique ne s'est pas normalisé;
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coronaropathie);

- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique;
- Allaitement;
- Porphyrie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'œstrogènes combinés à un progestatif (n = 16 608) et d'œstrogènes seuls (n = 10 739) administrés par voie orale à des femmes ménopausées de 50 à 79 ans.

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

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire ces médicaments :

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, **ne doivent pas** être prescrits comme traitement de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pendant **la plus courte période possible**, en regard de l'indication approuvée.

**Vagifem<sup>®</sup> 10 est un traitement vaginal administré localement contenant 10 µg d'estradiol; les maladies mentionnées dans cet encadré sont donc moins susceptibles de se produire avec Vagifem<sup>®</sup> 10 qu'avec les œstrogènes utilisés pour un traitement systémique. Toutefois, comme Vagifem<sup>®</sup> 10 est un traitement hormonal substitutif, ces risques doivent être pris en considération.**

### Généralités

Il faut réévaluer au moins une fois par année les risques et les bienfaits du traitement par Vagifem<sup>®</sup> 10 et le poursuivre uniquement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques.

Vagifem<sup>®</sup> 10 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.

## *Carcinogenèse 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 équilibrés et celles traitées par placebo.

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 un traitement hormonal substitutif (THS) et à intervalles réguliers en cours de traitement, selon le bon jugement du médecin traitant et en fonction des risques perçus chez chaque patiente.

Il faut envisager l'ensemble des bienfaits et risques possibles d'un traitement hormonal substitutif et en discuter avec les patientes.

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

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

Les femmes ayant un utérus intact qui ont des saignements anormaux de cause inconnue ou qui ont déjà été traitées avec des œstrogènes non compensés doivent être examinées avec une attention particulière avant le début du traitement par Vagifem® 10 afin d'écartier la possibilité d'hyperstimulation ou de cancer de l'endomètre.

Il est important d'assurer une surveillance clinique étroite des femmes prenant des œstrogènes. Des mesures adéquates de diagnostic, notamment des prélèvements de l'endomètre lorsque cela est indiqué, doivent être prises pour écartier la possibilité de cancer dans tous les cas de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents, inexplicables.

Vagifem® 10 n'ayant pas été associé à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer de l'utérus, **les progestatifs ne sont habituellement pas nécessaires chez les femmes ayant un utérus intact qui utilisent Vagifem® 10 seul.**

### *Cancer de l'ovaire*

Dans le cadre d'études épidémiologiques récentes, un traitement hormonal substitutif (œstrogènes seuls ou combinés à un progestatif), surtout depuis cinq ans ou plus, était associé à un risque accru du cancer de l'ovaire.

### *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. 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.

### *Tension artérielle*

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

### *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® 10.

#### *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*

Des traumatismes provoqués par l'applicateur Vagifem<sup>®</sup> 10 peuvent se produire, surtout chez des patientes présentant une atrophie vaginale grave. 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> 10. Si une infection vaginale apparaît pendant le traitement d'entretien par Vagifem<sup>®</sup> 10, il convient d'amorcer un traitement approprié et de ne reprendre Vagifem<sup>®</sup> 10 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 du traitement hormonal substitutif doivent être évalués avec soin quand on prescrit Vagifem<sup>®</sup> 10 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.

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 THS, 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 le traitement hormonal dès qu'on constate ou soupçonne la présence de ces troubles, compte tenu des risques encourus d'invalidité de longue durée ou de mortalité.

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***

Un THS peut exacerber l'épilepsie.

### ***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.

### ***Hypercalcémie***

L'administration d'œstrogènes peut conduire à une hypercalcémie grave chez des patientes présentant certains types de cancer et des métastases osseuses. Si cela se produit, le médicament ne doit plus être administré et des mesures appropriées doivent être prises pour réduire la calcémie.

### ***Populations particulières***

**Femmes enceintes** : Les œstrogènes sont déconseillés pendant la grossesse. Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant de prescrire Vagifem® 10. Il faut cesser immédiatement le traitement par Vagifem® 10 lorsqu'une patiente devient enceinte.

**Femmes qui allaitent** : Les œstrogènes sont déconseillés pendant la période d'allaitement. On ne doit pas prescrire Vagifem® 10 à des mères qui allaitent.

**Pédiatrie** (< 18 ans) : Vagifem® 10 n'est pas indiqué pour les enfants.

### ***États pathologiques nécessitant une surveillance***

Comme Vagifem® 10 consiste à administrer localement une faible dose d'œstradiol, 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> 10, 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> 10 de subir leurs examens médicaux réguliers afin d'évaluer le besoin de poursuivre la thérapie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

Les effets indésirables suivants ont été constatés avec les associations œstroprogestatives en général :

#### **Troubles de l'appareil 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 contrôlées par placebo

Dans une étude comparative avec placebo menée aux États-Unis et au Canada, 308 patientes ont reçu, après répartition aléatoire, un placebo (N = 103), ou des comprimés Vagifem<sup>®</sup> 10 de 10 µg (N = 205). Les patientes se sont administré par voie vaginale un comprimé par jour pendant deux semaines, puis un comprimé deux fois par semaine pendant les 50 semaines restantes. Les symptômes vaginaux ont été évalués chez toutes les patientes. Dans l'ensemble, Vagifem<sup>®</sup> 10 a été généralement bien toléré; 41 patientes (20 %) ont arrêté le traitement dans le groupe de Vagifem<sup>®</sup> 10 et 34 (33 %) dans le groupe du placebo. Le tableau 1 présente les effets indésirables signalés à une incidence de ≥ 1 % dans le groupe de Vagifem<sup>®</sup> 10 et pas plus souvent dans le groupe du placebo au cours de cet essai comparatif multicentrique avec placebo.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement à une fréquence ≥ 1 %, ayant un lien possible ou probable avec Vagifem<sup>®</sup> 10**

	<b>Vagifem<sup>®</sup> 10 (n = 205)</b>		<b>Placebo (n = 103)</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>e (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>e (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>				
Extrasystoles ventriculaires	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Douleurs abdominales	5 (2,4)	5 (3,8)	1 (1,0)	3 (5,5)
Douleurs abdominales basses	2 (1,0)	5 (3,8)	1 (1,0)	2 (3,6)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Réponse thérapeutique inattendue	1 (0,5)	4 (3,1)	-*	-*
<b>Infections et infestations</b>				
Cystite	1 (0,5)	2 (1,5)	-*	-*
Infection des voies urinaires	3 (1,5)	3 (2,3)	-*	-*
Candidose vaginale	3 (1,5)	3 (2,3)	-*	-*
Infection vaginale	2 (1,0)	3 (2,3)	-*	-*
Mycose vulvovaginale	7 (3,4)	7 (5,4)	1 (1,0)	1 (1,8)
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>				
Dorsalgie	2 (1,0)	2 (1,5)	1 (1,0)	1 (1,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	4 (2,0)	4 (3,1)	4 (3,9)	4 (7,3)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Spasme de la vessie	1 (0,5)	2 (1,5)	-*	-*
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>				
Spasme utérin	2 (1,0)	2 (1,5)	-*	-*
Sensation de brûlure vaginale	3 (1,5)	3 (2,3)	1 (1,0)	1 (1,8)
Odeur vaginale	4 (2,0)	4 (3,1)	-*	-*

	<b>Vagifem® 10</b> (n = 205)		<b>Placebo</b> (n = 103)	
Malaise vulvovaginal	4 (2,0)	4 (3,1)	2 (1,9)	2 (3,6)
Écoulement génital	5 (2,4)	6 (4,6)	-*	-*
Hémorragie vaginale	8 (3,9)	8 (6,2)	2 (1,9)	2 (3,6)
Pertes vaginales	10 (4,9)	12 (9,2)	8 (7,8)	10(18,2)
Prurit vulvovaginal	12 (5,9)	12 (9,2)	2 (1,9)	2 (3,6)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption	2 (1,0)	3 (2,3)	-*	-*

\*Aucun épisode signalé

n = nombre de patientes ayant l'effet indésirable

e = nombre d'épisodes

### **Effets indésirables observés peu souvent (< 1 %) au cours des essais cliniques**

**Troubles gastro-intestinaux :** ballonnement abdominal; nausée.

**Troubles hépatiques et biliaires :** cholécystite aiguë; cholélithiase.

**Infections et infestations :** vulvite.

**Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention :** hémorragie après l'administration.

**Examens :** élévation de la tension artérielle; présence de sang dans l'urine; augmentation des enzymes hépatiques; mammographie anormale; frottis vaginal anormal.

**Troubles musculo-squelettiques :** spasmes musculaires; douleur aux extrémités.

**Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes) :** adénocarcinome de l'endomètre.

**Troubles du système nerveux :** étourdissements.

**Troubles psychiatriques :** dépression.

**Troubles rénaux et urinaires :** dysurie.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** vulvo-vaginite atrophique.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** éruption sudorale; prurit.

**Troubles vasculaires :** bouffées vasomotrices.

**Troubles de la vue :** blépharite.

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

Aucune donnée n'est disponible.

Si des symptômes indésirables persistent, réévaluer la pertinence du THS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Vagifem<sup>®</sup> 10 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, méprobamate 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> 10 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> 10 et des aliments n'a été signalée.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction entre Vagifem<sup>®</sup> 10 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> 10 et les examens de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Le pathologiste doit être informé que la patiente suit un traitement hormonal substitutif (THS) lorsqu'on lui soumet des spécimens pertinents.

## **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<sup>®</sup> 10 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 risque de blessure accidentelle pendant l'administration de Vagifem<sup>®</sup> 10 si l'applicateur est introduit trop haut dans le vagin. **On doit apprendre aux femmes à s'administrer Vagifem<sup>®</sup> 10 correctement.** Aucun cas de blessure attribuable à l'applicateur n'a été signalé lors des essais cliniques de Vagifem<sup>®</sup> 10.

Vagifem<sup>®</sup> 10 (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, des malaises généraux, des malaises mammaires, un ballonnement ou des saignements vaginaux.

La dose d'estradiol de Vagifem<sup>®</sup> 10 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

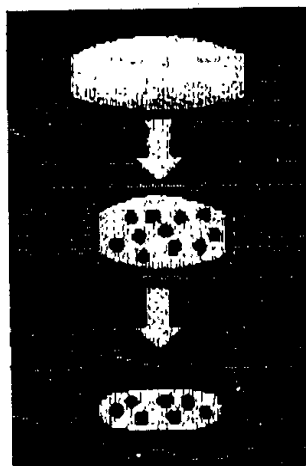
Vagifem<sup>®</sup> 10 (comprimé vaginal d'estradiol) est un comprimé hydrophile à matrice dérivée de cellulose qui, sous l'effet de l'humidité, s'hydrate et libère l'estradiol (figure 1). L'estradiol de Vagifem<sup>®</sup> 10 étant chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain, on le classe parmi les œstrogènes humains. L'estradiol 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 endogène provoque et maintient les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires des femmes. L'estradiol 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. L'épithélium 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> 10, l'estradiol est absorbé par l'épithélium vaginal.

Dans une étude ouverte, unicentrique, à doses multiples, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, réunissant 58 patientes, la concentration moyenne ( $C_{moy}$ ) d'estradiol (E2) au jour 83 était de 4,64 pg/ml après 12 semaines de traitement avec Vagifem<sup>®</sup> 10 (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques tirés des concentrations plasmatiques d'estradiol (E2)**

<b>Vagifem<sup>®</sup> 10 E2 (N = 29)</b>					
	<b>Jour -1</b>	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 14</b>	<b>Jour 82</b>	<b>Jour 83</b>
$SSC_{(0-24)}$ (pg.h/ml) <sup>a</sup>	75,65	225,35	157,47	44,95	111,41
$C_{moy}$ (pg/ml) <sup>a</sup>	3,15	9,39	6,56	1,87	4,64

SSC = surface sous la courbe

$C_{moy}$  = concentration plasmatique moyenne

<sup>a</sup> moyenne géométrique

### **Distribution**

Nous savons que les œstrogènes libres circulants modulent la réponse pharmacologique. Des œstrogènes liés à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) 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> 10 évite le métabolisme de premier passage survenant avec les

œstrogènes oraux.

### **Élimination**

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

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver au sec, à une température ambiante entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière. Conserver dans son emballage d'origine. Ne pas réfrigérer.

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

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

Vagifem<sup>®</sup> 10 (comprimé vaginal d'estradiol) est un petit comprimé blanc, pelliculé, contenant 10,3 µg d'estradiol semihydraté équivalant à 10 µg d'estradiol.

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, 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> 10 se présente en boîtes de 18 ou 24 applicateurs préchargés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

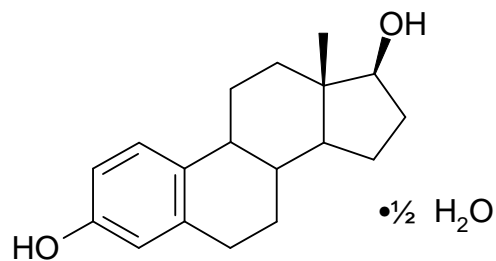
Dénomination commune : estradiol semihydraté

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

Dans un essai (VAG-1850) ouvert, unicentrique, à doses multiples, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, des femmes ont reçu pendant 12 semaines soit des comprimés Vagifem<sup>®</sup> 10 de 10 µg (N = 29), soit des comprimés Vagifem<sup>®</sup> de 25 µg (N = 28). Les comprimés Vagifem<sup>®</sup> 10 et Vagifem<sup>®</sup> ont été administrés tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine, à au moins trois jours d'intervalle, pendant 10 autres semaines. L'étude visait à évaluer l'ampleur de l'absorption systémique d'estradiol pendant le traitement.

L'administration répétée d'estradiol dans le vagin avec Vagifem<sup>®</sup> 10 a produit des concentrations plasmatiques moyennes de E2, E1 et E1S constamment plus faibles que celles qui ont été observées après l'administration de Vagifem<sup>®</sup>. En particulier, la concentration plasmatique moyenne d'estradiol sur 24 heures n'a jamais dépassé 20 pg/ml chez les femmes du groupe sous Vagifem<sup>®</sup> 10. La C<sub>moy</sub> (0-24) représente une transformation linéaire du paramètre primaire qu'est la SSC (0-24). Dans le groupe traité par Vagifem<sup>®</sup>, bien que certains sujets présentaient des concentrations moyennes supérieures à 20 pg/ml, en particulier pendant les 14 premiers jours de traitement, la moyenne des C<sub>moy</sub> (0-24) d'estradiol est restée inférieure à 20 pg/ml en tout temps. Les deux traitements étaient sûrs et bien tolérés.

### Études d'efficacité et d'innocuité

#### Études contrôlées par placebo

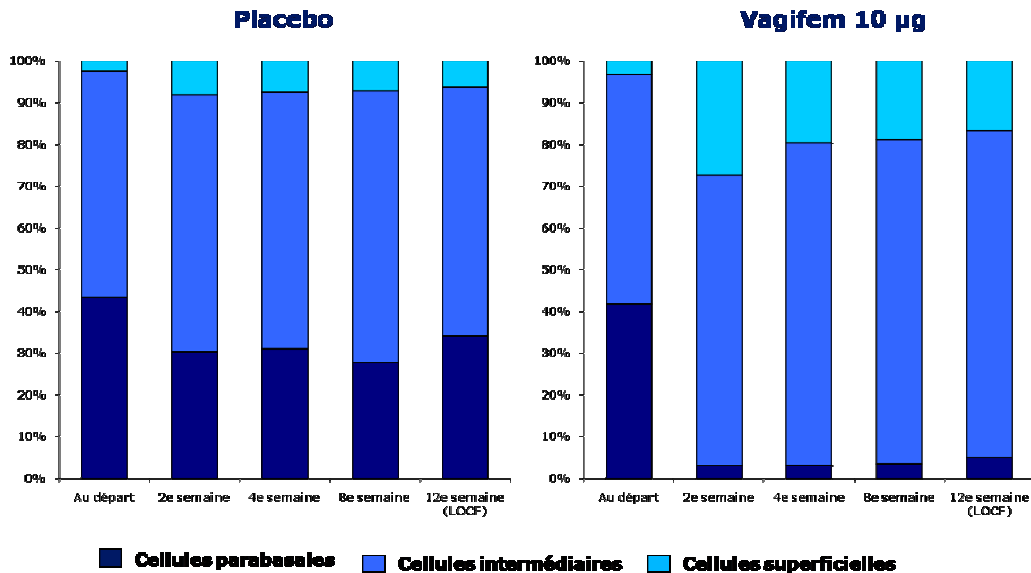
##### **Effets sur l'atrophie vaginale**

Une étude (VAG-2195) comparative avec placebo, à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire d'une durée de 12 mois a été menée aux États-Unis et au Canada; 308 patientes ont reçu de façon aléatoire soit un placebo, soit des comprimés Vagifem<sup>®</sup> 10. Les patientes se sont insérées dans le vagin un comprimé par jour pendant 14 jours, puis un comprimé deux fois par semaine pendant 50 autres semaines. Toutes les patientes ont été évaluées relativement aux éléments suivants : cytologie du vagin et de l'urètre, valeur de maturation, pH vaginal, score de santé vaginale et symptômes génito-urinaires. Après 12 semaines de traitement, Vagifem<sup>®</sup> 10 produisait une amélioration significativement supérieure à celle du placebo dans le score moyen des symptômes « les plus gênants », le pH vaginal moyen, l'indice de maturation vaginale, la valeur de maturation vaginale et le score de santé vaginale moyen. Ces changements de symptômes étaient présents à la 12<sup>e</sup> semaine et persistaient à la 52<sup>e</sup> semaine.

##### **Indice de maturation vaginale**

Au départ, la proportion de cellules parabasales était d'environ 43 % du nombre total de cellules dans les deux groupes de traitement. Après deux semaines de traitement, la proportion de cellules parabasales était inférieure à 5 % dans le groupe traité par Vagifem<sup>®</sup> 10, comparativement à 30 % dans le groupe recevant le placebo ( $p < 0,001$ ). Chez les patientes traitées par Vagifem<sup>®</sup> 10, la proportion de cellules superficielles avait augmenté pour atteindre environ 27 % après 2 semaines et 17 % après 12 semaines (avec le report des dernières observations – LOCF), alors qu'elle était de  $\leq 5$  % au départ ( $p < 0,001$  aux deux moments de mesure). L'augmentation moyenne du nombre de cellules intermédiaires au cours des 12 premières semaines était d'environ 24 % ( $p < 0,001$ ) (voir Figure 1).

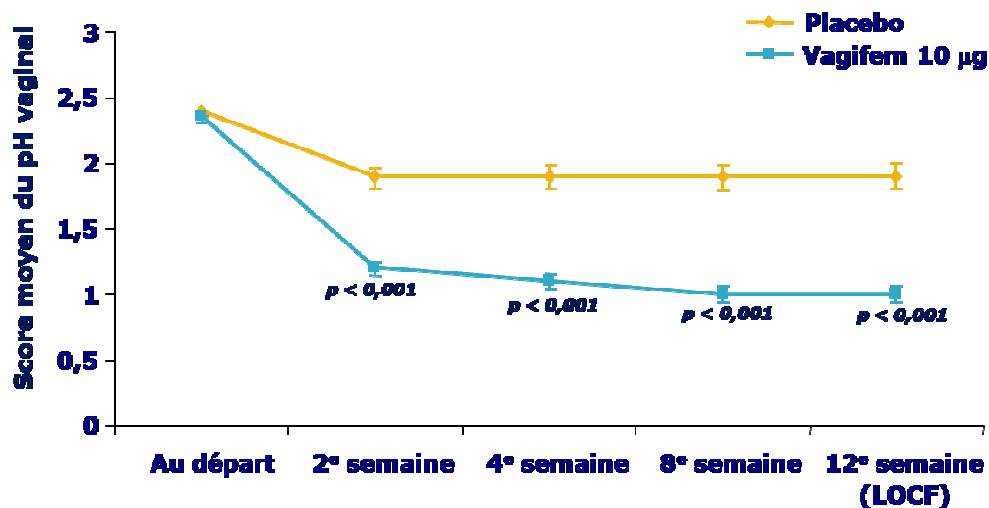
Figure 1 : Effet du placebo et de Vagifem® 10 sur l'indice de maturation vaginale



### pH vaginal

Au départ, la majorité des sujets des deux groupes de traitement avaient un pH vaginal  $\geq 5,5$  (placebo : 91,2 %; Vagifem® 10 : 82,8 %). Après 12 semaines de traitement, 71,8 % des sujets recevant Vagifem® 10 présentaient un pH vaginal  $< 5,5$  (ce qui reflète la normalisation du pH vaginal) comparativement à 36,3 % des sujets recevant le placebo. La Figure 2 montre l'évolution du score du pH vaginal dans les deux groupes de traitement.

Figure 2 : Effet de Vagifem® 10 sur le pH vaginal



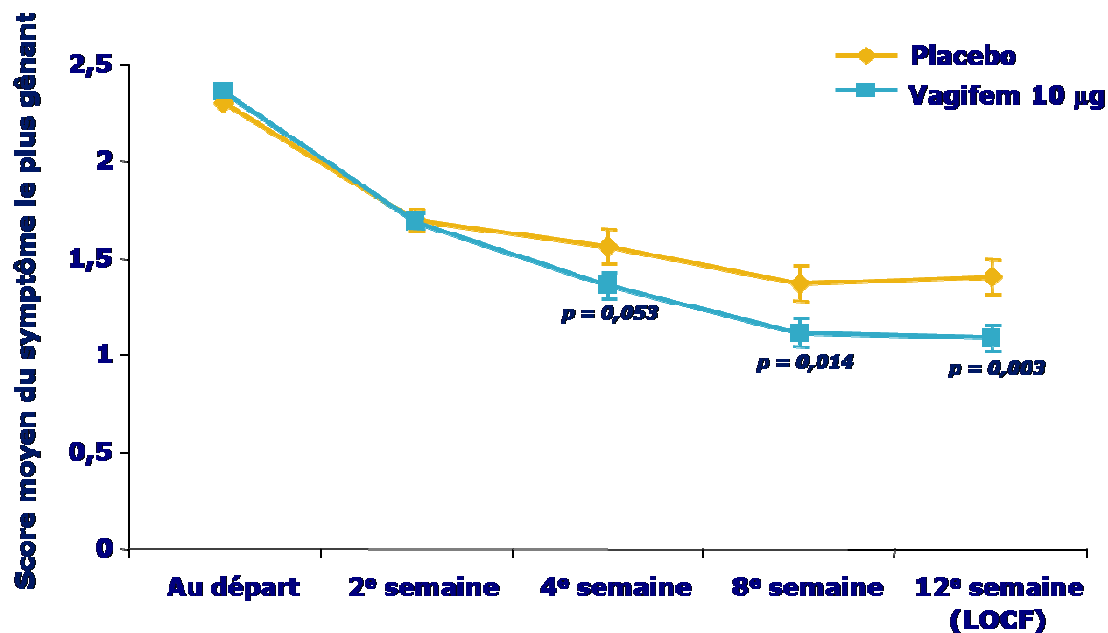
Scores : pH  $< 5 = 0$ , pH de 5 à 5,49 = 1, pH de 5,5 à 6,49 = 2, pH  $> 6,49 = 3$

Les valeurs- $p$  décrivent la comparaison du changement par rapport au départ, entre les groupes de traitement.

### Symptômes urogénitaux

L'intensité des divers symptômes d'atrophie urogénitale a été évaluée sur une échelle en 4 points où 0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = sévère. Les deux symptômes mentionnés le plus souvent comme étant « les plus gênants » étaient la dyspareunie et la sécheresse vaginale, et ces symptômes étaient habituellement considérés comme d'une intensité modérée à sévère. Après 8 semaines, Vagifem<sup>®</sup> 10 était nettement plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes « les plus gênants » (voir Figure 3).

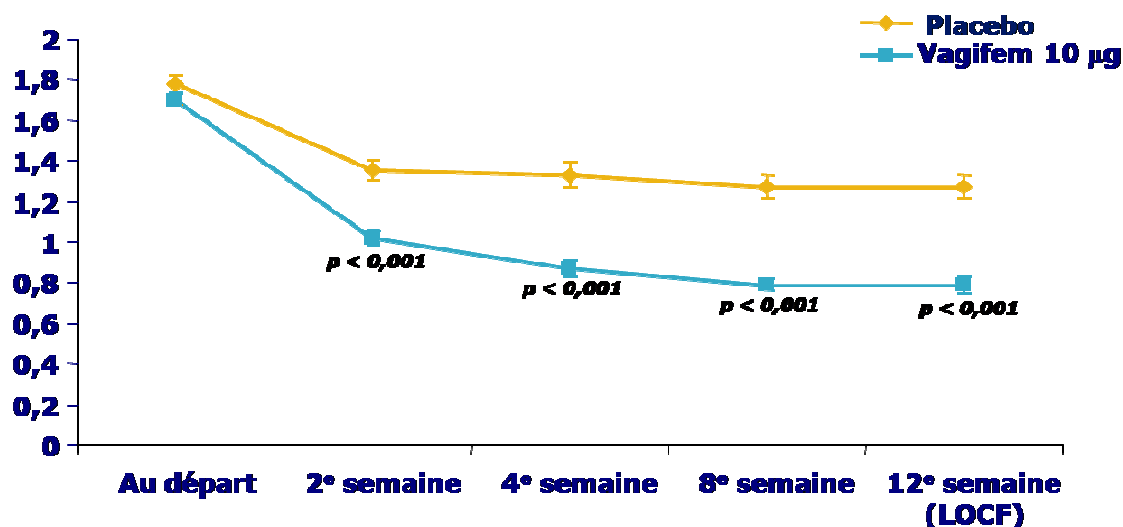
Figure 3 : Effet de Vagifem<sup>®</sup> 10 sur les symptômes « les plus gênants »



Les valeurs-*p* décrivent la comparaison du changement par rapport au départ, entre les groupes de traitement.

Après 2 semaines de traitement par Vagifem<sup>®</sup> 10, on observait une amélioration statistiquement significative du score de santé vaginale moyen, et cette amélioration a persisté jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine. La santé vaginale était évaluée selon un système de classification en quatre points (aucune atrophie = 0, atrophie légère = 1, atrophie modérée = 2 et atrophie sévère = 3) qui prenait en compte cinq facteurs de santé vaginale : sécrétions vaginales, intégrité épithéliale, épaisseur de la surface épithéliale, couleur et pH du vagin (voir Figure 4).

Figure 4 : Évaluation de la santé vaginale avec Vagifem<sup>®</sup> 10 et le placebo



Les valeurs- $p$  décrivent la comparaison du changement par rapport au départ, entre les groupes de traitement.

### Biopsie de l'endomètre

L'endomètre a été évalué lors de la visite de sélection et de la visite finale par une biopsie de l'endomètre. Sur les 172 sujets sous Vagifem<sup>®</sup> 10 chez qui une biopsie a été effectuée au terme de l'étude, 92 sujets avaient un tissu endométrial atrophique ou inactif et 73 sujets n'avaient pas ou pas assez de tissu pour le diagnostic. On a enregistré un cas d'adénocarcinome de stade II. L'état initial de cette patiente était inconnu en raison de l'absence de résultat pour la biopsie initiale. On a enregistré un cas d'hyperplasie complexe sans atypie; ce sujet avait reçu le médicament à l'étude pendant seulement neuf jours avant la survenue de ce résultat. Trois sujets présentaient des polypes (deux polypes atrophiques et un polype de type adénomyomateux) et deux autres présentaient une adénomyose et une prolifération épithéliale atypique.

## 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<sup>®</sup> 10 se situent dans l'intervalle observé chez la femme ménopausée non traitée. Le dosage de 10 µg d'estradiol de Vagifem<sup>®</sup> 10 (comprimé vaginal 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>, de E<sub>1</sub>S, de FSH, de LH ou de SHBG 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> 10 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. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-1712
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. The Women's Health Initiative Randomized Trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24): 3243 - 3253.
4. Kendall A, Dowset M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology* 2006; 17:585-7
5. 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.
6. Stefanick ML, Anderson GL, Magolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 295 (14):1647-1657.
7. 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.
8. 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.
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. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency - a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992;15(2) 121-127.
  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. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of Low-Dose Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis A Randomized controlled Trial. *Obstetric and Gynecology* 2008;111: 67-76
  13. Belisle S, Blake J, Basson E, Desubders S, Graves G, et al. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update *J Soc Obstet Gynecol Can* 2006; 28 (2 Suppl 1): S7-92
  14. 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.
  15. Nilsson K, Heimer G. Low-dose 17 beta-oestradiol during maintenance therapy - a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1995;21(1):33 - 8.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.

20. Canadian Consensus Conference. The Canadian Consensus on Menopause 2006 Update  
J Obstet Gynecol Can 2006; 28 (Feb): S33-S42.
21. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Maturitas 1995; 22:S1-S5.
22. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Physician 2000; 61(10):3090-3096.
23. Bonita R. Women, ageing and health. World Health Organization 1998;1
24. Brizzolara S, Killeen J, Severino R. Vaginal pH and parabasal cells in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1999; 94(5 Pt 1):700-703.
25. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998; 92(4 Pt 2):722-727.
26. Cedars M, Evans M. Menopause. In: Scott J, Gibbs R, Karlan B, Haney A, editors. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 721
27. Deady J. Clinical monograph: hormone replacement therapy. J Manag Care Pharm 2004; 10(1):33-47.
28. DeCherney AH, Nathan L. Chapter 57, Menopause & Postmenopause. In Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, Ninth Edition. 2003. McGraw-Hill Professional, pp. 1018-1041.
29. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004; 291(1):47-53.
30. Kauppinen R, Porphyrin. Lancet 2005; 365: 241-252.
31. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S et al. Circulating levels of sexsteroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Int J Cancer 2004;108(3):425-432.
32. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology,pH and bacterial flora in elderly women. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72(4):286-291.

33. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21(1):51-56.
34. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4):556-562.
35. Robinson D, Cardozo L. 'Urogenital atrophy' in *The Management of the Menopause*, 2003. J Studd, ed. Parthenon Publishing Inc, New York, USA, p 27-40
36. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248(4):445-448.
37. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(6):981-996.
38. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic BD, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(2):187-197.
39. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30(1):27-30.
40. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1):355-369.
41. Wines N, Willsteed E. Menopause and the skin. *Australas. J Dermatol.* 2001;42:149-8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

### ***P*Vagifem® 10 Comprimés vaginaux de 10 µg d'estradiol fournis dans un applicateur**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de Vagifem® 10 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® 10. 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® 10 (comprimés vaginaux d'estradiol) est indiqué pour le traitement des symptômes d'atrophie vaginale attribuables à une carence en œstrogènes.

Vagifem® 10 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'un traitement hormonal et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

##### **Effets de ce médicament**

Vagifem® 10 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® 10 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;
- Saignement vaginal inhabituel ou inattendu;
- Grossesse connue ou soupçonnée;
- Allaitement;

- Troubles présents ou passés associés à des caillots sanguins, dans les jambes ou les poumons par exemple, ou thrombophlébite;
- Porphyrie (maladie des pigments du sang);
- Dysfonction ou maladie hépatique, tant que le bilan hépatique ne s'est pas normalisé;
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou maladie coronarienne);
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une maladie vasculaire ophtalmique
- Allergie à l'estradiol ou à n'importe quel autre ingrédient de Vagifem<sup>®</sup> 10.

### **Ingrédient médicinal**

Estradiol semihydraté

### **Ingrédients non médicinaux importants**

Lactose monohydraté, fécule de maïs, hypromellose, stéarate de magnésium et polyéthylène glycol 6000

### **Formes posologiques**

Vagifem<sup>®</sup> 10 est disponible sous forme de comprimés vaginaux, fournis dans des boîtes de 18 ou 24 comprimés vaginaux. Chaque comprimé se trouve dans un applicateur préchargé et contient 10 µg d'estradiol.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

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

L'essai WHI a révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et prenant des *œstrogènes seuls* par voie orale.

Par conséquent, il est fortement recommandé de tenir compte de ce qui suit :

- Le traitement par *œstrogènes seuls* augmente le risque d'un accident vasculaire cérébral ou de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les *œstrogènes*, avec ou sans progestatif, ne doivent pas être utilisés afin de prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les *œstrogènes*, avec ou sans progestatif, doivent être utilisés à **la dose efficace la plus faible**, durant **la période la plus courte** possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

**Vagifem<sup>®</sup> 10 est un traitement vaginal administré localement contenant 10 µg d'estradiol; les maladies mentionnées dans cet encadré sont donc moins susceptibles de se produire avec Vagifem<sup>®</sup> 10 qu'avec les œstrogènes utilisés pour un traitement systémique. Toutefois, comme Vagifem<sup>®</sup> 10 est un traitement hormonal, ces risques doivent être pris en considération.**

### ***Carcinogenèse et mutagenèse***

#### ***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 un traitement hormonal.

Les femmes devraient passer une mammographie avant de commencer leur traitement hormonal 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***

Chez les femmes ménopausées ayant encore leur utérus, un traitement systémique par *œstrogènes seuls* augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement du revêtement de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer du revêtement de l'utérus).

Il n'a pas été démontré que Vagifem<sup>®</sup> 10 augmente le risque d'épaississement du revêtement de l'utérus et de cancer de l'utérus.

Il est important de signaler immédiatement à votre médecin tout saignement vaginal inhabituel pendant que vous utilisez Vagifem<sup>®</sup> 10. Un saignement vaginal après la ménopause peut être un signe avant-coureur de cancer de l'utérus. Votre médecin doit vérifier tout saignement vaginal inhabituel afin d'en trouver la cause.

#### ***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<sup>®</sup> 10 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 cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents d'hypercholestérolémie ou de taux élevés d'autres graisses (telles que les triglycérides) dans le sang;
- 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.

## 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<sup>®</sup> 10. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous montrer comment utiliser l'applicateur Vagifem<sup>®</sup> 10.

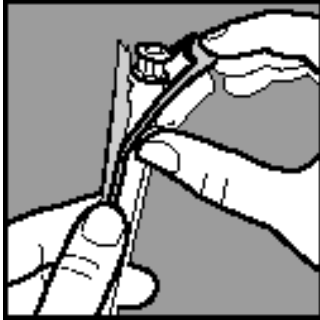
Vous pouvez commencer à utiliser Vagifem<sup>®</sup> 10 n'importe quel jour de la semaine et à n'importe quel moment de la journée. Une fois le traitement amorcé, il est recommandé de toujours utiliser Vagifem<sup>®</sup> 10 à la même heure.

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 est préchargé dans l'applicateur.



1. Lavez-vous les mains.



2. Poussez l'applicateur Vagifem<sup>®</sup> 10 à travers le papier d'aluminium portant les mots Vagifem<sup>®</sup> 10 et Novo Nordisk (et non à travers la coque de plastique).



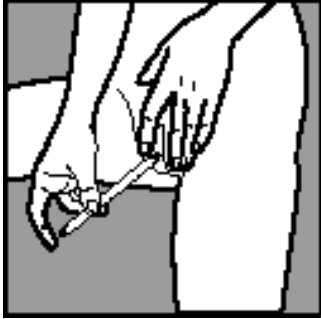
3. Choisissez la position qui vous convient le mieux. Vous pouvez :

- 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.

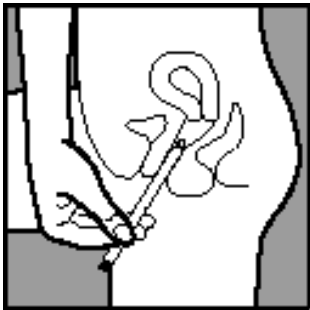
On insère Vagifem<sup>®</sup> 10 de la même façon qu'un tampon.



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<sup>®</sup> 10 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> 10 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> 10 :

- Infection génitale à levures ou inflammation vaginale;
- Maux de tête;
- Nausée;
- Douleur, distension ou malaise à l'abdomen (ventre);
- Saignement, écoulement ou malaise vaginal;
- Œdème ou enflure des seins, douleur ou sensibilité aux seins;
- Œdème périphérique (enflure des bras et des jambes);
- Douleurs au dos.

Même si Vagifem<sup>®</sup> 10 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		✓	
Fréquent	Saignements vaginaux inattendus		✓	
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			✓
Peu fréquent	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
Peu fréquent	Hypersensibilité			✓

Cette liste d'effets secondaires de Vagifem® 10 n'est pas complète. Pour en savoir plus, communiquez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Tenir hors de la portée des enfants. Maintenir Vagifem<sup>®</sup> 10 à la température de la pièce, entre 15 et 25 °C (59 et 77 °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> 10 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 SOUÇONNÉS**

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](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des 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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.*

## 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 : Septembre 2010.