

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol..... 4,00 mg

Pour un dispositif transdermique de 18 cm².

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Appliquer le dispositif transdermique 2 fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif transdermique tous les 3 ou 4 jours.

Trois dosages de DERMESTRIL sont disponibles : DERMESTRIL 25, 50 et 100 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est de un dispositif de DERMESTRIL 25 microgrammes/24 heures deux fois par semaine.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels :

- si la dose choisie n'a pas corrigé les signes et symptômes de déficit estrogénique, un dosage plus fort doit être administré.
- l'apparition d'une sensation de tension des seins, de métrorragies, de rétention d'eau ou ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée.

DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- Cyclique (discontinu), pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- Si DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.
- Si DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif pendant au moins 12 jours par mois (continu séquentiel).

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Mode d'administration

Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif transdermique doit immédiatement être appliqué sur une peau propre, sèche, saine (non irritée, ni lésée), et dépourvue de crème, lait ou produit huileux. Choisir un emplacement sur l'abdomen, les fesses ou dans la région lombaire à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.

L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement au soleil.

Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur les seins. Il ne doit pas non plus être appliqué 2 fois de suite au même endroit.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

Dans le cas d'un décollement du dispositif transdermique (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utilisez un dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial.

En cas d'oubli de remplacement de DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué dès que possible. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. L'oubli de l'application d'un patch peut favoriser la récurrence des symptômes et la survenue de saignements et de spotting.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (voir rubrique 4.4) ;
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice / risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des

précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que DERMESTRIL 50 microgrammes/24h n'est pas un contraceptif et ne restaure pas la fertilité.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée et le rapport bénéfice/risque du THS réévalué individuellement. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple: 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Allergie de contact

Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des

composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8).

Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estro-progestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré maligne des foyers résiduels d'endométriase. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriase chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriase.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement estro-progestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estro-progestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par estrogènes seuls

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse / postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens).

Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estro-progestatifs ou par des estrogènes seuls.

Traitement par une association estro-progestative

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montré chez les femmes traitées par une association d'estro-progestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Cancer des ovaires

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (voir rubrique 4.5).

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.

- Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
- D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha -1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

Augmentation des taux d'ALAT

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

La prise d'œstrogènes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïde-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'œstradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprèvir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DERMESTRIL n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique, impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'œstrogènes.

Allaitement

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DERMESTRIL n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Plus de 700 patientes ont été traitées par DERMESTRIL pendant les essais cliniques.

Au cours des essais cliniques, environ 10 à 17 % des patientes traitées par DERMESTRIL ont présenté des effets indésirables systémiques légers et transitoires. Une tension mammaire a été rapportée chez 20 à 35 % des patientes. Des réactions locales au site d'application, consistant pour la plupart en un érythème léger avec ou sans prurit, sont survenues chez 10 à 25 % des patientes.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif (THS), classés selon la classification système-organe MedDRA, (voir également rubrique 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

	Effets indésirables fréquents (> 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (> 1/1000, < 1/100)	Effets indésirables rares (> 1/10 000, < 1/1000)	Effets indésirables très rares (< 1/10000)	Effets indésirables de fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite Candidose vaginale				
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité			
Affections du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids ou perte de poids			Diminution de la tolérance aux glucides	
Affections psychiatriques	Nervosité, insomnies	Humeur dépressive	Anxiété Baisse de la libido ou augmentation de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Migraine	Chorée	Epilepsie
Affections oculaires		Troubles visuels	Paresthésie Intolérance aux lentilles de contact		
Affections cardiaques		Palpitations			Angor et infarctus myocarde
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Nausée, diarrhée	Dyspepsie	Ballonnement Vomissement		Pancréatite (chez les femmes ayant des antécédents d'hypertriglycé
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	Affections de la vésicule biliaire, Calculs biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit Sècheresse cutanée	Erythème nodulaires Décoloration cutanée Urticaire	Hirsutisme Alopécie Acné	Nécrose cutanée	Angioedème
Affections des muscles squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs dorsales		Crampes musculaires Myasthénie		

	Effets indésirables fréquents (> 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (> 1/1000, < 1/100)	Effets indésirables rares (> 1/10 000, < 1/1000)	Effets indésirables très rares (< 1/10000)	Effets indésirables de fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux / utérins incluant les légers saignements (spotting) Troubles menstruels /métrorragies Spasmes utérins Hyperplasie de l'endomètre	Douleur mammaire Tension mammaire	Dysménorrhée Écoulement vaginal Syndrome de type prémenstruel Hypertrophie mammaire Léiomyomes (aggravation) utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux		Fibrose kystique du sein
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)					Cancer du sein Tumeurs bénignes malignes oestrogène-dépendantes, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire
Affections vasculaires		Augmentation de la pression artérielle	Thrombo-embolie veineuse, thrombose veineuse profonde de la jambe ou pelvienne et embolie pulmonaire.		Accident vasculaire cérébral
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	Réaction au site d'application ⁽¹⁾	?dème	Fatigue		Erythème au site d'application sans prurit
Investigations		Augmentation du taux des transaminases,			

(1) Les réactions cutanées au site d'application sont moins fréquentes si le dispositif transdermique est appliqué au niveau de la partie supérieure externe des fesses en changeant chaque fois de site d'application.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction et son synonyme et les états apparentés.

Risque du cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez des femmes ayant pris une association estro-progestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estro-progestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association estroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (EU), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association estroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etude WHI aux Etats-Unis : risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS Sur 5 ans ²	Risque relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 ? 0) ²
Association estro-progestative CEE+ MPA §			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

²L'étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein

§ Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation de risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4)

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base de d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogènes et variait de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation de risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un TSH combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 ? 1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Etudes WHI : risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale³			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 ? 10)
Association estro-progestative orale			

Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES, code ATC : G03CA03.

(Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Le principe actif, 17- β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Le dispositif transdermique libère de l'estradiol, sous forme inchangée et en quantité physiologique dans la circulation sanguine.

Le dispositif transdermique élève la concentration d'estradiol à un niveau similaire à celui obtenu dans les phases folliculaires précoce et moyenne.

Information sur les études cliniques :

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La quantité moyenne d'estradiol absorbée par 24 heures est de 25 microgrammes pour DERMESTRIL 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes pour DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures et 100 microgrammes pour DERMESTRIL 100 microgrammes /24 heures.

Des concentrations sériques physiologiques d'estradiol proportionnelles à la quantité administrée sont atteintes dès la 8^{ème} heure après l'application.

24 heures environ après l'application, les concentrations sériques d'estradiol atteignent des pics moyens respectivement de 37, 61 et 117 pg/ml. Les taux sériques moyens d'estradiol restent ensuite pratiquement constants pendant toute la durée de l'application (3 - 4 jours) et sont respectivement de 23, 40 et 79 pg/ml après l'application de DERMESTRIL 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures et 100 microgrammes/24 heures.

Toutefois, il convient de noter que des variations inter-individuelles importantes des taux sériques d'estradiol peuvent être observées comme lors de toute administration transcutanée (voir rubrique 4.4).

Le taux sérique d'estradiol revient à la valeur de base dans les 12 heures suivant le retrait du dispositif.

L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les métabolites les plus importants sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués (glucuronates, sulfates) ; ils sont beaucoup moins actifs que l'estradiol.

La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates.

La demi-vie d'élimination de l'estradiol dans le plasma est d'environ 1 heure. La clairance plasmatique varie de 650 à 900 l/j/m². Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entéro-hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. Il n'y a pas de donnée préclinique pertinente pour le prescripteur autre que celles mentionnées dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Copolymère d'acrylates (DUROTAK 387-2353), copolymère d'acrylates et vinylacétate (DUROTAK 387-2287).

Feuillet de support : Polyéthylène téréphtalate (HOSTAPHAN RN 15).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif transdermique en sachet (Aluminium/SURLYN) ; boîte de 8.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Voir rubrique 4.2

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EXELTIS HEALTHCARE S.L.
AVENIDA MIRALCAMPO 7
POLIGONO IND. MIRALCAMPO
19200 AZUQUECA DE HENARES, GUADALAJARA
MADRID
ESPAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 340 904 3 1 : dispositif transdermique en sachet (Aluminium/SURLYN); boîte de 8.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

