HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 356 651 2 6)

ESTRAPATCH 60 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 356 650 6 5)

ESTRAPATCH 80 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif CIP : 34009 359 546 5 7

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	estradiol
Code ATC (2013)	G03CA03 (estrogène)
Motif de l'examen	**Réévaluation du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale** **Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP** **Renouvellement d'inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).** **L'expérience du traitement chez la femme âgée de plus de 65 ans est limitée. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ESTRAPATCH 40 µg/24h: 04 Avril 2001 (procédure nationale) 60 µg/24h: 12 Avril 2001 (procédure nationale) 80 µg/24h: 22 Juillet 2002 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II

02 MODIFICATIONS DE RCP (CF ANNEXE)

Le laboratoire a déposé une modification de RCP des spécialités ESTRAPATCH.
Les modifications ont concerné les paragraphes :

- Indications thérapeutiques
- Posologie et mode d'administration
- Contre-indications
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- Effets indésirables

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Selon le rapport d'évaluation joint à cet avis et prenant acte des modifications du RCP des spécialités ESTRAPATCH, la Commission a estimé que :

SERVICE MEDICAL RENDU

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

◗ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.

◗ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

◗ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité (autres traitements hormonaux de la ménopause).

◗ Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entrainer une altération de la qualité de vie.

◗ Intérêt de santé publique

Au moment de la ménopause, dans la population générale, la proportion de femmes se plaignant de troubles du climatère serait de plus de 50 %[1]. Les bouffées de chaleur en constituent le symptôme le plus fréquent ; 1 femme sur 3 environ présente des sudations nocturnes. Cependant d'autres symptômes peuvent aussi être présents : sécheresse génitale ou, symptômes urinaires. La fréquence et la sévérité de ces symptômes diminuent avec le temps mais sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes.

En conséquence, eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées les THM ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ESTRAPATCH 40 µg/24h, 60 µg/24h et 80 µg/24h dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

[1] ANAES/AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation, 11 Mai 2004

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps (cf annexe), notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie…) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations de la Commission.

◗ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

RCP Gamme ESTRAPATCH®, dispositif transdermique 8 Février 2006	RCP Gamme ESTRAPATCH®, dispositif transdermique 15 Janvier 2013
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT **ESTRAPATCH 40 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique** **ESTRAPATCH 60 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique** **ESTRAPATCH 80 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique**	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT **ESTRAPATCH 40 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique** **ESTRAPATCH 60 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique** **ESTRAPATCH 80 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique**
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Estradiol : .....1,25 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 1,29 mg pour un dispositif transdermique de 14,3 cm^2 Estradiol : .....1,90 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 1,96 mg pour un dispositif transdermique de 21,4 cm^2 Estradiol : .....2,50 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 2,58 mg pour un dispositif transdermique de 28,5 cm^2 Pour les excipients, voir 6.1.	**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Estradiol : ..... 1,25 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 1,29 mg pour un dispositif transdermique de 14,3 cm^2 Estradiol : .....1,90 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 1,96 mg pour un dispositif transdermique de 21,4 cm^2 Estradiol : .....2,50 mg Sous forme d'estradiol hémihydraté : 2,58 mg pour un dispositif transdermique de 28,5 cm^2 Pour les excipients, voir 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Dispositif transdermique.	**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Dispositif transdermique.
4. DONNEES CLINIQUES **4.1 - Indications thérapeutiques** Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience du traitement chez la femme âgée de plus de 65 ans est limitée. **4.2 Posologie et mode d'administration** Appliquer ESTRAPATCH une fois par semaine, c'est à dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours. ESTRAPATCH existe sous 3 dosages : 40 microgrammes/24 heures, 60 microgrammes/24 heures et 80 microgrammes/24 heures.	**4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 - Indications thérapeutiques** Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles). L'expérience du traitement chez la femme âgée de plus de 65 ans est limitée. **4.2 Posologie et mode d'administration** Appliquer ESTRAPATCH une fois par semaine, c'est à dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours. ESTRAPATCH existe sous 3 dosages : 40 microgrammes/24 heures, 60 microgrammes/24 heures et 80 microgrammes/24 heures.

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).	*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 d'ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures.	Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est de un dispositif d'ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures par semaine.
En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : • La survenue de symptômes de surdosage tels que tension mammaire, irritabilité, gonflement abdomino-pelvien, indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée. • Si les symptômes de déficit estrogénique ne sont pas corrigés, la dose peut être augmentée.	En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels : • 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, • si les symptômes de déficit estrogénique ne sont pas corrigés, la dose peut être augmentée.
ESTRAPATCH, dispositif transdermique, peut être utilisé selon les schémas thérapeutiques suivants : • Cyclique (discontinu), pendant 21 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 7 jours. • Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre d'un traitement cyclique.	ESTRAPATCH, dispositif transdermique, peut être utilisé selon les schémas thérapeutiques suivants : • cyclique (discontinu), pendant 21 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 7 jours, • continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre d'un traitement cyclique.
	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 ESTRAPATCH.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être associé 12 à 14 jours par cycle pou prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Ce traitement doit se faire selon le schéma suivant : • Si le traitement estrogénique est administré de façon cyclique, le progestatif sera administré durant au moins les 12 à 14 derniers jours du traitement par l'estrogène. • Si le traitement estrogénique est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif 12 à 14 jours chaque mois. Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif. Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'utiliser un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.	Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être associé 12 à 14 jours par cycle pour prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Ce traitement doit se faire selon le schéma suivant : • Si le traitement estrogénique est administré de façon cyclique, le progestatif sera administré durant au moins les 12 à 14 derniers jours du traitement par l'estrogène, • Si le traitement estrogénique est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif 12 à 14 jours chaque mois. Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif. Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'utiliser un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.
Oubli d'un dispositif : en cas d'oubli d'une application d'un dispositif, celui-ci doit être appliqué dès que possible. Le dispositif suivant doit être appliqué selon le schéma thérapeutique initialement	

prévu. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de spottings. **Mode d'administration** : Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras. ESTRAPATCH 40 microgrammes/24heures, dispositif transdermique / ESTRAPATCH 60 microgrammes/24heures, dispositif transdermique / ESTRAPATCH 80 microgrammes/24heures, dispositif transdermique **ne doit pas être appliqué sur les seins**. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 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 l'éventualité rare d'un décollement du dispositif (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), utiliser un dispositif neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif conformément au schéma thérapeutique initial.	*(paragraphe déplacé plus loin)* **Mode d'administration** Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras. ESTRAPATCH 40 microgrammes/24heures, dispositif transdermique / ESTRAPATCH 60 microgrammes/24heures, dispositif transdermique / ESTRAPATCH 80 microgrammes/24heures, dispositif transdermique **ne doit pas être appliqué sur les seins**. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit. L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement aux rayons du soleil. 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 (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 d'ESTRAPATCH, 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 spottings.
4.3 Contre-indications - cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein, - tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre), - hémorragie génitale non diagnostiquée, - hyperplasie endométriale non traitée, - antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) - accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution - affection hépatique aiguë ou chronique ou antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques, - hypersensibilité connue à l'estradiol hémihydraté ou à l'un des excipients, - *Porphyrie*.	**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. • Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.	**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 débuter 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 précautions 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 une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.	**Examen clinique et surveillance** Avant de débuter 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 précautions 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 qu' ESTRAPATCH 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. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par ESTRAPATCH, dispositif transdermique, en particulier : • Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose, • Antécédent ou 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), • Epilepsie,	**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 ESTRAPATCH, dispositif transdermique, 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),

• Asthme, • Otospongiose.	• epilepsie, • 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.	**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 Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.	**Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre** 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.
La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 50 µg d'estradiol par voie transcutanée, associées à un progestatif, n'a pas été étudiée.	(pour les dosages 60 et 80 µg/24h uniquement :) La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 50 microgrammes d'estradiol par voie transcutanée, associées à un progestatif, n'a pas été étudiée.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début de 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 des estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.	Des métrorragies et des «spottings» 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 prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique 4.8). Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans). Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E_2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein. Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo. Le 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 relatif accru d'accidents thrombo- embolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pou 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.	**Cancer du sein** L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS. Traitement par une association estro-progestative Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (voir rubrique 4.8). Traitement par des 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 surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estro-progestative (voir rubrique 4.8). L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans). 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

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.	d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (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-embolique veineux.
Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré.	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 déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.	Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. 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.	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 bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.	**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'estroprogestatifs 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 importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.	**Accidents vasculaires cérébraux** Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée 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 Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.	**Cancer des ovaires** Le cancer des ovaires est plus rare que le cancer du sein. L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un THS par estrogènes seuls a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer des ovaires (voir rubrique 4.8). Des études y compris l'étude WHI ont montré que l'utilisation à long terme de THS combiné peut conduire à un risque similaire, voire légèrement plus faible (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 patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs d'ESTRAPATCH, dispositif transdermique. Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement 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. Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TGB (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	**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 étroitement 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. • 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 TGB (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

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 binging 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).* *Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.*	(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 binging 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).* • Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-oedème, notamment chez les femmes présentant un angio-oedème héréditaire. • 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.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Le métabolisme des estrogènes 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) 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 de métabolisme des estrogènes. 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 estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.	**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** **<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>** 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 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 estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins. Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt. La prise d'estrogènes 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 corticosteroid-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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

ESTRAPATCH n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ESTRAPATCH, 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 foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

Allaitement

ESTRAPATCH 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

ESTRAPATCH n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques menées avec ESTRAPATCH ont été des réactions au site d'application avec une incidence de 25 %, considérées pour la plupart comme modérées.

Les autres évènements indésirables rapportés au cours du traitement par ESTRAPATCH, dispositif transdermique, ou tout autre traitement à base d'estradiol (forme orale ou non orale) sont les suivants :

	Effets indésirables fréquents >1/100 ; <1/10	**Effets indésirables peu fréquents >1/1000 ; <1/100**
Affections des organes de la reproduction et du sein	Fibrose kystique du sein, dysménorrhées, ménorragies, spottings, troubles menstruels, leucorrhées, tension mammaire.	Tumeur bénigne du sein, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire.
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, gonflement abdominal.	Vomissements, constipation, diarrhée.
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine, vertiges.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires, douleurs dans les membres.	Arthralgie.
Affections psychiatriques	Nervosité, syndromes dépressifs	
Affections		Thrombose veineuse superficielle

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

ESTRAPATCH n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ESTRAPATCH, 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 foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

Allaitement

ESTRAPATCH 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

ESTRAPATCH n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques menées avec ESTRAPATCH ont été des réactions au site d'application avec une incidence de 25 %, considérées pour la plupart comme modérées.

Les autres évènements indésirables rapportés au cours du traitement par ESTRAPATCH, ou tout autre traitement à base d'estradiol (forme orale ou non orale) sont les suivants :

Système Organe Classe (MedDRA	**Très fréquents (> 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Rares (≥ 1/10000, < 1/1000)**	**Très rares (< 1/10000)**	**Fréquence indéterminée**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Cancer du sein
Infections et infestations		Vaginite, Candidose vaginale,				
Affections du système				Hypersensibilité	Urticaire, Réaction	

vasculaires		ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle, angor.
Troubles généraux		Œdème périphérique, prise de poids, asthénie, augmentation de l'appétit.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, rash cutané, prurit, alopécie, séborrhée.
Affections hépato-biliaires		Lithiase de la voie biliaire, anomalie des tests de la fonction hépatique.

immunitaire					anaphy-lactique	
Trouble du métabo-lisme et de la nutrition					Diminu-tion de la tolérance aux glucides	
Affections psychia-triques		Dépres-sion, troubles de l'humeur, nervosité, insomnie		Troubles de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées		Migraine, vertiges	Pares-thésies	Chorée	
Affections oculaires					Intoléran-ce aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Augmen-tation de la pression artérielle	Thrombo-embolie veineuse		
Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdo-minales, ballonne-ment	Vomisse-ments			
Affections hépato-biliaires				Affections de la vésicule biliaire, calculs biliaires		
Affections de la peau et des tissus sous-	érythème, déman-geaisons	Acné, prurit, sèche-resse de la peau	Décolo-ration de la peau	Alopécie	Nécrose cutanée, hirsutisme	

cutanés						
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		Myas-thénie		Douleurs aux extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension et douleur mammaires, dysménorrhée, troubles menstruels	Augmentation du volume des seins, ménorragies, leucorrhées, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, hyperplasie de l'endomètre		Léiomyomes utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux		Fibrose kystique du sein
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'application (1)	Douleurs, asthénie, oedèmes périphériques, variations de poids				
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.

Risque de Cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

Cancer du sein :

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les *estrogènes seuls*, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21 – 1,40).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- Sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- Sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
  - Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
    - Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
    - Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
  - Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
    - Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
    - Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1 000 femmes du groupe placebo :
  - Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :
  - Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4.).

Cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou

- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Etude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement.

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque Relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.
Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.
*Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés

Etude WHI aux Etats-Unis - Risque additionnel de cancer du sein 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 sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Associations estro-progestatives (CEE + MPA)#			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n était

de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

D'***autres effets indésirables*** sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

- Tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes telles que : cancer de l'endomètre ;
- Maladie thrombo-embolique veineuse (c.à.d. : thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubrique 4.3. et 4.4. ;
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- Affections biliaires ;
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;

Probable démence (voir rubrique 4.4.).

pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.
*Etude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre

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 en raison de l'augmentation du 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 d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 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 l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 - 1,2)).

Risque de Cancer de l'ovaire

L'administration prolongée d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices est apparu après 5 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	Risque Relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour

	bras placebo sur 5 ans		**1000 utilisatrices de THS**
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Associations estroprogestatives orales			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'a 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées - Risque additionnel d'AVC* 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 sur 5 ans**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

***** Il n a pas été fait de distinction entre les AVC Ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.

Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage sont généralement : tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, flatulences, anxiété, irritabilité, saignements. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire, ces signes disparaissant au retrait du dispositif ou lorsque la dose est réduite.	Les effets d'un surdosage sont généralement : tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, flatulences, anxiété, irritabilité, saignements. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire, ces signes disparaissant au retrait du dispositif ou lorsque la dose est réduite.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES NATURELS ET HEMISYNTHETIQUE NON ASSOCIES Code ATC : G03CA03 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estrogène naturel par voie transdermique. Le principe actif est le 17-β estradiol synthétique 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. *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** **Absorption** : ESTRAPATCH, dispositif transdermique permet une libération continue d'estradiol avec des concentrations maintenues constantes tout ou long de la période d'application du dispositif. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 12 heures. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 26 ± 13 pg/ml et la concentration maximale est de 38 ± 17 pg/ml. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 60 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 39 ± 16 pg/ml et la concentration maximale est de 58 ± 32 pg/ml. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jour par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 80 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 53,3 ± 21 pg/ml et la concentration maximale est de 84 ± 40 pg/ml. A noter que, comme avec tout dispositif transdermique d'estradiol, des variations inter-	**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES NATURELS ET HEMISYNTHETIQUE NON ASSOCIES Code ATC : G03CA03 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Estrogène naturel par voie transdermique. Le principe actif est le 17-β estradiol synthétique 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. *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** **Absorption** : ESTRAPATCH, dispositif transdermique permet une libération continue d'estradiol avec des concentrations maintenues constantes tout ou long de la période d'application du dispositif. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 12 heures. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 26 ± 13 pg/ml et la concentration maximale est de 38 ± 17 pg/ml. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 60 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 39 ± 16 pg/ml et la concentration maximale est de 58 ± 32 pg/ml. La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jour par les dispositifs transdermiques ESTRAPATCH 80 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 53,3 ± 21 pg/ml et la concentration maximale est de 84 ± 40 pg/ml. A noter que, comme avec tout dispositif transdermique d'estradiol, des variations inter-

individuelles de l'absorption de l'estradiol peuvent être observées. **Distribution** : Dans le sang, l'estradiol circule sous forme liée à l'albumine, à la « steroid hormone binding globulin » (SHBG), à la « cortisol binding globulin » et à l'α-1 glycoprotéine. **Métabolisme** : L'estradiol est métabolisé dans le foie. Les principaux métabolites sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués (glucuro et sulfo-conjugués) qui sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. **Elimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol est d'environ 1 heure et est indépendante de la voie d'administration. Environ 90 % des métabolites sont éliminés dans les urines sous forme de glucuro et de sulfo-conjugués. Environ 10 % des métabolites subissent un cycle entéro-hépatique. **5.3 Données de sécurité précliniques** Les études chez l'animal avec le 17β-estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'existe pas de donnée préclinique complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur autre que les données déjà incluses dans les autres rubriques du RCP. Au cours d'études de tolérance cutanée chez le lapin, espèce particulièrement sensible, quelques réactions d'intolérance cutanée ont été observées au site d'application lors d'applications locales. Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du traitement.	individuelles de l'absorption de l'estradiol peuvent être observées. **Distribution** : Dans le sang, l'estradiol circule sous forme liée à l'albumine, à la « steroid hormone binding globulin » (SHBG), à la « cortisol binding globulin » et à l'α-1 glycoprotéine. **Métabolisme** : L'estradiol est métabolisé dans le foie. Les principaux métabolites sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués (glucuro et sulfo-conjugués) qui sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. **Elimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol est d'environ 1 heure et est indépendante de la voie d'administration. Environ 90 % des métabolites sont éliminés dans les urines sous forme de glucuro et de sulfo-conjugués. Environ 10 % des métabolites subissent un cycle entéro-hépatique. **5.3 Données de sécurité précliniques** Les études chez l'animal avec le 17β-estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'existe pas de donnée préclinique complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur autre que les données déjà incluses dans les autres rubriques du RCP. Au cours d'études de tolérance cutanée chez le lapin, espèce particulièrement sensible, quelques réactions d'intolérance cutanée ont été observées au site d'application lors d'applications locales. Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du traitement.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES **6.1 Liste des excipients** Diethyltoluamide Matrice adhésive : copolymère de butylacrylate et de butylméthacrylate, copolymère d'éthylacrylate et d'acide acrylique Film protecteur (non amovible) : film de polyester Film protecteur *(amovible) :* film de polyester aluminé siliconé **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 3 ans	**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Diethyltoluamide Matrice adhésive : copolymère de butylacrylate et de butylméthacrylate, copolymère d'éthylacrylate et d'acide acrylique Film protecteur (non amovible) : film de polyester Film protecteur *(amovible) :* film de polyester aluminé siliconé **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation A conserver à température ne dépassant pas +25°C. Ne pas conserver hors du sachet protecteur. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Dispositif transdermique en sachet (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 4. **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation, et l'élimination** Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.	**6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à température ne dépassant pas +25°C. Ne pas conserver hors du sachet protecteur. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Dispositif transdermique en sachet (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 4. **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation, et l'élimination** Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE **PIERRE FABRE MEDICAMENT** 45 place Abel Gance 92100 BOULOGNE	**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** **PIERRE FABRE MEDICAMENT** 45 place Abel Gance 92100 BOULOGNE
8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 356 651-2 : dispositif transdermique en sachet (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 4.	**8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** 356 651-2 : dispositif transdermique en sachet (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 4.
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** AMM le 04.04.01 / Renouvelée le 04.04.06
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Février 2006	**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Février 2006
	11. DOSIMETRIE Sans objet
	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.

1