ANSM - Mis à jour le : 13/04/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESTRAPATCH 60 microgrammes/ 24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif contient 1,90 mg d'estradiol (sous forme estradiol hémihydraté) dans un dispositif de 21,4 cm², libérant une quantité nominale de 60 microgrammes d'estradiol par 24 heures.

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 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

Posologie

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).

Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est d'un dispositif d'ESTRAPATCH 40 microgrammes/24 heures par semaine.

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.

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 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.

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 60 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

- Hypersensibilité 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 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 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 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),
- 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 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 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 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

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

Traitement par un oestroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôle 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 oestroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (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 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 (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m^2), grossesse / postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), et 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 du 1er degré 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'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 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

Le cancer des ovaires 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'étude WHI, ont montré que l'utilisation de THS combiné peut être associé 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 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.

- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d’angio-œdème héréditaire ou acquis.

- 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.

Elévation des 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 œstrogènes 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 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/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 des substances inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (ex : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine), et les anti-infectieux (ex : 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.

Chez les patientes recevant des hormones thyroïdiennes, risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'oestrogénothérapie substitutive. Une surveillance clinique et biologique et une adaptation éventuelle des doses de l'hormone thyroïdienne sont recommandées chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

L’utilisation du bocéprévir peut entrainer une diminution de l’efficacité des oestrogènes. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant l’administration du bocéprévir.

L’utilisation du télaprévir peut entrainer une diminution de l’efficacité des oestrogènes. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant l’administration du télaprévir 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 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.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l’infection par le VHC par l’association médicamenteuse 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.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes 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 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/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir(voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, 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 aucun 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)	Fréque indéterm
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Cancer d sein
Infections et infestations		Vaginite, Candidose vaginale				
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	Urticaire, Réaction anaphylactique	
Trouble du métabolisme et de la nutrition					Diminution de la tolérance aux glucides	
Affections psychiatriques		Dépression, troubles de l'humeur, nervosité, insomnie		Troubles de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées		Migraine, vertiges	Paresthésies	Chorée	
Affections oculaires					Intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Augmentation de la pression artérielle	Thrombo-embolie veineuse		
Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement	Vomissements			
Affections hépato-biliaires				Affections de la vésicule biliaire, calculs biliaires		
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Erythème, démangeai-sons	Acné, prurit, sècheresse de la peau	Décoloration de la peau	Alopécie	Nécrose cutanée, hirsutisme	Angioed
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		Myasthénie		Douleurs extrémité
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 endo-cervicaux		Fibrose kystique sein

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)	Fréque indéterm
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.

- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.

- Le niveau de risque est dépendant 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 oestrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association oestroprogestative			
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 d'un pays à l'autre de l'Union Européenne (UE), 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 oestrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association oestro-progestative			
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.

Études américaines WHI – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

*Étude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

**Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

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 « Million Women Study », 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 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 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'1 cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 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 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'à 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

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.

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.

Mécanisme d’action

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.

Efficacité et sécurité clinique

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 60 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 39 ± 16 pg/ml et la concentration maximale est de 58 ± 32 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.

Biotransformation

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 préclinique

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

6.4. 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. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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
LES CAUQUILLOUS
81500 LAVAUR

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

- 34009 356 650-6 5 : dispositif transdermique en sachet (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 4.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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