ANSM - Mis à jour le : 06/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESTREVA 0,1 %, gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol hémihydraté..... 1,0325 mg

Quantité correspondante en estradiol anhydre..... 1,0000 mg

Pour 1 g de gel.

Chaque dose délivre 0,5 g de gel, soit 0,5 mg d'estradiol (sous forme de 0,516 mg d'estradiol hémihydraté).

Excipients à effet notoire :

Propylène glycol (30,0 mg pour 0,5 g de gel).

Ethanol (225,0 mg pour 0,5 g de gel).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel translucide et sans odeur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

ESTREVA 0,1 %, gel, est présenté en flacon-tube avec pompe doseuse.

Il peut être nécessaire d'amorcer la pompe lors de la première utilisation d'un nouveau flacon. La première dose pouvant ne pas être exacte, il est conseillé de l'éliminer.

Chaque pression délivre 0,5 g de gel, soit 0,5 mg d'estradiol.

Posologie

La posologie moyenne est de 1,5 g de gel par jour, soit 3 doses consécutives, pendant 24 à 28 jours.

La posologie de départ est de 0,5 g de gel par jour, pendant 24 à 28 jours.

Cette posologie de départ peut être adaptée aux besoins de chaque patiente.

La posologie individuelle peut être comprise entre 0,5 et 3 g de gel par jour.

Pour débuter ou poursuivre un traitement des symptômes post-ménopausiques, il convient d'utiliser la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes ayant un utérus intact, la prise concomitante d'un progestatif pendant au moins 12 à 14 jours par cycle est essentielle pour prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » - Hyperplasie de l'endomètre.

Chez les femmes hystérectomisées, sauf en cas de précédent diagnostic d'endométriose, l'adjonction d'un progestatif n'est pas recommandée.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

1) Cyclique : traitement pendant 24 à 28 jours, suivi d'une période d'arrêt du traitement de 2 à 7 jours. Le progestatif doit être administré au minimum pendant les 12 derniers jours du traitement par estradiol chez les femmes non hystérectomisées. Des hémorragies de privation peuvent apparaître pendant cette période.
2) Continu : sans période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours par mois. Des hémorragies de privation peuvent apparaître à l'arrêt du progestatif.

   Un traitement continu, non cyclique, peut être recommandé en cas de réapparition de symptômes marqués de déficit en estrogènes au cours de la période sans traitement.

Mode d'administration

La surface d'application doit être l'équivalent de deux fois la taille d'une main. Le gel sera appliqué par la patiente sur une peau propre, sèche et intacte, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur le ventre, les cuisses, les bras ou les épaules. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins ni sur les muqueuses. Le contact avec les yeux doit être évité. Le massage est inutile, mais il est recommandé d'attendre 2 minutes avant d'enfiler un vêtement.

Le gel ne tache pas. Se laver les mains après l'application.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

Les patients doivent être informés que les enfants ne doivent pas être au contact avec la zone du corps sur laquelle le gel d'estradiol a été appliqué (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu, passé ou suspecté.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (cancer endométrial, etc.).
- 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 (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4.)

- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angor, infarctus du myocarde, etc.).

- Maladie hépatique aiguë, ou antécédents de maladie hépatique, tant que les fonctions hépatiques ne se sont pas revenues à la normale.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Porphyrie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans le traitement des symptômes postménopausiques, le THS (traitement hormonal substitutif) ne doit être initié qu'en présence de symptômes affectant défavorablement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit être effectuée au moins une fois par an, et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu dépasse le risque.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque dans cette population peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen médical et surveillance

Avant d'initier ou de réintroduire un THS, les antécédents médicaux personnels et familiaux complets doivent être examinés. L'examen physique (pelvien et mammaire) doit être guidé par ces informations, ainsi que par les contre-indications et les précautions d'emploi du produit. Pendant le traitement, il est recommandé de réaliser des contrôles périodiques, de fréquence et de nature déterminées au cas par cas.

Les femmes doivent être informées des types de modifications mammaires devant être signalés à leur médecin ou infirmier/ère (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, incluant les outils d'imagerie appropriés tels que la mammographie, doivent être conduits conformément aux pratiques en vigueur pour le dépistage, adaptées aux besoins cliniques de chaque patiente.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par ESTREVA 0,1 %, gel, en particulier :

- le léiomyome (fibromes utérins) ou l'endométriose ;

- les facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-après) ;

- les facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, notamment en cas de cancer du sein chez des apparentées du 1er degré ;
- l'hypertension ;
- les atteintes hépatiques (p. ex., adénome hépatique) ;
- le diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- la cholélithiase ;
- la migraine ou céphalée (sévère) ;
- le lupus érythémateux disséminé ;
- un antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-après) ;
- l'épilepsie ;
- l'asthme ;
- l'otospongiose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de découverte d'une contre-indication ou dans les situations suivantes :

- Jaunisse ou dégradation de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Nouvelle survenue de céphalée migraineuse.
- Grossesse.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

- Pour des doses orales d'estradiol > 2 mg, d'œstrogènes conjugués équins > 0,625 mg et patches > 50 µg/jour, la sécurité conférée à l'endomètre par l'adjonction d'un progestatif n'a pas été démontrée.

- Des métrorragies et de légers saignements vaginaux (spottings) peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si ces événements débutent un certain temps après l'initiation du traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, leurs causes doivent être recherchées, avec notamment une biopsie endométriale pour éliminer une lésion maligne endométriale.

- Sans opposition, la stimulation estrogénique peut conduire à une transformation prémaligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriose. Pour cette raison, l'association d'un progestatif au traitement estrogénique substitutif doit être envisagée chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, en cas d'endométriose résiduelle.

Cancer du sein

Les données disponibles montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement estroprogestatif combiné

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

Traitement estrogénique seul

L'essai WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des oestrogènes 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 femmes utilisatrices d'associations estroprogestatives (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.

Le THS, en particulier l'association estroprogestative, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut altérer la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer ovarien

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

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

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

Thromboembolie veineuse

- Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue de cet événement est plus probable au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

- Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.

- Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

- Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.

- Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il doit être demandé à la patiente de contacter son médecin immédiatement en cas d'apparition d'un symptôme thromboembolique potentiel (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, dyspnée).

- Les patientes ayant un antécédent de TEV ou d'états thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV, et le THS peut accroître ce risque. L'utilisation de THS est donc contre-indiquée chez ces patientes.

- Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage). En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), l'utilisation de THS est contre-indiquée.

Maladie coronarienne

Les essais contrôlés randomisés n'indiquent pas l'existence d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une maladie coronarienne ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement estrogénique seul.

Traitement estroprogestatif combiné

Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par association estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un estrogène et d'un progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.

Traitement estrogénique seul

Les données des essais contrôlés randomisés n'ont pas mis en évidence de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement estrogénique seul.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections médicales

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement substitutif par œstrogène ou hormonal, car de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques, conduisant à une pancréatite, ont été observés sous estrogénothérapie dans cette situation.

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

- Les estrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid binding globulin), conduisant à une élévation des taux circulants d'hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de T4 (mesurée sur colonne ou par dosage radioimmunologique) et de T3 (mesurée par dosage radioimmunologique). 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. Un taux sérique élevé d'autres protéines de fixation est possible, comme la transcortine (CGB) ou la SHBG (sex- hormone-binding globulin), conduisant à une augmentation des corticoïdes ou des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.

Elévation du taux d’ALAT

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirine, 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 ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, 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, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, 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 les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Risque de transfert de l'estradiol à une autre personne

Il existe un risque de transfert de l'estradiol de la personne traitée à une autre personne, par contact cutané étroit si aucune précaution n'est prise.

Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- par la patiente :
  - se laver les mains avec du savon après avoir appliqué le gel,
  - couvrir la zone d'application avec un vêtement une fois que le gel a séché,
  - se doucher avant toute situation dans laquelle ce type de contact est prévu.
- par les personnes non traitées par ESTREVA 0,1 %, gel :
  - en cas de contact avec une zone d'application n'ayant pas été lavée ou qui n'est pas couverte par un vêtement, laver à l'eau et au savon la surface de peau sur laquelle l'estradiol est susceptible d'avoir été transféré.

Transfert potentiel d'estradiol aux enfants

L'estradiol en gel peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été appliqué.

Des cas de développement de la poitrine et de masses mammaires chez des femmes prépubères, de puberté précoce, de gynécomastie et de masses mammaires chez des hommes prépubères après une exposition secondaire involontaire à l'estradiol en gel ont été signalés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, l'affection s'est résorbée avec la suppression de l'exposition à l'estradiol.

Les patients doivent être informés :

- de ne pas laisser d'autres personnes, en particulier les enfants, être au contact avec la zone cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire. En cas de contact, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.

- de consulter un médecin en cas de signes et de symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à l'estradiol en gel.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient de l'éthanol et peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée.

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

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes du métabolisme, en particulier les 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 pour être de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) peuvent induire le métabolisme des estrogènes.

L'administration transdermique évite l'effet de premier passage hépatique : par conséquent, les estrogènes administrés par cette voie peuvent être moins affectés par les inducteurs enzymatiques que les hormones administrées par voie orale.

Cliniquement, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à des modifications du profil des saignements utérins.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

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

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, 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 ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, 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, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, 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 les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ESTREVA 0,1 %, gel n'est pas indiqué pendant la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ESTREVA 0,1 %, gel impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur l'exposition fœtale accidentelle aux estrogènes n'indiquent pas d'effet tératogène ni fœtotoxique.

Allaitement

ESTREVA 0,1 %, gel n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables graves associés à l'utilisation de traitement hormonal substitutif sont également mentionnés dans la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés chez des utilisatrices de traitement hormonal substitutif (THS) par classe de systèmes d'organes (*MedDRA SOCs*).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (≥ 1/100, 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, 1/1 000)**
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids ou perte de poids		
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, augmentation de la libido ou diminution de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	Migraine
Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, 1/1 000)
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Dyspepsie	Ballonnements, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Erythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux dont spottings	Douleurs mammaires, sensibilité mammaire	Dysménorrhée, écoulement vaginal, syndrome rappelant le syndrome prémenstruel, grossissement des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème	Fatigue

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction, ses synonymes et troubles associés.

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

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

- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande 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/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes n'ayant jamais pris de THS sur 5 ans (50-54 ans)*	Risque Relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
Estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Associations estroprogestatives			
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/m^2).

Remarque : étant donné que 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.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes nn'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque Relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
Estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Associations estroprogestatives			
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/m^2)

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.

Etudes WHI aux Etats-Unis : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes seuls (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrogène et progestatif (CEE+MPA)[§]			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise 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 un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude *Million Women Study*, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une association d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC à 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'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 :

Etudes WHI : risque supplémentaire de maladie thromboembolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
		Estrogènes oral seuls*	
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

Association estroprogestative orale			
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 combiné au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un traitement ostrogénique seul et d'un traitement estroprogestatif est associée à une augmentation pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant 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 supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune distinction n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D’autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par œstrogènes/progestatifs :

- Maladies de la vésicule biliaire.
- Affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les études de toxicité aiguë n’indiquent pas un risque d’effets indésirables graves en cas de prise accidentelle d’un multiple de la dose thérapeutique journalière.

Un surdosage est peu probable avec une application transdermique. Des nausées, des vomissements et des saignements de retrait peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'y a aucun antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes (système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03CA03.

Mécanisme d'action

Estrogène naturel par voie transdermique

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

Informations sur les essais cliniques

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude pharmacocinétique, l'application d'une dose unique de 1,5 g d'ESTREVA 0,1 %, gel (soit 1,5 mg) sur une surface de 400 cm² de peau au niveau de l'abdomen a été suivie d'une augmentation progressive des concentrations sériques d'estradiol, atteignant un pic moyen de 40 pg/ml après une seule administration. Lors de l'application répétée de la même dose sur la même surface, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours. Les taux moyens 24 heures après la dernière application sont de l'ordre de 40 pg/ml et le pic moyen au 22^{e} jour est de 70 pg/ml.

L'application répétée de 3 g d'ESTREVA 0,1 %, gel entraîne un doublement de l'aire sous la courbe observée avec 1,5 g de gel.

La biodisponibilité de l'estradiol percutané varie selon la zone d'application et d'une patiente à une autre. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie à chaque cas individuel en fonction de la symptomatologie clinique.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison de différences marquées entre les espèces animales et entre les animaux et l'Homme, les résultats précliniques possèdent une valeur prédictive limitée concernant l'utilisation des estrogènes chez l'Homme.

Chez les animaux de laboratoire, l'estradiol a présenté un effet létal sur les embryons à des doses relativement faibles : des malformations du tractus urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées.

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse ont révélé des effets estrogéniques en relation avec l'activité pharmacologique de la molécule.

Le produit fini est légèrement irritant pour la peau, irritant pour les yeux, présente une bonne tolérance en cas d'administration locale répétée et n'est pas sensibilisant.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol à 96 pour cent, eau purifiée, propylène glycol, éther monoéthylique de diéthylène glycol (Transcutol), carbomère (Carbopol 1382), trolamine, édétate disodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une poche en aluminium placée dans un flacon en polypropylène opaque blanc contenant 50 g de gel et muni d'une pompe doseuse.

Boîte d'un ou trois flacons de 50 g.

La pompe délivre des doses unitaires de 0,5 g de gel, correspondant à 0,5 mg d'estradiol.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE
PARK LANE, SPENCER DOCK
DUBLIN 1, D01YE64,
IRLANDE

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

- 34009 339 130 8 3 : 50 g en flacon (polyéthylène) avec pompe doseuse.

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