ANSM - Mis à jour le : 14/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

17 ? Estradiol (exprimé en estradiol anhydre)..... 0,06 g

Pour 100 g

Une pression correspond à 1,25 g de gel, soit 0,75 mg d'estradiol: flacon de 64 doses de gel.

Excipient à effet notoire : contient 1 g d'alcool (éthanol) par dose de 2,5 g de gel, ce qui équivaut à 400 mg/g (40 % p/p)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel pour application locale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) du déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

OESTRODOSE 0,06 % est un produit à base d'œstrogène seul.

OESTRODOSE 0,06 % est un gel à usage transdermique qui peut être utilisé pour les traitements continus, séquentiels ou cycliques à base d’estradiol de la ménopause.

Symptômes post-ménopausiques :

Chaque pression délivre 1,25 g de gel, soit 0,75 mg d'estradiol.

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). La dose la plus faible d’OESTRODOSE 0,06 % disponible est d'une pression (1,25 g de gel contenant 0,75 mg d'estradiol).

La dose habituelle, pour toutes les femmes, est de deux pressions (2,5 g de gel contenant 1,5 mg d'estradiol) par jour.

La posologie sera éventuellement réadaptée après 2 ou 3 cycles de traitement, en fonction de la symptomatologie clinique, à savoir:

- diminution de la dose en cas de manifestations d'hyperestrogénie, telles que tension mammaire, gonflement abdominopelvien, anxiété, nervosité, agressivité;

- augmentation de la dose en cas de manifestations d'hypoestrogénie.

Chez les femmes hystérectomisées

OESTRODOSE 0,06 % doit être administré quotidiennement et en continu. Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Chez les femmes non hystérectomisées

Chez les femmes non hystérectomisées, il est nécessaire d'associer OESTRODOSE 0,06 % à un progestatif ; au moins 12 à 14 jours consécutifs par cycle de 28 jours pour réduire le risque d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre (voir rubrique 4.4). Seuls les progestatifs approuvés pour compléter le traitement par œstrogènes doivent être utilisés.

Schéma thérapeutique	**Posologie recommandée**
Cyclique	OESTRODOSE 0,06 % est administré pendant 21 jours, suivis d'une période sans traitement de 7 jours. L'œstrogène doit être associé à un progestatif pendant 12 à 14 jours consécutifs (du 8ème (ou 10ème) au 21ème jour du cycle). Une hémorragie de privation se produit généralement pendant la période sans traitement.
Séquentiel continu	OESTRODOSE 0,06 % est administré en continu. L'œstrogène doit être associé à un progestatif pendant 12 à 14 jours consécutifs de chaque cycle de 28 jours. Une hémorragie de privation se produit généralement pendant la période sans progestatif.

Prévention de l'ostéoporose :

La dose habituelle est de deux pressions (2,5 g de gel, contenant 0,75 mg d'estradiol) une fois par jour.

La dose minimale efficace pour la prévention de l'ostéoporose n'est pas connue.

Initiation et relais du traitement

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 OESTRODOSE 0,06 POUR CENT.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une application, le traitement doit être repris à la posologie prescrite (ne pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée).

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

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'OESTRODOSE 0,06% chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Voie transdermique.

L'application du gel sera faite par la patiente elle -même sur une peau saine, propre et sèche, (de préférence après la toilette), le matin ou le soir, sur l'abdomen, les cuisses, les bras, la région lombaire. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins et les muqueuses (région vulvaire). Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher environ 2 minutes avant de mettre un vêtement. Le gel ne tache pas.

Il est conseillé de se laver les mains après l'application du gel.

Tout contact cutané avec d'autres adultes ou enfants doit être évité pendant 1 heure après l'application. (voir rubrique 4.4).

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, accident vasculaire cérébrale) ;
- 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

Ce médicament à usage externe uniquement et ne doit pas être avalé.

Ne pas appliquer sur une peau endommagée.

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.

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 OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse, 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) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

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 supérieures comparées 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 œstroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes

seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement par une association estro-progestative

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 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.

Cancer des ovaires

Le cancer des ovaires est 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.

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).

Accidents thrombo-emboliques veineux

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

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

- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont: utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse / postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation

prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

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

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

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

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

Maladie coronarienne

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

Traitement par 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.

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.

Accidents vasculaires cérébraux ischémique

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

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.

Hépatite C : élévation des transaminases

§ 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 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/voxilaprevir et utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

§ Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et la combinaison ombitasvir/paritaprevir/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 oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de coadministration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir . Voir rubrique 4.5.

Autres précautions d'emploi

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

- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

• Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème 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.

Excipients

Ce médicament contient 1 g d'alcool (éthanol) par dose de 2,5 g de gel, ce qui équivaut à 400 mg/g (40 % p/p). Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée.

Ce médicament peut être inflammable jusqu'au séchage du produit.

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, 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.

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 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.

Effet du 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 lorsqu'ils sont co-administrés du fait de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substituif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments ensemble.

Interactions pharmacodynamiques

Agents antiviraux à action directe (DAAs) et médicaments à base d'ethinylestradiol comme les CHCs.

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/voxilaprevir et utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Agents antiviraux à action directe (DAAs) et médicaments à base d'estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et la combinaison ombitasvir/paritaprevir/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/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse, impose l'arrêt immédiat du traitement.

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

Allaitement

OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'OESTRODOSE 0,06 POUR CENT, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse et son impact sur la fertilité.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés pendant un traitement hormonal substitutif de la ménopause sont rapportés ci-dessous:

Classes de systèmes d'organes	Fréquents ? 1/100 ; 1/10	Peu fréquents ? 1/1 000 ; 1/100	Rares ? 1/10 000 ; 1/1 000
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse Migraine	Aggravation d'une épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire Hypertrophie mammaire Dysménorrhée Ménorragie Métrorragie Leucorrhée Hyperplasie endométriale (voir rubrique 4.4)	Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin Vaginite/candidose vaginale	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique Cholestase et ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau Acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Modification du poids (augmentation ou diminution) Rétention hydrique avec œdème périphérique	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)

Classes de systèmes d'organes	Fréquents ? 1/100 ; 1/10	Peu fréquents ? 1/1 000 ; 1/100	Rares ? 1/10 000 ; 1/1 000
Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Flatulence Vomissement	

Cancer du sein

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

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

- Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus grand 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/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par estrogènes 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 selon les pays 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/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association oestroprogestative			
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'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

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

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS Sur 5 ans *2	Risque relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0) *3
Association estro-progestative CEE+ MPA §			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

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

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

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

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

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

Risque de cancer ovarien

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

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 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 *4			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 – 10)
Association estro-progestative orale			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

* 4 Etude chez des femmes hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estro-progestatif 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 estro-progestative 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 ne dépend pas de l’âge ni de la durée de 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 *5 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)

*5 il n’a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques

D’autres effets indésirables ont été signalés avec le traitement par estrogènes/ progestatifs :

- Pathologie de la vésicule biliaire.

- Troubles cutanés et sous-cutanés: chloasma, érythème multiforme, 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une irritabilité. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique. Ces signes disparaissent lorsque la dose est réduite.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES - ESTROGÈNES NATURELS ET SEMISYNTHÉTIQUES, NON ASSOCIÉS, code ATC : G03CA03.

Mécanisme d’action

Le principe actif, 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 climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Information sur les études cliniques:

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. La fréquence des saignements / spottings ou d’aménorrhée dépend de la posologie prescrite et peut varier selon les patients.

- Prévention de l'ostéoporose

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est

dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'étude WHI et d'une méta -analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Environ 10% de la dose appliquée est absorbé; une pression correspond à l'absorption de 75 µg d'estradiol.

L'estradiol est transitoirement stocké au niveau de la couche cornée épidermique.

La diffusion systémique s'effectua nt à partir du réseau vasculaire dermique est lente.

Le taux plasmatique de 17 ?-estradiol obtenu chez les femmes ménopausées avec 2 pressions par jour est en moyenne de 80 pg/ml, avec un rapport estrone/estradiol similaire à celui des femmes en période d'activité génitale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbomère (Carbopol 980 NF), trolamine, éthanol à 96 pour cent v/v (exprimé en éthanol anhydre), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

80 g en flacon (PE/Polypropylène) avec pompe doseuse.

La pompe délivre des doses unitaires de 1,25 g de gel, correspondant à 0,75 mg d'estradiol. Flacon de 64 doses.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

BESINS HEALTHCARE FRANCE
3 rue du bourg l'abbe
75003 PARIS

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

- 34009 338 292 4 7 : 80 g (64 doses) en flacon (PE/Polypropylène) 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.