ANSM - Mis à jour le : 31/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

THAIS 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol..... 2,00 mg

Pour un dispositif transdermique de 9 cm^2

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Deux dosages de THAIS sont disponibles : THAIS 25 et 50 ?g/24 h.

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).

Le traitement commence en général avec THAIS 25 ?g/24 h.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins et/ou de métrorragies peut indiquer que la dose est trop élevée et doit être diminuée.

Lorsque persistent des signes cliniques évocateurs d'hypoestrogénie (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, ...), il est possible d'utiliser le dispositif transdermique à la dose supérieure.

THAIS 25 ?g/24 h peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

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

- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

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

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

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par THAIS 25 ?g/24 h.

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

- Si THAIS 25 ?g/24 heures est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

- Si THAIS 25 ?g/24 heures est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif pendant au moins 12 jours par mois (continu séquentiel).

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

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

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

Mode d’administration

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

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

Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur les seins.

Il ne doit pas non plus être appliqué 2 fois de suite au même endroit.

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

En cas de décollement prématuré du dispositif, il faut utiliser un dispositif neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif conformément au schéma thérapeutique initial.

En cas d’oubli de remplacement de THAIS 25 ?g/24 h, 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 antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques connus (par ex. déficit en protéine C, protéine S ou 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 médical/suivi

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), tous les antécédents médicaux de la patiente et de sa famille doivent être examinés. Un examen physique (y compris pelvien et des seins) doit être guidé par cette recherche, ainsi que par les contre-indications et les avertissements liés à l'utilisation. Pendant le traitement, il est recommandé de réaliser des bilans de santé périodiques dont la fréquence et la nature doivent être 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 ou l'infirmière (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens incluant une imagerie appropriée par ex. une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations de dépistage en vigueur, et adaptés au besoin clinique de chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que THAIS 25 ?g/24 h 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. Il convient de prendre en considération que les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par THAIS 25 ?g/24 h, dispositif transdermique, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- 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 sucré 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.

Motif d’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 et carcinome endométriale

- Le risque d'hyperplasie endométriale et de carcinome de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). On rapporte que, parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre augmente de 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

- Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif administré de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement estroprogestatif combiné continu permet de prévenir le risque supplémentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

- La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 50 ?g d'estradiol par voie transcutanée, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.

- Des métrorragies et des «spottings» peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de de ceux-ci plusieurs mois après le début du traitement ou leur persistance 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 de l'endomètre

- La stimulation par les estrogènes seuls 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 estroprogestatif combiné

- Une étude randomisée versus placebo, la « 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 œstroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement à base d'œstrogènes seuls

- L’étude WHI n’a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d’œstrogènes seuls. 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 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 œstrogènes seuls ou par une combinaison 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 avec une utilisation de THS combinés (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 est plus courant la première année de THS que dans les suivantes (voir rubrique 4.8.

- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont: utilisation d’œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

- Comme c’est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d’envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d’une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie élective, il est recommandé d’arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- Chez les femmes n’ayant aucun antécédent personnel de TEV mais ayant un parent de premier degré avec des antécédents de thrombose durant le jeune âge, un dépistage peut être proposé après une consultation soigneuse pour en définir les limitations (seule une partie des anomalies thrombophiliques sont identifiées par le dépistage).

• Si l’on identifie une anomalie thrombophilique en présence d’une thrombose chez des membres de la famille, ou si l’anomalie est « sévère » (ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS est contre-indiqué.

• Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l’utilisation d’un THS.

• La survenue d'un accident thrombo-embolique au début du traitement 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 estroprogestatif combiné :

Pendant l’utilisation d’un THS estroprogestatif en association, le risque relatif de coronaropathie est légèrement accru. Étant donné qu’à la base, le risque absolu de coronaropathie dépend fortement de l’âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie dus à l’utilisation de l’association estroprogestative est très faible chez les femmes saines proches de la ménopause, mais ce nombre augmentera avec l’âge plus avancé.

Traitement à base d’œstrogènes seuls :

Des données issues d’études randomisées contrôlées n’ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement à base d’œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements estroprogestatifs et à base d’œstrogènes seuls sont associés à un risque jusqu’à 1,5 fois plus élevé d’accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne se modifie ni avec l’âge ni avec la durée depuis la ménopause. Néanmoins, étant donné qu’à l’état basal, le risque d’accident vasculaire cérébral dépend fortement de l’âge, le risque global d’accident vasculaire cérébral augmentera avec l’âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

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 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 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 estrogénothérapie substitutive ou hormonothérapie substitutive. 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'angiœdème héréditaire ou acquis.

- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (voir rubrique 4.5).

- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (Thyroid Binding Globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (Protein-Bound Iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (RadioImmunoAssay) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant une TBG élevée. 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).

- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu d'un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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

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

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

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 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 substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments 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/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

THAIS 25 ?g/24 heures, dispositif transdermique n’est pas recommandé pendant la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par THAIS 25 ?g/24 heures, dispositif transdermique impose l'arrêt immédiat du traitement.

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

Allaitement

THAIS 25 ?g/24 heures, dispositif transdermique ne doit pas être utilisé pendant 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

Plus de 700 patientes ont été traitées avec ce médicament dans le cadre d’essais cliniques.

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

Les effets indésirables graves associés à l’utilisation du traitement hormonal de substitution sont également mentionnés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précaution d’emploi.

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables qui ont été signalés chez les utilisatrices d’un traitement hormonal de substitution (THS) conformément à la classification par système organique selon la terminologie MedDRA (MedDRA SOCs).

Catégorie de système organique	**Effets indésirables fréquents, (?1/100, 1/10)**	**Effets indésirables peu fréquents, (?1/1,000, 1/100)**	**Effets indésirables rares (1/1 000)**	**Effets indésirables très rares (1/10 000)**	**Effets indé de fréquen indétermin**
Infections et infestations	Vaginite, Candidose vaginale				
Affections du système immunitaire		Réaction d’hypersensibilité			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise ou perte de poids			Diminution de la tolérance aux glucides	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, Augmentation ou baisse de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Migraine, Paresthésie	Chorée	Epilepsie

Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact		
Affections cardiaques		Palpitations			angor et infa myocarde
Affections vasculaires		Augmentation de la pression artérielle	Thrombo-embolie veineuse, thrombose veineuse profonde de la jambe ou pelvienne et embolie pulmonaire		Accident va cérébral
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Nausées, Diarrhée	Dyspepsie	Ballonnements, Vomissements		Pancréatite femmes aya antécédents d'hypertrigli
Affections hépatobiliaires		fonction hépatique anormale	Affections de la vésicule biliaire, Calculs biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption, Prurit, Sécheresse cutanée	Érythème noueux, Décoloration cutanée, Urticaire	Hirsutisme, Acné, Alopécie	Nécrose cutanée	Angioedem
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales		Crampes musculaires, Myasthénie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux, y compris pertes vaginales légères, Troubles menstruels/métrorrhagies Spasmes utérins, Hyperplasie de l'endomètre	Douleurs mammaires, Tension douloureuse des seins	Dysménorrhée, Pertes vaginales, Symptômes de type syndrome prémenstruel, Grossissement des seins, Léiomyomes (aggravation) utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux		Fibrose kys sein

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)				Cancer du Tumeurs bénignes malignes oestrogén dépendan c'est-à-dir cancer de l'endomèt cancer de
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'application (1)	Œdème	Fatigue	Erythème a d'applicatio sans prurit
Investigations		Augmentation du taux des transaminases		

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

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet, ses synonymes et les affections associées.

Risque de cancer du sein

- On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.

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

- Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation (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 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/m2)

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	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) *
Association estro-progestative CEE+ MPA §			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

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

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

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

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

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

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison 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 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux

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

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

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

Age (ans)	**Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans**	**Risque relatif (IC 95%)**	**Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS**
Estrogènes seuls par voie orale *			
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)

* 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 * 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

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 études de toxicité aiguë n'ont pas indiqué de risque d'effets indésirables aigus en cas de prise multiple accidentelle de la dose thérapeutique quotidienne.

Le surdosage est improbable avec une application transdermique. Des nausées, des vomissements ainsi que des hémorragies de privation peuvent se produire chez certaines femmes. Il n'y a pas d'antidote particulier et le traitement doit être symptomatique. Le ou les dispositif(s) doivent être retirés.

Les effets d'un surdosage sont habituellement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une anxiété, une irritabilité, somnolence, sensation vertigineuse. Ces symptômes disparaissent au retrait du dispositif

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES, code ATC : G03CA03

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 de la ménopause.

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

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

Information sur les études cliniques

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La quantité moyenne d'estradiol absorbée par 24 heures est de 25 ?g pour THAIS 25 ?g/24 h et 50 ?g pour THAIS 50 ?g/24 h.

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

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

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

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

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

La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates. La demi-vie d'élimination de l'estradiol dans le plasma est d'environ 1 heure. La clairance plasmatique varie de 650 à 900 l/j/m2. Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entéro-hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

Feuillet de support:

Polyéthylène téréphtalate (HOSTAPHAN RN 15).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

BESINS HEALTHCARE FRANCE
3, rue du Bourg l'Abbe
75003 PARIS

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

- 340 909-5: dispositif transdermique en sachet (Aluminium/SURLYN); boîte de 8.

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.