



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

VIVELLEDOT 25 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 (CIP : 34009 365 574 7 5)

VIVELLEDOT 37,5 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 (CIP : 34009 358 580 5 4)

VIVELLEDOT 50 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 (CIP : 34009 358 583 4 4)

VIVELLEDOT 75 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 (CIP : 34009 358 586 3 4)

VIVELLEDOT 100 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 (CIP : 34009 358 590 0 6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	estradiol hémihydraté
Code ATC (2013)	G03CA03 (estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>VIVELLEDOT 25 µg/24h, 37,5 µg/24h :</u> « 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. »</p> <p><u>VIVELLEDOT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h :</u> « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	VIVELLEDOT 37,5, 50, 75, 100 µg/24h : 15/04/2002 VIVELLEDOT 25 µg/24h : 27/09/2004 (procédure de reconnaissance mutuelle) 25 octobre 2012 : Rectificatifs d'AMM pour les 5 dosages de VIVELLEDOT mise à jour des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.2 et 5.3.	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classement ATC	G G03 G03C G03CA G03CA03	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateur de la fonction génitale Estrogènes Estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés Estradiol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/11/2010.

Dans son dernier avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR de VIVELLEDOT 25 µg/24h, 37,5 µg/24h, 50 µg/24h, 75 µg/24h et 100 µg/24h dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées restait important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission et que le SMR de VIVELLEDOT 50 µg/24h, 75 µg/24h et 100 µg/24h restait important dans la 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 en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

VIVELLEDOT 25 µg/24h, 37,5 µg/24h :

« 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. »

VIVELLEDOT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h :

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

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2011 au 31/08/2014).

► Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles ont concerné principalement les paragraphes « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets indésirables » (cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), les spécialités VIVELLEDOT ont fait l'objet de 70 485 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place des spécialités VIVELLEDOT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 mai 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▮ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités (autres traitements hormonaux de la ménopause).
- ▮ Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

▮ Intérêt de santé publique

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

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

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

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

5.1.2 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.

► Les spécialités VIVELLEDOT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h sont des traitements à visée préventive.

► Uniquement pendant la durée du traitement, le rapport efficacité / effets indésirables est important en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (autres traitements hormonaux de la ménopause ayant la même indication).

► Ces spécialités sont des traitements de recours.

► Intérêt de santé publique

Du fait de sa prévalence élevée et de la gravité de ses conséquences, le poids de l'ostéoporose post-ménopausique est important en termes de santé publique.

Compte tenu de la place des traitements hormonaux de la ménopause dans la prise en charge de l'ostéoporose, le nombre de patientes pour lesquelles les traitements hormonaux de la ménopause sont indiqués est très faible.

En conséquence, les THM n'ont pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités VIVELLEDOT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h reste important dans la 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 en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission recommande :

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

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

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.

- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Dans la 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, ces traitements seront prescrits en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

ANNEXE : VIVELLEDOT 25µg, 37,5, 50, 75 et 100µg/24h

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
AMM daté du 06/01/2009	Dernier rectificatif d'AMM daté du 25/10/2012
Contre-indications	
<ul style="list-style-type: none"> - 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 ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ; - Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; - Porphyrisme. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ; - Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ; - Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; - Porphyrisme.
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<p>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.</p> <p>VIVELLEDOT 25 µg/24 heures et VIVELLEDOT 37,5 µg/24 heures ne sont pas indiqués dans le traitement de l'ostéoporose.</p>	<p>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.</p> <p>VIVELLEDOT 25 µg/24 heures et VIVELLEDOT 37,5 µg/24 heures ne sont pas indiqués dans le traitement de l'ostéoporose.</p> <p>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 être</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p><u>Examen clinique et surveillance</u></p> <p>Avant de débiter 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), <u>en tenant compte de la rubrique 4.3 et de la rubrique 4.4.</u></p> <p>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.</p> <p><u>Conditions nécessitant une surveillance</u></p> <p>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 VIVELLEDOT, dispositif transdermique, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 : 1^{er} 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. 	<p><u>plus favorable que chez les femmes plus âgées.</u></p> <p><u>Examen clinique et surveillance</u></p> <p>Avant de débiter 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 des précautions d'emploi.</p> <p>Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.</p> <p>Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe «cancer du sein» ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.</p> <p><u>Conditions nécessitant une surveillance</u></p> <p>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 VIVELLEDOT, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 : 1^{er} 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.

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p><u>Arrêt immédiat du traitement</u></p> <p>Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ictère ou altération de la fonction hépatique ; • augmentation significative de la pression artérielle ; • céphalée de type migraine inhabituelle ; • grossesse. <p><u>Hyperplasie endométriale</u></p> <p>Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.</p> <p>La sécurité endométriale de VIVELLEDOT 75 et 100 µg/24 heures dispositif transdermique par voie transcutanée associées à un progestatif n'a pas été étudiée. <i>Absent uniquement du RCP Vivelledot 25µg/24h</i></p> <p>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.</p> <p>La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriopse. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriopse chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriopse.</p> <p><u>Cancer du sein</u></p> <p>Une étude randomisée versus placebo, la «Women's Health Initiative Study (WHI)» et des études épidémiologiques, incluant la «Million Women Study (MWS)», ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des</p>	<p><u>Arrêt immédiat du traitement</u></p> <p>Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ictère ou altération de la fonction hépatique ; • augmentation significative de la pression artérielle ; • céphalée de type migraine inhabituelle ; • grossesse. <p><u>Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre</u></p> <p>Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8).</p> <p>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 associé aux estrogènes seuls comme THS.</p> <p>La sécurité endométriale de VIVELLEDOT 75 et 100 µg/24 heures dispositif transdermique par voie transcutanée associées à un progestatif n'a pas été étudiée. <i>NB nouveau uniquement pour le 25µg/24h</i></p> <p>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.</p> <p>La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriopse. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriopse chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriopse.</p> <p><u>Cancer du sein</u></p> <p>L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>associations estro-progestatives, ou la tibolone (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p> <p>Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).</p> <p>Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équinés (CEE) ou à l'estradiol (E₂) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.</p> <p>Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.</p> <p>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.</p> <p><u>Accidents thrombo-emboliques veineux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un 	<p>progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée du THS.</p> <p><u>Traitement par une association estro-progestative</u></p> <p>Une étude randomisée versus placebo, la « <i>Women's Health Initiative Study (WHI)</i> », et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p> <p><u>Traitement par des estrogènes seuls</u></p> <p>L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estro-progestative (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p> <p><u>L'augmentation du risque devient évidente</u> après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).</p> <p>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.</p> <p><u>Cancer des ovaires</u></p> <p>Le cancer des ovaires est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) de THS par estrogènes seuls a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer des ovaires (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p> <p>Des études y compris l'étude WHI ont montré que l'utilisation à long terme de THS à base d'associations estro-progestatives peut conduire à un risque similaire voire légèrement plus faible (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p> <p><u>Accidents thrombo-emboliques veineux</u></p> <p>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 (<u>voir rubrique 4.8</u>).</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement. • Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux. • Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution. • Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. • En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. • La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas 	<p>Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), grossesse / postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-embolique veineux.</p> <p>Les patientes présentant une maladie thrombotique 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).</p> <p>Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.</p> <p>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.</p> <p>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 III, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué.</p> <p>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.</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.</p> <p><u>Maladie coronarienne</u></p> <p>Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de méthoxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (<i>Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.</p> <p><u>Accidents vasculaires cérébraux</u></p> <p>Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de méthoxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de méthoxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.</p> <p><u>Cancer des ovaires</u></p> <p>Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au</p>	<p><u>Maladie coronarienne</u></p> <p>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.</p> <p><u>Traitement par une association estro-progestative</u></p> <p>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 supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estro-progestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.</p> <p><u>Traitement par des estrogènes seuls</u></p> <p>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.</p> <p><u>Accidents vasculaires cérébraux</u></p> <p>Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estro-progestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Angio-œdème</u></p> <p>Les estrogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème, en particulier chez les femmes souffrant d'œdème de Quincke héréditaire.</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.</p> <p><u>Autres précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. • Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de VIVELLEDOT. • Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. • De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie. • Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la 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). • Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus. • Une sensibilisation de contact peut apparaître lors de toute application locale. 	<p><u>Autres précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. • Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie. • 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. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans. • Une sensibilisation de contact peut apparaître lors de toute application locale. Bien que cela soit extrêmement rare, les patientes qui développent une sensibilisation de contact à l'un des composants, doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut apparaître lors de l'exposition continue au dispositif transdermique.

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>Bien que cela soit extrêmement rare, les patientes qui développent une sensibilisation de contact à l'un des composants, doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut apparaître lors de l'exposition continue au dispositif transdermique.</p>	
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p>Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).</p> <p>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.</p> <p>Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).</p> <p>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.</p> <p>Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs).</p> <p>L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.</p> <p>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.</p> <p>Certains examens biologiques peuvent être influencés par le traitement estrogénique, comme les examens de tolérance glucidique ou de la fonction thyroïdienne.</p>
Effets indésirables	
<p>L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est un érythème léger au site d'application du dispositif transdermique (16,6 %). L'érythème s'observe après le retrait du dispositif transdermique par desquamation de la peau au niveau du site d'application. Un prurit et un rash, de faible intensité, autour du site d'application ont également été rapportés.</p>	<p>L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est un érythème léger au site d'application du dispositif transdermique (16,6 %). L'érythème s'observe après le retrait du dispositif transdermique par desquamation de la peau au niveau du site d'application. Un prurit et un rash, de faible intensité, autour du site d'application ont également été rapportés.</p> <p>Les effets indésirables (tableau 1) sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES																																										
<p>Les effets indésirables suivants ont également été associés aux traitements par VIVELLEDOT ou par des estrogènes en général.</p> <p>Affections du système immunitaire Très rare (< 1/10000) : Urticaire, réaction anaphylactique</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Très rare (< 1/10000) : Tolérance aux hydrates de carbone diminuée</p> <p>Affections Psychiatriques Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Dépression</p> <p>Système nerveux central Très fréquent (> 1/10) : Céphalées Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Troubles de l'humeur, insomnie, nervosité Peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) : Migraine, Vertiges Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Paresthésies Très rare (< 1/10000) : Chorée</p> <p>Système vasculaire Peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) : Augmentation de la pression artérielle, Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Thromboses veineuses</p> <p>Affections oculaires Très rare (< 1/10000) : Intolérance aux lentilles de contact</p>	<p>(≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont également été associés aux traitements par VIVELLEDOT ou par des estrogènes en général lors des essais cliniques et après la mise sur le marché.</p> <p>Tableau 1</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</td></tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée* :</td><td>Cancer du sein.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système immunitaire</td></tr> <tr> <td>Rare :</td><td>Hypersensibilité.</td></tr> <tr> <td>Très rare :</td><td>Urticaire, réaction anaphylactique.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td></tr> <tr> <td>Très rare :</td><td>Tolérance aux hydrates de carbone diminuée.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections psychiatriques</td></tr> <tr> <td>Fréquent :</td><td>Dépression, nervosité, labilité émotionnelle.</td></tr> <tr> <td>Rare :</td><td>Trouble de la libido.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système nerveux</td></tr> <tr> <td>Très fréquent :</td><td>Céphalées.</td></tr> <tr> <td>Fréquent :</td><td>Insomnie.</td></tr> <tr> <td>Peu fréquent :</td><td>Migraine, vertiges.</td></tr> <tr> <td>Rare :</td><td>Paresthésies.</td></tr> <tr> <td>Très rare :</td><td>Chorée.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections oculaires</td></tr> <tr> <td>Très rare :</td><td>Intolérance aux lentilles de contact.</td></tr> <tr> <td colspan="2">Affections vasculaires</td></tr> <tr> <td>Peu fréquent :</td><td>Hypertension artérielle.</td></tr> <tr> <td>Rare :</td><td>Embolie veineuse.</td></tr> </table>	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Fréquence indéterminée* :	Cancer du sein.	Affections du système immunitaire		Rare :	Hypersensibilité.	Très rare :	Urticaire, réaction anaphylactique.	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Très rare :	Tolérance aux hydrates de carbone diminuée.	Affections psychiatriques		Fréquent :	Dépression, nervosité, labilité émotionnelle.	Rare :	Trouble de la libido.	Affections du système nerveux		Très fréquent :	Céphalées.	Fréquent :	Insomnie.	Peu fréquent :	Migraine, vertiges.	Rare :	Paresthésies.	Très rare :	Chorée.	Affections oculaires		Très rare :	Intolérance aux lentilles de contact.	Affections vasculaires		Peu fréquent :	Hypertension artérielle.	Rare :	Embolie veineuse.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)																																											
Fréquence indéterminée* :	Cancer du sein.																																										
Affections du système immunitaire																																											
Rare :	Hypersensibilité.																																										
Très rare :	Urticaire, réaction anaphylactique.																																										
Troubles du métabolisme et de la nutrition																																											
Très rare :	Tolérance aux hydrates de carbone diminuée.																																										
Affections psychiatriques																																											
Fréquent :	Dépression, nervosité, labilité émotionnelle.																																										
Rare :	Trouble de la libido.																																										
Affections du système nerveux																																											
Très fréquent :	Céphalées.																																										
Fréquent :	Insomnie.																																										
Peu fréquent :	Migraine, vertiges.																																										
Rare :	Paresthésies.																																										
Très rare :	Chorée.																																										
Affections oculaires																																											
Très rare :	Intolérance aux lentilles de contact.																																										
Affections vasculaires																																											
Peu fréquent :	Hypertension artérielle.																																										
Rare :	Embolie veineuse.																																										

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>Système gastro-intestinal Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement Peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) : Vomissements Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Calculs biliaires</p> <p>Peau et tissus sous cutanés Très fréquent (> 1/10) : Réactions au site d'application, érythème Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Acné, rash, sécheresse de la peau, prurit Peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) : Décoloration de la peau Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Alopécie Très rare (< 1/10000) : Nécrose cutanée, hirsutisme</p> <p>Muscles Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Myasthénie</p> <p>Système urogénital et seins Très fréquent (> 1/10) : Douleur et tension mammaire, dysménorrhées, troubles menstruels Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Gonflement de la poitrine, ménorragies, leucorrhées, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, vaginite, hyperplasie de l'endomètre Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Léiomyome utérin, kyste paratubulaire, polypes endocervicaux</p> <p>Divers Fréquent (> 1/100 à < 1/10) : Douleur, douleur du dos, asthénie, oedème périphérique, variations de poids Rare (> 1/10000 à < 1/1000) : Modifications de la libido, réaction allergique</p> <p>Résultats d'analyse de laboratoire Peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) : Augmentation des transaminases</p>	<p>Fréquence indéterminée* : Embolie.</p> <p>Affections gastro-intestinales Fréquent : Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, distension abdominale. Peu fréquent : Vomissements.</p> <p>Affections hépatobiliaires Rare : Cholélithiase.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Réactions au site d'application, érythème. Fréquent : Acné, rash, sécheresse de la peau, prurit. Peu fréquent : Décoloration de la peau. Rare : Alopécie. Très rare : Nécrose cutanée, hirsutisme.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent : Douleur du dos. Rare : Myasthénie. Fréquence indéterminée* : Douleurs dans les extrémités.</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein Très fréquent : Douleur et tension mammaire, dysménorrhées, troubles menstruels. Fréquent : Gonflement de la poitrine, ménorragies, écoulement génital, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, infection vaginale, hyperplasie de l'endomètre. Rare : Léiomyome utérin, kystes de la trompe de Fallope, polypes cervicaux.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Douleur, asthénie, œdème périphérique, fluctuation du poids.</p> <p>Investigations Peu fréquent : Augmentation des transaminases. Fréquence indéterminée* : Examens anormaux de la fonction hépatique.</p> <p>*Rapporté après la mise sur le marché</p>

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES																				
<p>Cancer du sein</p> <p>Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.</p> <p>Pour les <i>estrogènes seuls</i>, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21 – 1,40).</p> <p>Pour les <i>associations estro-progestatives</i>, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.</p> <p>La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC95 % : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC95 % : 1,25 – 1,68).</p> <p>Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC95 %: 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) comparativement à celles sous placebo.</p> <p>Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :</p> <p>La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :</p> <ul style="list-style-type: none">sur 1000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait : <p>Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :</p> <ul style="list-style-type: none">Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation. <p>Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :</p> <ul style="list-style-type: none">Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation. <p>L'étude WHI estime qu'au terme de 5.6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à</p>	<p><u>Risque de cancer du sein</u></p> <ul style="list-style-type: none">Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estro-progestative pendant plus de 5 ans.L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estro-progestativesLe niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après. <p>Etude Million Women Study – estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement</p> <table><tr><th>Age (ans)</th><th>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*</th><th>Risque relatif#</th><th>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)</th></tr><tr><td colspan="4">Estrogènes seuls</td></tr><tr><td>50-65</td><td>9-12</td><td>1,2</td><td>1-2 (0-3)</td></tr><tr><td colspan="4">Association estro-progestative</td></tr><tr><td>50-65</td><td>9-12</td><td>1,7</td><td>6 (5-7)</td></tr></table> <p>#Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.</p> <p>Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.</p> <p>* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.</p> <p>Etude WHI aux Etats-Unis– risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement</p>	Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif#	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)	Estrogènes seuls				50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)	Association estro-progestative				50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif#	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)																		
Estrogènes seuls																					
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)																		
Association estro-progestative																					
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)																		

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIERES ANNEES			
<p>79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.</p> <p>Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que : Pour 1000 femmes du groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi. <p>Pour 1000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation. <p>Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (<u>voir rubrique 4.4</u>).</p>	Age(ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
<p><u>Cancer de l'endomètre</u></p>	Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)			
	50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
	Association estro-progestative (CEE + MPA)#			
<p>Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.</p> <p>Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.</p> <p>D'autres effets indésirables sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ; • maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices Pour des informations complémentaires, <u>voir rubriques 4.3 et 4.4</u> ; • infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ; • affections biliaires ; 	50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
	# Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, on n'a pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.			
	* Etude WHI chez les femmes hystérectomisées qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.			
<p><u>Cancer de l'endomètre</u></p>	Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.			
	Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).			
	Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée du traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.			
<p><u>Cancer de l'ovaire</u></p>	L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 – 1,2)).			
	L'administration prolongée d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estro-progestative a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude MWS, 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices est apparu après 5			

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES																				
<ul style="list-style-type: none">troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux; purpura vasculaire ;probable démence (voir rubrique 4.4).	<p>ans.</p> <p>Risque d'accident thrombo-embolique veineux</p> <p>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 :</p> <p>Etude WHI – risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux sur 5 ans de traitement</p> <table><tr><th>Age (ans)</th><th>Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</th><th>Risque relatif (IC 95 %)</th><th>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS</th></tr><tr><td colspan="4">Estrogènes seuls par voie orale*</td></tr><tr><td>50 - 59</td><td>7</td><td>1,2 (0,6 – 2,4)</td><td>1 (-3 – 10)</td></tr><tr><td colspan="4">Association estro-progestative</td></tr><tr><td>50 - 59</td><td>4</td><td>2,3 (1,2 – 4,3)</td><td>5 (1 - 13)</td></tr></table> <p>* Etude chez les femmes hystérectomisées.</p> <p>Risque de maladie coronarienne</p> <p>Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estro-progestatifs au-delà 60 ans (voir rubrique 4.4).</p> <p>Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique</p> <p>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.</p> <p>Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).</p> <p>Etudes WHI combinées– risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement</p>	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				50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)
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																					
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)																		

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES			
	Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
	50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
	* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.			
Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe) :				
<ul style="list-style-type: none">• Pathologie de la vésicule biliaire. troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux; purpura vasculaire.				
<ul style="list-style-type: none">• Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).				
Propriétés pharmacocinétiques				
Une dose plus faible d'estradiol est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques par voie transdermique par rapport à la voie orale. Par contre, les taux plasmatiques d'estrone et de ses conjugués sont plus faibles avec la voie transdermique.		Absorption		
L'estradiol est lié à plus de 50 % aux protéines plasmatiques telles que la protéine de transport des hormones sexuelles et l'albumine. Il est éliminé dans les urines sous forme de sulfates et d'esters glucuronides, ainsi qu'en faible proportion d'estradiol et de plusieurs autres métabolites. Une petite quantité est éliminée dans les fèces.		Une dose plus faible d'estradiol est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques par voie transdermique par rapport à la voie orale. Par contre, les taux plasmatiques d'estrone et de ses conjugués sont plus faibles avec la voie transdermique.		
Dans des études menées chez des femmes ménopausées, les taux sériques d'estradiol ont été mesurés après l'application de VIVELLEDOT de 25, 37,5, 50 et 100 µg/24 h dispositifs transdermiques. Les pics sériques d'estradiol moyens obtenus (Cmax) ont été approximativement de 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml et 95-105 pg/ml respectivement. Une proportionnalité des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol en fonction des doses administrées par voie transdermique a été établie.		Dans des études menées chez des femmes ménopausées, les taux sériques d'estradiol ont été mesurés après l'application de VIVELLEDOT de 25, 37,5, 50 et 100 µg/24 h dispositifs transdermiques. Les pics sériques d'estradiol moyens obtenus (Cmax) ont été approximativement de 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml et 95-105 pg/ml respectivement. Une proportionnalité des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol en fonction des doses administrées par voie transdermique a été établie.		
La demi-vie de l'estradiol étant courte (environ 1 heure), les concentrations sériques d'estradiol et d'estrone reviennent à leurs valeurs initiales dans les		Après administration répétée du dispositif de VIVELLEDOT 50 µg /24 h les valeurs des Cmax et Cmin à l'état d'équilibre sont de 57 et 28 pg/ml, respectivement pour l'estradiol et de 42 et 31 pg/ml respectivement pour l'estrone.		

LIBELLE PRECEDENT	MODIFICATIONS D'A.M.M. INTERVENUES DEPUIS LES 5 DERNIÈRES ANNÉES
<p>24 heures qui suivent le retrait du dispositif.</p> <p>Après administration répétée du dispositif de VIVELLEDOT 50 µg /24 h les valeurs des Cmax et Cmin à l'état d'équilibre sont de 57 et 28 pg/ml, respectivement pour l'estradiol et de 42 et 31 pg/ml respectivement pour l'estrone.</p>	<p><u>Distribution</u></p> <p>L'estradiol est lié à plus de 50 % aux protéines plasmatiques telles que la protéine de transport des hormones sexuelles et l'albumine. Seuls 2 % sont libres et biologiquement actifs.</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>L'estradiol appliqué par voie transdermique est métabolisé de la même façon que l'hormone endogène. L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie et ses principaux métabolites sont l'estrone, puis plus tard l'estriol, l'épiestriol et le catéchol et leurs conjugués (glucuronides, sulfates). Les isoformes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP3A4 catalysent l'hydroxylation de l'estradiol en estriol. L'estriol est glucuroconjugué par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'être humain. Les métabolites de l'estradiol subissent un cycle entérohépatique.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>Les sulfates et les esters glucuronides ainsi qu'une faible proportion d'estradiol et de plusieurs autres métabolites sont éliminés dans les urines. Seule une petite quantité est éliminée dans les fèces. La demi-vie de l'estradiol étant courte (environ 1 heure), les concentrations sériques d'estradiol et d'estrone reviennent à leurs valeurs initiales dans les 24 heures qui suivent le retrait du dispositif.</p>
Données de sécurité préclinique	
<p>La toxicité de l'estradiol est connue. 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.</p>	<p>Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. L'administration continue à long terme d'estrogènes naturels et synthétiques chez certaines espèces animales augmente la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col utérin, du vagin, des testicules et du foie ainsi que la fréquence des tumeurs lymphoïdes et hypophysaires.</p>
Nature et contenu de l'emballage extérieur	
<p>Dispositif transdermique conditionné individuellement en sachet d'aluminium laminé scellé ; boîtes de 2, 8 ou 24.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>Dispositif transdermique conditionné individuellement en sachet d'aluminium laminé scellé ; boîtes de 2, 8, 24 ou 26.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>