

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2016

***ESTREVA, FEMSEPT et FEMSEPCOMBI dispositif phase 1 :
estradiol hémihydraté
FEMSEPTTEVO et FEMSEPCOMBI dispositif phase 2 :
estradiol hémihydraté/lévonorgestrel***

FEMSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 346 107 8 3)

FEMSEPT 75 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 346 106 1 5)

FEMSEPT 100 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 346 105 5 4)

**FEMSEPTTEVO 50 microgrammes/7 microgrammes/24 heures,
dispositif transdermique**

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 367 594 5 9)

**FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures,
dispositif transdermique**

B/4 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 355 311 3 1)

ESTREVA 0,1 %, gel

B/1 tube de 50 g avec pompe doseuse (CIP : 34009 339 130 8 3)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	FEMSEPT et ESTREVA : G03CA03 FEMSEPTTEVO : G03FA11 FEMSEPCOMBI : G03FB09
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ESTREVA 0,1%, gel : 10 juillet 1995 (procédure de reconnaissance mutuelle) FEMSEPT : 6 mars 1998 (procédure nationale) FEMSEPTTEVO : 15 février 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle) FEMSEPCOMBI : 27 septembre 2000 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs le 26/05/2016
Conditions de prescription et de délivrance	FEMSEPT et ESTREVA : Liste II FEMSEPTTEVO et FEMSEPCOMBI : Liste I
Classification ATC	2015 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03C Estrogènes G03CA Estrogènes naturels et hémi-synthétiques non associés G03CA03 Estradiol G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F Combinaison de progestatifs et estrogènes G03FA Progestatifs et estrogènes en combinaison fixe G03FA11 Lévonorgestrel et estrogène G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F Combinaison de progestatifs et estrogènes G03FB Progestatif et estrogènes, association séquentielle G03FB09 Lévonorgestrel et estrogène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/09/2011.

Dans ses derniers avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR de ESTREVA, FEMSEPT, FEMSEPTCOMBI et FEMSEPTTEVO était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

ESTREVA, FEMSEPTCOMBI :

« 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. »

FEMSEPTTEVO :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

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

FEMSEPT :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

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 1^{er} septembre 2008 au 31 août 2011).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf annexe).

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016) :

- FEMSEPT a fait l'objet de 7162 prescriptions.
- FEMSEPTCOMBI a fait l'objet de 10368 prescriptions.
- FEMSEPTTEVO a fait l'objet de 9062 prescriptions

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

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), ESTREVA a fait l'objet de 480 609 prescriptions.

ESTREVA a été majoritairement prescrit dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (56% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place d'ESTREVA, FEMSEPT, FEMSEPTCOMBI et FEMSEPTTEVO 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

- ▀ 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 cette spécialité (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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ESTREVA, FEMSEPT, FEMSEPTCOMBI et FEMSEPTEVO reste important dans l'indication de l'AMM.

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, notamment :

- avant d'instaurer ou de réinstaurer 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 réévalué régulièrement,

au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfique/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ces tableaux.

FEMSEPT, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h, 100 µg/24 h, dispositif transdermique :

Les modifications surlignées en jaune correspondent à la notification approuvée par l'ANSM en date du 8 octobre 2013.

Les modifications surlignées en vert correspondent à la notification approuvée par l'ANSM en date du 10 mai 2016.

FEMSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	
Ancien libellé (28/10/2011)	Nouveau libellé (22/04/2016)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>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>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles). L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>L'application du dispositif est à renouveler tous les 7 jours.</p> <p>Pour débiter 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 FEMSEPT 50 µg/24 h. En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter.</p> <p>L'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée.</p> <p>FEMSEPT 50 µg/24 h peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Cyclique (discontinu), pendant 21 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement 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. <p>S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Appliquer FEMSEPT une fois par semaine, c'est à dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours.</p> <p>Pour débiter 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 FEMSEPT 50 microgrammes/24 h. En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels :</p> <ul style="list-style-type: none">• si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter,• l'apparition d'une sensation de tension des seins, de métrorragies, de rétention d'eau ou ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée. <p>FEMSEPT 50 microgrammes/24 h peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Cyclique</u> (discontinu), pendant 21 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.• <u>Continu</u>, 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. <p>S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais</p>

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 FEMSEPT 50 µg/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 FEMSEPT 50 µg/24 h 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 FEMSEPT 50 µg/24 h est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque 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 spotting et saignements.

Mode d'administration

Une fois le feuillet de protection détaché, FEMSEPT 50 µg/24 h doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.

La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.

FEMSEPT 50 µg/24 h ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit.

Maintenir une pression de 30 secondes environ sur l'ensemble du dispositif transdermique (la chaleur est essentielle pour assurer une bonne adhésion).

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

Dans l'éventualité d'un décollement du dispositif (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements) : 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.

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 FEMSEPT 50 microgrammes/24 h.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle 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 FEMSEPT 50 microgrammes/24 h 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 FEMSEPT 50 microgrammes/24 h est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque 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.

Mode d'administration

Une fois le feuillet de protection détaché, FEMSEPT 50 microgrammes/24 h doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.

La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.

FEMSEPT 50 microgrammes/24 h ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit.

Maintenir une pression de 30 secondes environ sur l'ensemble du dispositif transdermique (la chaleur est essentielle pour assurer une bonne adhésion).

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

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

Dans le cas d'un décollement du dispositif transdermique (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utilisez un dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique

	<p>initial.</p> <p>En cas d'oubli de remplacement de FEMSEPT 50 microgrammes/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.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ; • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ; • Hémorragie génitale non diagnostiquée ; • Hyperplasie endométriale non traitée ; • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux 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 connue au principe actif ou à l'un des excipients ; • Porphyrie. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein. • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple: cancer de l'endomètre). • Hémorragie génitale non diagnostiquée. • Hyperplasie endométriale non traitée. • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). • Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (voir rubrique 4.4). • Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple: angor, infarctus du myocarde). • Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques. • Porphyrie
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</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>Examen clinique et surveillance</p> <p>Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</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>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.</p> <p>Examen clinique et surveillance</p> <p>Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du</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.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPT 50 µg/24 h, **dispositif transdermique**, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- **antécédent ou** présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 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.

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 ;

traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris **des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie**, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que FEMSEPT 50 microgrammes/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 **et le rapport bénéfice/risque du THS réévalué individuellement**. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPT 50 **microgrammes/24 h**, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose,
- présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous),
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple: 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.

Allergie de contact

Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants:

- ictère ou altération de la fonction hépatique,

- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale

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.

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

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriase. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriase chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriase.

Cancer du sein

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 associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique 4.8).

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).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (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.

- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée de type migraine inhabituelle,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8).

Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estro-progestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriase. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriase chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriase.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS.

Traitement par une association estro-progestative

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » 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 (voir rubrique 4.8).

Traitement par des estrogènes seuls

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les

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.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Le THS est associé à un risque 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 risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices.

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 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 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

femmes utilisant un traitement par une association estro-progestative (voir rubrique 4.8).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

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

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

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : **utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (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.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

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

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

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 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.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) 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 cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

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 combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour

Maladie coronarienne

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

Traitement par une association estro-progestative

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux

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

1 000 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.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au 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.

Autres précautions d'emploi

- 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 FEMSEPT 50 µg/24 h, dispositif transdermique.

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

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 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).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- 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 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).
- Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème, notamment chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un

continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 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.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante 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 et progestatifs.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

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

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

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 corticostéroïd-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.

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

Sans objet.

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

FEMSEPT n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (études cliniques) :

	Fréquent	Peu fréquent	rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse Migraine	Aggravation d'une épilepsie

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-après présente les effets indésirables observés avec FEMSEPT ou d'autres THS contenant du 17β-estradiol.

Système Organe Classe (MedDRA)	Très fréquents (> 1/10)	Fréquents (□ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (□ 1/1000, < 1/100)	Rares (□ 1/10000, < 1/1000)	Très rares (< 1/10000)	Fréquence indéterminée

Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Cancer du sein
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle	Infections et infestations		Vaginite, candidose vaginale,				
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire Hypertrophie mammaire Dysménorrhée Ménorragie Métrorragie Leucorrhée Hyperplasie endométriale (voir rubrique 4.4)	Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin Vaginite/candidose vaginale	Galactorrhée	Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	Urticairé, Réaction anaphylactique	
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique	Troubles du métabolisme et de la nutrition					Diminution de la tolérance aux glucides	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau Acné	Affections psychiatriques		Dépression, troubles de l'humeur, Nervosité, insomnie		Troubles de la libido		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Modification du poids (augmentation ou diminution) Rétention hydrique avec œdème périphérique Réaction au site d'application (érythème, prurit)	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)	Affections du système nerveux	Céphalées		Migraine, vertiges	Paresthésies	Chorée	
Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Modification de la libido	Affections oculaires					Intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Flatulence Vomissement		Affections vasculaires			Augmentation de la pression artérielle	Thromboembolie veineuse		
				Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement	Vomissements			
				Affections hépato-biliaires				Affections de la vésicule biliaire, calculs biliaires		
				Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	érythème, démangeaisons	Acné, prurit, sécheresse de la peau	Décoloration de la peau	Alopécie	Nécrose cutanée hirsutisme	
				Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		Myasthénie		Douleurs aux extrémités

Affections des organes de reproduction et du sein	Tension et douleur mammaires, dysménorrhée, troubles menstruels	Augmentation du volume des seins, ménorragies, leucorrhées, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, hyperplasie de l'endomètre		Léiomyomes utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux		Fibrose kystique du sein
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'application (1)	Douleurs, asthénie, œdèmes périphériques, variations de poids				
Investigations			Augmentation du taux des transaminases			

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

Cancer du sein

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.

Pour les *estrogènes seuls*, 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).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

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, IC 95 % : 1,88 - 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 - 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 - 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 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. Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

Risque de Cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le 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.

Etude Million Women Study – Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement.

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			

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- Sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- Sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :

- Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
 - 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.
- Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
 - 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.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 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.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1 000 femmes du groupe placebo :
 - Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :
 - Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

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) (voir rubrique 4.4).

Cancer de l'endomètre

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.

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 1 000 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.

50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

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.

*Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés

Etude WHI aux Etats-Unis – Risque additionnel de cancer du sein 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 (IC 95%)
Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équilibrés)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Associations estroprogestatives (CEE + MPA)#			
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, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

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

Risque de Cancer de l'endomètre

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

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

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

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude 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)).

Risque de Cancer de l'ovaire

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 à 95% 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas le 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 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (c.a.d : 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, voir rubriques 4.3 et 4.4 ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4).

FEMSEPTEVO, 50 µg/7 µg/24 h, dispositif transdermique :

Les modifications surlignées en jaune correspondent à la notification approuvée par l'ANSM en date du 31 mai 2013, relative à la mise en ligne avec le core SPC européen des THS.

Les modifications surlignées en bleu correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 23 juillet 2015 (Ajout d'un paragraphe relatif à la « Déclaration des effets indésirables suspectés » en section 4.8).

Les modifications surlignées en rose correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 25 janvier 2016, relative à la mise en ligne avec le core SPC européen des THS.

Les modifications surlignées en vert correspondent à la notification déposée en avril 2016 relatives aux nouvelles données épidémiologiques dans le cancer de l'ovaire (Recommandations du PRAC).

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique	
Ancien libellé (14/10/2008)	Nouveau libellé
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement est limitée chez les femmes âgées de plus de 65 ans.</p>	<p>DONNEES CLINIQUES</p> <p>Indications thérapeutiques Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <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 (par 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 (par exemple : angor, infarctus du myocarde) ; • Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; • Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ; 	<p>Contre-indications</p> <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) ; • Hémorragies génitales non diagnostiquées ; • Hyperplasie endométriale non traitée ; • Antécédents d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • Anomalies thrombophiliques connues (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ; • Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde) ; • Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique jusqu'à

FEMSEPTevo 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

- 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.

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPTevo, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1^{er}

Nouveau libellé

- normalisation des tests hépatiques ;
- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients ;
- Porphyrie.

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

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptés 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, incluant les outils d'imagerie appropriés (par exemple mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPTevo, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- 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 ;

FEMSEPTIVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

- degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'œstrogènes seuls (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

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.

Nouveau libellé

- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otosclérose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométrial est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement œstro-progestatif combiné continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

- 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.

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

Cancer du sein

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 associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique « 4.8 Effets indésirables »).

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).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (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.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins 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.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Le THS est associé à un risque 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 risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices.
- 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 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15

Nouveau libellé

Cancer du sein

Les données globales suggèrent un risque majoré de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées prenant une combinaison estroprogestative, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS par estrogènes seuls, ce risque dépendant de la durée de la prise du THS.

L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo *Women's Health Initiative Study (WHI)* et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 ans de traitement (voir rubrique 4.8).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

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 ovarien

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

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes 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).

Thromboembolie veineuse

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

Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

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

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

- (meilleure estimation = 9) pour 1 000 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 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.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des œstrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (*Heart and Estrogen/progestin*

Nouveau libellé

concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.
Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie électorale, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.
Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).
En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), le THS est contre-indiqué.
Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.
Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de symptôme thromboembolique potentiel (notamment œdème douloureux de la jambe, douleur subite dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde des femmes avec ou sans coronaropathie existante ayant reçu un THS œstrogénique ou à base d'œstrogènes seuls.

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

Replacement Study) 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 cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

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 combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 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.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au 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.

Autres précautions d'emploi :

- 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 des principes actifs de FEMSEPTEVO.
- 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

Nouveau libellé

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

Accident vasculaire cérébral ischémique

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

Autres précautions d'emploi

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

FEMSEPTevo 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

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, céruléoplasmine).

- 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.

Nouveau libellé

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 (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée 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, céruléoplasmine).

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) sous traitement par FEMSEPTevo au cours des essais cliniques ont été des réactions cutanées au niveau du site d'application, des tensions mammaires et des métrorragies ou spottings. Les réactions cutanées, pour la plupart d'intensité légère, disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif. Dans la majorité des cas, les tensions mammaires rapportées étaient d'intensité légère à modérée et tendaient à diminuer sous traitement avec le temps.

Les autres effets indésirables **potentiels** sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Système	Effets indésirables fréquents (> 1/100, <1/10)	Effets indésirables peu fréquents (>1/1 000, <1/100)	Effets indésirables rares (>1/10 000, <1/1 000)
Troubles généraux		Rétention hydrique / œdème / augmentation ou perte de poids, fatigue, crampes des membres inférieurs,	

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) sous traitement par FEMSEPTevo au cours des essais cliniques ont été des réactions cutanées au niveau du site d'application, des tensions mammaires et des métrorragies ou spottings. Les réactions cutanées, pour la plupart d'intensité légère, disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif. Dans la majorité des cas, les tensions mammaires rapportées étaient d'intensité légère à modérée et tendaient à diminuer sous traitement avec le temps.

Les autres effets indésirables sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Effets indésirables rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Troubles généraux		Rétention hydrique/œdème /prise ou perte de poids, fatigue, crampes des membres inférieurs	
Affections du système	Céphalées	Vertiges, migraine	

FEMSEPTIVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges, migraines	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Ballonnements, crampes abdominales, nausées	Lithiase biliaire, ictère cholestatique
Affections cardio-vasculaires		Hypertension artérielle	
Affections des organes reproducteurs et des seins	Mastodynies	Hyperplasie de l'endomètre, Modifications bénignes du tissu mammaire	Augmentation de la taille d'un fibrome utérin
Affections psychiatriques		Dépression	

Cancer du sein

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.

Pour les *estrogènes seuls*, 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).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

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, IC 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 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.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du

Nouveau libellé

nerveux			
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Ballonnements, crampes abdominales, nausées	Lithiase biliaire, ictère cholestatique
Affections cardio-vasculaires		Hypertension artérielle	
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastodynie	Hyperplasie de l'endomètre, modifications bénignes du tissu mammaire	Augmentation de taille d'un fibrome utérin
Affections psychiatriques		Dépression	

Risque de cancer du sein

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

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

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (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.

Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1 000 non-utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*2	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
-------------------	--	--------------------------------	---

Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein différant d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

sein entre 50 et 64 ans ;

- sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
 Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
 - 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.
 Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
 - 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.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 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.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :
 Pour 1 000 femmes du groupe placebo :
 Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
 Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :

- Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

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) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Cancer de l'endomètre
 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.
 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 1 000 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.
 D'autres effets indésirables sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe) :

Nouveau libellé

de manière proportionnelle.

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

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogène CEE uniquement			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
Estrogène et progestatif CEE+MPA‡			
50-79	14	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, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
 2 *Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.
 3 *Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.
 Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).
 Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
 L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude *Million*

FEMSEPTEVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (14/10/2008)

- 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, voir rubriques 4.3 "Contre-indications" et 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (cf. rubrique 4.4).

Nouveau libellé

Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes 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 de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thrombo-embolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI : risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul ^a			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, voir rubrique 4.4.

FEMSEPTIVO 50 microgrammes / 7 microgrammes / 24 heures, dispositif transdermique											
Ancien libellé (14/10/2008)	Nouveau libellé										
	Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique⁵ sur 5 ans d'utilisation <table border="1"> <thead> <tr> <th>Plage d'âge (ans)</th> <th>Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</th> <th>Rapport de risque et IC à 95 %</th> <th>Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50-59</td> <td>8</td> <td>1,3 (1,1-1,6)</td> <td>3 (1-5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4 *Étude chez des femmes hystérectomisées 5 *aucune distinction n'a été établie entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.</p>			Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans	50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans								
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)								
	D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par oestrogènes/progestatifs : <ul style="list-style-type: none"> • Affections biliaires. • Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire. • Probable démence au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4). 										
	Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr .										

FEMSEPTCOMBI, dispositif transdermique :

Les modifications surlignées en bleu correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 12 août 2015 (Ajout d'un paragraphe relatif à la « Déclaration des effets indésirables suspectés » en section 4.8)

Les modifications surlignées en vert correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 12 mai 2016, relative aux nouvelles données épidémiologiques dans le cancer de l'ovaire (Recommandation du PRAC).

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	
Ancien libellé (04/10/2011)	Nouveau libellé 28/04/2016
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	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

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

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

Examen clinique et surveillance

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 précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptés 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, incluant les outils d'imagerie appropriés (mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPTCOMBI, en particulier:

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

Nouveau libellé 28/04/2016

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

Examen clinique et surveillance

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 précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptés 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, incluant les outils d'imagerie appropriés (mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FEMSEPTCOMBI, en particulier:

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

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

- épilepsie;
- asthme;
- otosclérose.

Arrêt immédiat du traitement:

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants:

ictère ou altération de la fonction hépatique;
augmentation significative de la pression artérielle;
céphalée de type migraine inhabituelle;
grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométrial est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes ([voir rubrique 4.8](#)). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement œstro-progestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

Des métrorragies et des « spotting » 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.

Cancer du sein

Les données globales suggèrent un risque majoré de cancer du sein chez les femmes prenant une combinaison estroprogestative, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS par estrogènes seuls, ce risque dépendant de la durée de la prise du THS.

L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné,

Nouveau libellé 28/04/2016

- épilepsie;
- asthme;
- otosclérose.

Arrêt immédiat du traitement:

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants:

- ictère ou altération de la fonction hépatique;
- augmentation significative de la pression artérielle;
- céphalée de type migraine inhabituelle;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométrial est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes ([voir rubrique 4.8](#)). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement œstro-progestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

Des métrorragies et des « spotting » 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.

Cancer du sein

Les données globales suggèrent un risque majoré de cancer du sein chez les femmes prenant une combinaison estroprogestative, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS par estrogènes seuls, ce risque dépendant de la durée de la prise du THS.

L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 ans ([voir rubrique](#)

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)	Nouveau libellé 28/04/2016
<p>apparaissant au bout d'environ 3 ans (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'augmentation du risque devient significative 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 œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.</p> <p><u>Cancer ovarien</u></p> <p>Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5-10 ans) de produits de THS à base d'œstrogènes a été associée à un risque légèrement majoré de cancer ovarien (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des études, incluant l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation longue durée de THS combinés peut conférer un risque similaire ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Thromboembolie veineuse</u></p> <p>Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.</p> <p>Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.</p> <p>Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut</p>	<p>4.8).</p> <p>L'augmentation du risque devient significative 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 œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.</p> <p><u>Cancer ovarien</u></p> <p>Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.</p> <p>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.</p> <p>D'autres études, incluant l'étude 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).</p> <p><u>Thromboembolie veineuse</u></p> <p>Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.</p> <p>Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.</p> <p>Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage</p>

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si un déficit thrombophilique est identifié qui se distingue de thromboses de membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S, ou en protéine C, ou combinaison de déficits), le THS est contre-indiqué.

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

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de symptôme thromboembolique potentiel (notamment œdème douloureux de la jambe, douleur subite dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde des femmes avec ou sans coronaropathie existante ayant reçu un THS estroprogestatif ou à base d'œstrogènes seuls.

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

Accident vasculaire cérébral ischémique

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

Autres précautions d'emploi

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

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.

De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une

Nouveau libellé 28/04/2016

peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si un déficit thrombophilique est identifié qui se distingue de thromboses de membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S, ou en protéine C, ou combinaison de déficits), le THS est contre-indiqué.

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

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de symptôme thromboembolique potentiel (notamment œdème douloureux de la jambe, douleur subite dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde des femmes avec ou sans coronaropathie existante ayant reçu un THS estroprogestatif ou à base d'œstrogènes seuls.

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

Accident vasculaire cérébral ischémique

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

Autres précautions d'emploi

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

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

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).

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

Nouveau libellé 28/04/2016

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).

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

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

Nouveau libellé 28/04/2016

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec FEMSEPTCOMBI au cours des essais cliniques ont été des réactions au niveau du site d'application. Ces effets disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif.

Les autres effets indésirables sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Système	Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100	Effets indésirables rares > 1/10.000, < 1/1000
Etat général	Céphalées Mastodynie	Rétention hydrique/ œdème/ augmentation ou perte de poids, fatigue, vertiges, crampes des membres inférieurs, migraine	
Gastro-intestinal	Nausées Vomissements	Ballonnements Crampes abdominales	Lithiase biliaire Ictère cholestatique
Cardio-vasculaire		Hypertension artérielle	
Reproducteur	Métrorragies Spottings	Dysménorrhée Hyperplasie de l'endomètre Tumeurs bénignes du sein	Augmentation de la taille d'un fibrome utérin
Psychiatrique	Augmentation ou diminution de la libido		Dépression

Risque de cancer du sein

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

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

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation ([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.

Etude Million Women Study (MWS): risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*2	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes seuls			

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec FEMSEPTCOMBI au cours des essais cliniques ont été des réactions au niveau du site d'application. Ces effets disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif.

Les autres effets indésirables sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Système	Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100	Effets indésirables rares > 1/10.000, < 1/1000
Etat général	Céphalées Mastodynie	Rétention hydrique/ œdème/ augmentation ou perte de poids, fatigue, vertiges, crampes des membres inférieurs, migraine	
Gastro-intestinal	Nausées Vomissements	Ballonnements Crampes abdominales	Lithiase biliaire Ictère cholestatique
Cardio-vasculaire		Hypertension artérielle	
Reproducteur	Métrorragies Spottings	Dysménorrhée Hyperplasie de l'endomètre Tumeurs bénignes du sein	Augmentation de la taille d'un fibrome utérin
Psychiatrique	Augmentation ou diminution de la libido		Dépression

Risque de cancer du sein

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

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

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation ([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.

Etude Million Women Study (MWS): risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*2	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes seuls			

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

Nouveau libellé 28/04/2016

50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation Remarque: l'incidence de base du cancer du sein diffère d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.			

50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation Remarque: l'incidence de base du cancer du sein diffère d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.			

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

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

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogène CEE uniquement			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*3
Estrogène et progestatif CEE+MPA[†]			
50-79	14	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogène CEE uniquement			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*3
Estrogène et progestatif CEE+MPA[†]			
50-79	14	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, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement: après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
²* Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.
³* Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

[†]Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement: après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
²* Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.
³* Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées
 Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.
 Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre ([voir rubrique 4.4](#)).
 Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
 L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer ovarien

L'utilisation prolongée d'un estrogène seul et d'un traitement estroprogestatif combiné a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées
 Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.
 Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre ([voir rubrique 4.4](#)).
 Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
 L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire diagnostiqué (voir rubrique 4.4).
 Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices.

Risque de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thrombo-embolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS ([voir rubrique 4.4](#)). Les résultats des études WHI sont présentés:

Etudes WHI: risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans ([voir rubrique 4.4](#)).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, [voir rubrique 4.4](#).

Etudes WHI combinées: risque supplémentaire d'AVC ischémique*5 sur 5 ans

Nouveau libellé 28/04/2016

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 de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thrombo-embolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS ([voir rubrique 4.4](#)). Les résultats des études WHI sont présentés:

Etudes WHI: risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans ([voir rubrique 4.4](#)).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, [voir rubrique 4.4](#).

Etudes WHI combinées: risque supplémentaire d'AVC ischémique*5 sur 5 ans d'utilisation

FEMSEPTCOMBI 50 microgrammes/10 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Ancien libellé (04/10/2011)

Nouveau libellé 28/04/2016

d'utilisation

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

4 * Etude chez des femmes hystérectomisées.

5* aucune distinction n'a été établie entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

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

- Affections biliaires;
- troubles cutanées et sous-cutanées: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire;
- Probable démence au-delà de 65 ans ([voir rubrique 4.4](#)).

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

4 * Etude chez des femmes hystérectomisées.

5* aucune distinction n'a été établie entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

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

- Affections biliaires;
- troubles cutanées et sous-cutanées: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire;
- Probable démence au-delà de 65 ans ([voir rubrique 4.4](#)).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

ESTREVA 0,1%, gel

Les modifications surlignées en jaune correspondent à la notification approuvée par l'ANSM lors du renouvellement d'autorisation sur le marché en date du 15 novembre 2011.

Les modifications surlignées en rose correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 19 novembre 2013 (mise en ligne avec le CCSI de l'oestradiol).

Les modifications surlignées en bleu correspondent à la notification approuvée par le RMS en date du 14 août 2015 (Ajout d'un paragraphe relatif à la « Déclaration des effets indésirables suspectés » en section 4.8).

Les modifications surlignées en vert correspondent à la notification approuvée le 26 mai 2016 relatives aux nouvelles données épidémiologiques dans le cancer de l'ovaire (Recommandations du PRAC).

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)

4.2. Posologie et mode d'administration

ESTREVA 0,1 %, gel est présenté en flacon avec pompe doseuse. Plusieurs pressions peuvent être nécessaires lorsque le flacon est entamé pour amorcer la pompe : la première dose pouvant ne pas être exacte, il est conseillé de l'éliminer.

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

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

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

La posologie de départ sera adaptée en fonction des besoins individuels des patientes, d'une éventuelle production résiduelle d'estradiol et des paramètres pharmacocinétiques individuels.

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

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).

Chez des femmes non hystérectomisées, il est hautement recommandé d'associer un progestatif au moins 12 à 14 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

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

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

1) discontinu (de façon cyclique) pendant 24 à 28 jours, suivi d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement estrogénique. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

2) continu : sans aucune période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif sera administré au moins 12 jours par mois. Une hémorragie de privation peut apparaître à l'arrêt du progestatif.

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

Nouveau libellé 25/04/2016

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

Chez les femmes ayant un utérus intact, la prise concomitante d'un progestatif pendant au moins 12 à 14 jours par cycle est essentielle, pour prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » - Hyperplasie de l'endomètre.

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

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

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

2) Continu : sans période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours par mois. Des hémorragies de privation peuvent apparaître à l'arrêt du progestatif.

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

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
<p>L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de spotting.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>La surface d'application doit être équivalente à deux fois la taille d'une main. Le gel sera appliqué par la patiente de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur une peau propre, sèche et intacte, sur l'abdomen, les cuisses, les bras ou les épaules. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins ou sur les muqueuses. Le contact avec les yeux doit être évité. Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher 2 minutes avant de mettre un vêtement. Le gel ne tache pas. Il est conseillé de se laver les mains après l'application du gel.</p>	<p>La surface d'application doit être l'équivalent de deux fois la taille d'une main. Le gel sera appliqué par la patiente sur une peau propre, sèche et intacte, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur le ventre, les cuisses, les bras ou les épaules. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins ni sur les muqueuses. Le contact avec les yeux doit être évité. Le massage est inutile, mais il est recommandé d'attendre 2 minutes avant d'enfiler un vêtement. Le gel ne tache pas. Se laver les mains après l'application. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de métrorragies et de spotting.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein connu, passé ou suspecté ; • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (cancer endométrial, etc.); • Hémorragie génitale non diagnostiquée ; • Hyperplasie endométriale non traitée ; • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • Troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ; • Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angor, infarctus du myocarde, etc.) ; • Maladie hépatique aiguë, ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests hépatiques ne se sont pas revenus à la normale ; • Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients ; • Porphyrie 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein connu, passé ou suspecté. • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (cancer endométrial, etc.). • Hémorragie génitale non diagnostiquée. • Hyperplasie endométriale non traitée. • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). • Troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angor, infarctus du myocarde, etc.). • Maladie hépatique aiguë, ou antécédents de maladie hépatique, tant que les fonctions hépatiques ne se sont pas revenues à la normale. • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Porphyrie.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dans le traitement des symptômes postménopausiques, le THS (traitement hormonal substitutif) ne doit être initié qu'en présence de symptômes affectant défavorablement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit être effectuée au moins une fois par an, et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu dépasse le</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dans le traitement des symptômes postménopausiques, le THS (traitement hormonal substitutif) ne doit être initié qu'en présence de symptômes affectant défavorablement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit être effectuée au moins une fois par an, et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu dépasse le risque.</p>

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)

risque.

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

Examen médical et surveillance

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

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

Affections nécessitant une surveillance

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

- Le léiomyome (fibromes utérins) ou l'endométriose
- les facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-après)
- les facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, notamment en cas de cancer du sein chez des apparentées du 1^{er} degré
- Hypertension
- les atteintes hépatiques (ex. adénome hépatique)
- le diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- la cholélithiase
- la migraine ou céphalée (sévère)
- le lupus érythémateux disséminé
- un antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-après)
- l'épilepsie
- l'asthme
- l'otosclérose

Nouveau libellé 25/04/2016

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

Examen médical et surveillance

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

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

Affections nécessitant une surveillance

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

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

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
<p>Motifs d'arrêt immédiat du traitement Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de découverte d'une contre-indication ou dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse ou dégradation de la fonction hépatique • Augmentation significative de la pression artérielle • Nouvelle survenue de céphalée migraineuse • Grossesse <p>Hyperplasie et carcinome de l'endomètre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans. • L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls. <p>• Des métrorragies et de légers saignements vaginaux (spottings) peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si ces événements débutent un certain temps après l'initiation du traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, leurs causes doivent être recherchées, avec notamment une biopsie endométriale pour éliminer une lésion maligne endométriale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sans opposition, la stimulation estrogénique peut conduire à une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriopse. Pour cette raison, l'association d'un progestatif au traitement estrogénique substitutif doit être envisagée chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriopse, en cas d'endométriopse résiduelle. <p>Cancer du sein D'une manière générale, les données tendent à indiquer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • l'otosclérose. • <u>Motifs d'arrêt immédiat du traitement</u> Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de découverte d'une contre-indication ou dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse ou dégradation de la fonction hépatique. • Augmentation significative de la pression artérielle. • Nouvelle survenue de céphalée migraineuse. • Grossesse. <p><u>Hyperplasie et carcinome de l'endomètre</u> Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est majoré lors de l'administration d'œstrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans. L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.</p> <p>Pour des doses orales d'estradiol > 2 mg, d'œstrogènes conjugués équinés > 0,625 mg et patches > 50 µg/jour, la sécurité conférée à l'endomètre par l'adjonction d'un progestatif n'a pas été démontrée.</p> <p>Des métrorragies et de légers saignements vaginaux (spottings) peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si ces événements débutent un certain temps après l'initiation du traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, leurs causes doivent être recherchées, avec notamment une biopsie endométriale pour éliminer une lésion maligne endométriale.</p> <p>Sans opposition, la stimulation estrogénique peut conduire à une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriopse. Pour cette raison, l'association d'un progestatif au traitement estrogénique substitutif doit être envisagée chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriopse, en cas d'endométriopse résiduelle.</p> <p><u>Cancer du sein</u> D'une manière générale, les données tendent à indiquer une augmentation du</p>

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
<p>estroprogestatif combiné, et peut-être aussi à base d'estrogènes seuls, dépendant de la durée de du traitement.</p> <p>Un essai randomisé contrôlé contre placebo, la « Women's Health Initiative study » (WHI), ainsi que les études épidémiologiques, montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS estroprogestatif, apparaissant après environ 3 ans de traitement (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'essai WHI n'a pas révélé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées recevant un THS à base d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont pour la plupart montré une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, nettement inférieure à celle constatée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (voir rubrique 4.8).</p> <p>Le risque excédentaire apparaît en quelques années d'utilisation, mais revient à la normale quelques années (au plus cinq ans) après l'arrêt du traitement.</p> <p>Le THS, en particulier l'association estroprogestative, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut altérer la détection radiologique du cancer du sein.</p> <p>Cancer ovarien</p> <p>Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (pendant au moins 5 à 10 ans) d'un THS à base d'estrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.8).</p> <p>Certaines études, dont l'essai WHI, tendent à indiquer que l'utilisation à long terme d'un THS combiné pourrait conférer un risque similaire, ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).</p> <p>Thromboembolie veineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue de cet événement est plus probable au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8). Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués 	<p>risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement estroprogestatif combiné, et peut-être aussi à base d'estrogènes seuls, dépendant de la durée de du traitement.</p> <p>Traitement estroprogestatif combiné</p> <p>Un essai randomisé contrôlé contre placebo, la « Women's Health Initiative study » (WHI), ainsi que les études épidémiologiques, montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS estroprogestatif, apparaissant après environ 3 ans de traitement (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).</p> <p>Traitement estrogénique seul</p> <p>L'essai WHI n'a pas révélé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées recevant un THS à base d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont pour la plupart montré une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, nettement inférieure à celle constatée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).</p> <p>Le risque excédentaire apparaît en quelques années d'utilisation, mais revient à la normale quelques années (au plus cinq ans) après l'arrêt du traitement.</p> <p>Le THS, en particulier l'association estroprogestative, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut altérer la détection radiologique du cancer du sein.</p> <p>Cancer ovarien</p> <p>Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.</p> <p>Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes 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.</p> <p>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).</p> <p>Thromboembolie veineuse</p> <p>Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue de cet événement est plus probable au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).</p>

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
<p>chez ces patientes (voir rubrique 4.3).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV. • Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie électorale, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité. • Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage). En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), le THS est contre-indiqué. • Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS. • Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il doit être demandé à la patiente de contacter son médecin immédiatement en cas d'apparition d'un symptôme thromboembolique potentiel (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, dyspnée). <p>Maladie coronarienne</p> <p>Les essais contrôlés randomisés n'indiquent pas l'existence d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une maladie coronarienne ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement estrogénique seul.</p> <p>Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par combinaison estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un œstrogène et d'un progestatif</p>	<p>Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.</p> <p>Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie électorale, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.</p> <p>Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.</p> <p>Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il doit être demandé à la patiente de contacter son médecin immédiatement en cas d'apparition d'un symptôme thromboembolique potentiel (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, dyspnée).</p> <p>Les patientes ayant un antécédent de TEV ou d'états thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV, et le THS peut accroître ce risque. L'utilisation de THS est donc contre-indiquée chez ces patientes.</p> <p>Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage). En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), l'utilisation de THS est contre-indiquée.</p> <p>Maladie coronarienne</p> <p>Les essais contrôlés randomisés n'indiquent pas l'existence d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une maladie coronarienne ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement estrogénique seul.</p> <p>Traitement estroprogestatif combiné</p> <p>Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par combinaison estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de</p>

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
<p>est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.</p> <p>Les données des essais contrôlés randomisés n'ont pas mis en évidence de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement estrogénique seul.</p> <p>Accident vasculaire cérébral ischémique Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).</p> <p>Autres affections médicales</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 présentant une hypertriglycémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement substitutif par œstrogène ou hormonal, car de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques, conduisant à une pancréatite, ont été observés sous estrogénothérapie dans cette situation. • Les estrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid binding globulin), conduisant à une élévation des taux circulants d'hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de T4 (mesurée sur colonne ou par dosage radioimmunologique) et de T3 (mesurée par dosage radioimmunologique). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Un taux sérique élevé d'autres protéines de fixation est possible, comme la transcortine (CGB) ou la SHBG (sex- hormone-binding globulin), conduisant à une augmentation des corticoïdes ou des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine). • Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données 	<p>maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un estrogène et d'un progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.</p> <p>Traitement estrogénique seul Les données des essais contrôlés randomisés n'ont pas mis en évidence de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement estrogénique seul.</p> <p>Accident vasculaire cérébral ischémique Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).</p> <p>Autres affections médicales Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.</p> <p>Les femmes présentant une hypertriglycémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement substitutif par œstrogène ou hormonal, car de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques, conduisant à une pancréatite, ont été observés sous estrogénothérapie dans cette situation.</p> <p>Les estrogènes augmentent les taux de TBG (<i>thyroid binding globulin</i>), conduisant à une élévation des taux circulants d'hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (<i>protein-bound iodine</i>), de T4 (mesurée sur colonne ou par dosage radioimmunologique) et de T3 (mesurée par dosage radioimmunologique). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Un taux sérique élevé d'autres protéines de fixation est possible, comme la transcortine (CGB) ou la SHBG (<i>sex- hormone-binding globulin</i>), conduisant à une augmentation des corticoïdes ou des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).</p>

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016			
<p>indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.</p> <p>Risque de transfert de l'estradiol à une autre personne</p> <p>Il existe un risque de transfert de l'estradiol de la personne traitée à une autre personne, par contact cutané étroit si aucune précaution n'est prise.</p> <p>Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • par la patiente : <ul style="list-style-type: none"> o se laver les mains avec du savon après avoir appliqué le gel, o couvrir la zone d'application avec un vêtement une fois que le gel a séché, o se doucher avant toute situation dans laquelle ce type de contact est prévu. • par les personnes non traitées par ESTREVA 0,1 %, gel : <ul style="list-style-type: none"> o en cas de contact avec une zone d'application n'ayant pas été lavée et non couverte d'un vêtement, laver à l'eau et au savon la zone de peau sur laquelle l'estradiol est susceptible d'avoir été transféré. 	<p>Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.</p> <p>Risque de transfert de l'estradiol à une autre personne</p> <p>Il existe un risque de transfert de l'estradiol de la personne traitée à une autre personne, par contact cutané étroit si aucune précaution n'est prise.</p> <p>Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :</p> <p>par la patiente :</p> <ul style="list-style-type: none"> se laver les mains avec du savon après avoir appliqué le gel, couvrir la zone d'application avec un vêtement une fois que le gel a séché, se doucher avant toute situation dans laquelle ce type de contact est prévu. <p>par les personnes non traitées par ESTREVA 0,1 %, gel :</p> <p>en cas de contact avec une zone d'application n'ayant pas été lavée ou qui n'est pas couverte par un vêtement, laver à l'eau et au savon la surface de peau sur laquelle l'estradiol est susceptible d'avoir été transféré.</p> <p>Excipients à effet notoire</p> <p>Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.</p>			
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.</p>			
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Lors des essais cliniques de phase III, les événements indésirables suivants ont été observés, tous à une fréquence inférieure à 10 %. Ces événements sont ceux habituellement observés lors du traitement estrogénique substitutif.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables graves associés à l'utilisation de traitement hormonal substitutif sont également mentionnés dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».</p> <p>Liste tabulée des effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés chez des utilisatrices de traitement hormonal substitutif (THS) par classe de système d'organe (MedDRA SOCs).</p>			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">Classe de système</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Effets indésirables</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Effets indésirables peu fréquents</td> </tr> </table>	Classe de système	Effets indésirables	Effets indésirables peu fréquents	
Classe de système	Effets indésirables	Effets indésirables peu fréquents		

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)			Nouveau libellé 25/04/2016			
d'organe (ex. MedDRA SOC)	fréquents > 1/100 ; < 1/10	>1/1,000 ; < 1/100	Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 ; < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 ; < 1/1 000)
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie Hémorragie utérine Douleurs mammaires	Néoplasme mammaire bénin Écoulement vaginal	Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité	
Affections gastro-intestinales	Nausées Distension abdominale	Vomissements	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids ou perte de poids		
Affections du système nerveux	Céphalées	-	Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, augmentation de la libido ou diminution de la libido
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Sensation de lourdeur	Douleurs musculo-squelettiques	Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements	Migraine
Affections psychiatriques	-	-	Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires	-	Thrombophlébite	Affections cardiaques		Palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Embolie pulmonaire	Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Dyspepsie	Ballonnements, vomissements
Investigations	-	Prise de poids	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Erythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Œdème périphérique Fatigue	Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Prurit	Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux dont spotting	Douleurs mammaires, sensibilité mammaire	Dysménorrhée, écoulement vaginal, syndrome rappelant le syndrome prémenstruel, grossissement des seins
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème	Fatigue

D'après les données de pharmacovigilance, des cas de réactions allergiques, des dermatites de contact au site d'application, ont été signalés (fréquence inconnue).

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée (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.

Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage	Cas supplémentaires	Rapport de risque	Cas supplémentaires
-------	---------------------	-------------------	---------------------

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

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Etude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)

d'âge (ans)	pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 5 ans ²		pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
THS estrogénique seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein différant d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

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

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogène CEE uniquement			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ³
Estrogène et progestatif CEE+MPA⁴			
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, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

2 *Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est

Nouveau libellé 25/04/2016

cancer du sein après 5 ans d'utilisation			
Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*	Rapport de risque [#]	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
THS estrogénique seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.
[#] Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.
 Remarque : l'incidence de base du cancer du sein différant d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

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

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

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)

pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer ovarien

L'utilisation prolongée d'un estrogène seul et d'un traitement estroprogestatif combiné n'a été associée qu'à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices.

Risque de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

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

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul ⁴			

Nouveau libellé 25/04/2016

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude *Million Women Study*, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes 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 de maladie thromboembolique veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les résultats des études WHI sont présentés :

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

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul*			

ESTREVA 0,1 %, gel

Ancien libellé (15/11/2011)

50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique *5 sur 5 ans d'utilisation

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

4* *Étude chez des femmes hystérectomisées*

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

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

- maladies de la vésicule biliaire.
- affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Nouveau libellé 25/04/2016

50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, voir rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Etudes WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique *5 sur 5 ans d'utilisation

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

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

Autres événements indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par œstrogènes/progestatifs :

- Maladies de la vésicule biliaire.
- Affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du

ESTREVA 0,1 %, gel	
Ancien libellé (15/11/2011)	Nouveau libellé 25/04/2016
	médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr .
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Les signes d'un surdosage sont généralement une tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une anxiété et une irritabilité (voir rubrique 4.2).</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas un risque d'effets indésirables graves en cas de prise accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique journalière. Un surdosage est peu probable avec une application transdermique. Des nausées, des vomissements et des saignements de retrait peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'y a aucun antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.</p>