

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FEMSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol hémihydraté

.....1,50 mg

Pour un dispositif transdermique de 15 cm<sup>2</sup>.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Appliquer FEMSEPT une fois par semaine, c'est à dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible ([voir rubrique 4.4](#)).

Le traitement commence en général avec FEMSEPT 50 microgrammes/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,
- 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.

FEMSEPT 50 microgrammes/24 h peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- 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.

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

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par 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 initial.

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.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (voir rubrique 4.4).
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple: angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrurie.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice / risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

### **Examen 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 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<sup>er</sup> 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 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 «spottings» peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou 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**

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

#### **Traitement par oestroprogestatif combiné**

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

#### **Traitement par des estrogènes seuls**

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation d'urisque de cancer du sein diagnostiqué ce risque étant plus faible que chez les femmes utilisatrices d'association estro-progestative (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

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

### **Accidents thrombo-emboliques veineux**

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

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

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

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

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

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

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

### **Maladie coronarienne**

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

#### **Traitement par 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 œstrogènes seuls

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les œstrogènes 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'œstro-progestatifs ou des œstrogènes 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).

### 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 œstrogènes 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 œstrogénothérapie.
- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par œstrogènes (voir rubrique 4.5).
- Au cours du traitement par les œstrogènes, 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 œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un œdème hérité ou acquis.
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par œstrogènes seuls après 65 ans.

## **Hépatite C**

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

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

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Le métabolisme des œstrogènes 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 œstrogènes et progestatifs.

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

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

#### **Effets des THS œstrogéniques sur les autres médicaments**

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

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

### **Autres interactions**

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par FEMSEPT 50 µg/24 h, dispositif transdermique impose l'arrêt immédiat du traitement.

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

### **Allaitement**

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

## **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**

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

<b>Systeme</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rares</b>	<b>Très rares</b>
<b>Organe</b>	<b>(&gt; 1/10)</b>	<b>(≥ 1/100,</b>	<b>(≥ 1/1000,</b>	<b>(≥ 1/10 000,</b>	<b>( 1/100 000)</b>
<b>Classe</b>		<b>1/10)</b>	<b>1/100)</b>	<b>1/1 000)</b>	
<b>(MedDRA)</b>					

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)					
Infections et infestations		Vaginite, candidose vaginale,			
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	Urticai Réacti anaph
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Diminu la tolér aux gl
Affections psychiatriques		Dépression, troubles de l'humeur, Nervosité, insomnie		Troubles de la libido	
Affections du système nerveux	Céphalées		Migraine, vertiges	Paresthésies	Choré
Affections oculaires					Intolér aux le contac
Affections vasculaires			Augmentation de la pression artérielle	Thrombo-embolie 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	Nécros cutané hirsutis
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		Myasthénie	

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
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.

### **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 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 estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

#### **Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives**

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Age au début du THS (ans)</b>	<b>Incidence pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 (50-54 ans) ans*</b>	<b>Risque Relatif</b>	<b>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans</b>
--	---	-----------------------	---

### Estrogènes seuls

50	13.3	1,2	2.7
----	------	-----	-----

### Associations estroprogestatives

50	13.3	1.6	8,0
----	------	-----	-----

\*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez dans les pays développés des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

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

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans) *	Risque Relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans
---------------------------	---	----------------	---

#### THS par Estrogènes seuls

50	26.6	1,3	7.1
----	------	-----	-----

#### Associations oestroprogestatives

50	26.6	1,8	20 ,8
----	------	-----	-------

\*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

### 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 équin)			
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 de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

### **Risque d'accident thromboembolique veineux**

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

#### **Etudes WHI – Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
<b>Estrogènes seuls par voie orale*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3– 10)
<b>Associations estroprogestatives orales</b>			
50-59	4	2,3 (1,2– 4,3)	5 (1-13)

\* Etude chez des femmes hystérectomisées

### **Risque de maladie coronarienne**

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

### **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique**

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

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

#### Études WHI combinées – Risque additionnel d'AVC\* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 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 médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

#### 4.9. Surdosage

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

#### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

##### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES, code ATC : G03CA03 (G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles)**

Le principe actif, 17 $\beta$ -estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climactériques de la ménopause.

FEMSEPT 50  $\mu$ g/24 h libère de l'estradiol, sous forme inchangée et en quantité physiologique, dans la circulation sanguine.

FEMSEPT 50 µg/24 h élève la concentration d'estradiol à un niveau similaire à celui obtenu dans les phases folliculaires précoce et moyenne. Les rapports moyens estradiol/estrone sont ceux observés chez la femme avant la ménopause.

#### Informations sur les études cliniques :

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

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Ce dispositif transdermique libère, en moyenne, 50 microgrammes d'estradiol par jour pendant 7 jours.

Les concentrations sériques d'estradiol sont proportionnelles à la quantité administrée. Environ 18 heures après l'application d'un dispositif 50, 75 ou 100, les concentrations atteignent des pics moyens de respectivement 79, 120 et 148 pg/ml.

La décroissance après le pic est faible et les concentrations moyennes sont de 42, 54 et 71 pg/ml pour respectivement les dispositifs 50, 75 et 100 (coefficient de variabilité 27 à 40%).

Toutefois, il convient de noter que des variations interindividuelles d'absorption peuvent être observées comme lors de toute administration transcutanée d'estradiol ([voir rubrique 4.4](#)). Douze heures après le retrait du dispositif, la concentration d'estradiol dans le sérum revient à la valeur de base.

L'estradiol est principalement lié à la SHBG au niveau plasmatique

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

La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates. Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entéro-hépatique.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Composition de la matrice adhésive

Billes de copolymère styrène-isoprène-styrène (KRATON D-1161), esters glycéroliques d'acides résiniques totalement hydrogénés (FORAL 85 E).

#### Composition des films protecteurs

Film support non amovible : polyéthylène - téréphtalate

Film protecteur amovible : polyéthylène téréphtalate siliconé

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Dispositif transdermique en sachet (SURLYN/Aluminium/PE/Papier KRAFT). Boîte de 4.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

[Voir rubrique 4.2.](#)

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

### **THERAMEX IRELAND LIMITED**

3RD FLOOR, KILMORE HOUSE

PARK LANE, SPENCER DOCK

DUBLIN 1, D01YE64,

IRLANDE

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

- 34009 346 107 8 3 : Dispositif transdermique en sachet (SURLYN/Aluminium/PE/Papier KRAFT). Boîte de 4.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II