Dermestril 50

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DERMESTRIL 25 – 0,025 mg / 24h, dispositifs transdermiques
DERMESTRIL® 50 – 0,050 mg / 24h, dispositifs transdermiques
DERMESTRIL® 100 – 0,100 mg / 24h, dispositifs transdermiques

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un dispositif transdermique de DERMESTRIL 25, 50 ou 100 contient respectivement :

- DERMESTRIL 25 : contient 2 mg d'estradiol, le principe actif (sous forme hémihydratée), et libère environ 25 µg d'estradiol par jour (en 24 heures) ;
- DERMESTRIL 50 : contient 4 mg d'estradiol, le principe actif (sous forme hémihydratée), et libère environ 50 µg d'estradiol par jour (en 24 heures) ;
- DERMESTRIL 100 : contient 8 mg d'estradiol, le principe actif (sous forme hémihydratée), et libère environ 100 µg d'estradiol par jour (en 24 heures) ;

Le principe actif est contenu dans une matrice de copolymères acryliques recouverte d'une couche protectrice de téréphtalate de polyéthylène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique. Chaque dispositif transdermique est transparent, incolore, légèrement opaque, de forme arrondie et portant un code d'identification imprimé, recouvert d'un film protecteur carré transparent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal de substitution (THS) pour soulager les symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fractures ultérieures et qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose (voir aussi rubrique 4.4).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
DERMESTRIL est un dispositif transdermique purement oestrogènique, appliqué sur la peau deux fois par semaine afin d'assurer un apport continu d'œstradiol à l'organisme ; ainsi, chaque dispositif usagé est retiré tous les 3-4 jours et remplacé par un nouveau.

Symptômes de carence œstrogénique
DERMESTRIL existe en trois dosages : 25, 50 et 100. 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 aussi rubrique 4.4).
Le traitement est habituellement commencer par DERMESTRIL 25. Si après 1 à 2 mois de traitement par DERMESTRIL 25, les symptômes de déficit œstrogénique n'ont pas diminué, un dosage plus élevé peut être utilisé.
En cas d'effets indésirables ou de symptômes de surdosage (par ex. sensation de tension des seins et/ou des métrorragies), la posologie doit être réduite.

Prévention de l'ostéoporose
Le traitement sera initié avec DERMESTRIL 50. Les adaptations peuvent être faites en utilisant DERMESTRIL 100.

Chez les femmes présentant un utérus intact, un progestatif prévu pour compléter le traitement par œstrogènes doit être administré en supplément pendant 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours pour lutter contre le développement d'une hyperplasie de l'endomètre stimulée par les œstrogènes (voir la rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Si aucun diagnostic d'endométriose n'a été préalablement établi, il est déconseillé d'ajouter un progestatif chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :
a) Cyclique : DERMESTRIL est administré de manière cyclique, généralement 21 jours de traitement suivis d'un intervalle de 7 jours sans traitement. Le progestatif est généralement administré durant 12 à 14 jours du cycle. Des hémorragies de privation peuvent survenir après l'arrêt du progestatif.
b) Séquentiel continu : DERMESTRIL est administré en continu. En général, le progestatif est ajouté pendant 12 à 14 jours (ou plus) du cycle de 28 jours, de façon séquentielle.
Ce schéma peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit oestrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de la période sans traitement. Des hémorragies de privation peuvent apparaitre à l'arrêt du progestatif.

Le traitement par DERMESTRIL peut être démarré à tout moment chez les femmes qui ne sont pas sous œstrogénothérapie. Les femmes sous traitement œstroprogestatif cyclique ou séquentiel doivent terminer leur cycle de traitement en cours avant de démarrer le traitement par DERMESTRIL; le meilleur moment pour commencer le traitement par DERMESTRIL est le premier jour de l'hémorragie par privation.
Les femmes qui sont déjà sous traitement œstroprogestatif continu peuvent passer directement au DERMESTRIL.

Mode d'administration
Appliquer DERMESTRIL sur la peau au niveau des hanches, de la partie supérieure des fesses, de la région lombaire ou abdominale. Appuyer fermement sur toute la surface et sur les bords pour assurer une adhésion maximale.
La capacité d'absorption de la peau est le facteur cinétique déterminant dans la libération de l'œstradiol du DERMESTRIL. Il est déconseillé de procéder à l'application sur une zone cutanée (plus haute) autre que celles recommandées car cela peut avoir une influence sur la libération de l'œstradiol.
La peau du point d'application doit être propre, sèche, non grasse et ne présenter aucune rougeur ni irritation. Éviter les zones corporelles présentant des plis ou soumises à des frottements ou mouvements pouvant faire tomber le dispositif transdermique.
DERMESTRIL ne doit pas être appliqué sur ou autour de la poitrine.

Ne pas appliquer les dispositifs deux fois de suite au même endroit.

Si le dispositif est correctement appliqué, il adhère à la peau sans difficulté pendant une période de 4 jours. Si toutefois il se décolle, il doit être remplacé par un dispositif neuf. Il doit ensuite être changé comme d'habitude pour rétablir le rythme normal de la patiente. De la même façon, si le dispositif n'est pas remplacé le jour prévu, il doit l'être le plus rapidement possible puis à nouveau changé le jour prévu suivant. Si la patiente oublie d'appliquer un nouveau dispositif au moment prévu, le risque de métrorragie et de pertes vaginales légères peut augmenter.

Si le dispositif est correctement appliqué, la patiente peut prendre des bains ou des douches. Il risque toutefois de se décoller si le bain est très chaud ou après une séance de sauna. Il doit le cas échéant être remplacé par un nouveau (comme indiqué précédemment). Prévoir si possible la séance de sauna le jour où le dispositif doit être remplacé.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein avéré, passé ou suspecté ;
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par ex. cancer de l'endomètre) ;
- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Affections thrombophiliques connues (par ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thrombo-embolique artérielle active ou récente (par ex. angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë, ou antécédent d'affection hépatique, tant que les tests de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être instauré que si les symptômes influencent défavorablement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit être effectuée au moins sur une base annuelle, et le THS doit être poursuivi tant que les bénéfices sont supérieurs aux risques.
- Les preuves relatives aux risques associés au THS dans le cadre du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, étant donné le faible degré de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfices/risques chez ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examens médicaux/suivi

- Avant d'instaurer ou de réinstaurer un THS, il faut effectuer une anamnèse médicale personnelle et familiale complète. L'examen physique (y compris un examen gynécologique et un examen des seins) doit être orienté en fonction de l'anamnèse et des contre-indications et précautions d'emploi. Durant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés, leur fréquence et leur nature étant adaptées à chaque femme. Il faut informer les femmes au sujet des modifications au niveau des seins, qui doivent être signalées au médecin ou à l'infirmière (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens complémentaires, y compris des examens d'imagerie appropriés, comme des mammographies, doivent être effectués conformément aux pratiques de dépistage en vigueur actuellement, modifiées en fonction des nécessités cliniques de chaque patiente individuelle.

Affections nécessitant une surveillance
Si l'une des affections suivantes est présente, s'est produite précédemment et/ou s'est aggravée pendant la grossesse ou un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être suivie étroitement. Il faut garder à l'esprit que ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver durant un traitement par DERMESTRIL®, en particulier :
- Léiomyomes (fibromes utérins) ou endométriose
- Facteurs de risque pour des maladies thrombo-emboliques (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque pour des tumeurs œstrogéno-dépendantes, par ex. antécédent de cancer du sein au premier degré
- Hypertension - Affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraines ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Epilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté en cas de découverte d'une contre-indication ainsi que dans les cas suivants :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Elévation significative de la tension artérielle
- Survenue de céphalées de type migraineuses
- Grossesse.

Hyperplasie et carcinome endométriale

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est accru lorsque des œstrogènes sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez des femmes traitées par œstrogènes seuls varie de 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant 10 ans au moins.

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

- Pour les dispositifs transdermiques libérant plus de 50 μg/jour, la sécurité endométriale de l'ajout de progestatifs n'a pas été démontrée.

- Des saignements intercurrents et du spotting peuvent survenir au cours des premiers mois du traitement. Si ces symptômes apparaissent au bout d'un certain temps ou se poursuivent après l'interruption du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre afin d'exclure toute affection endométriale maligne.

- Une stimulation œstrogénique non compensée peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers d'endométriose résiduels. Dès lors, l'ajout de progestatifs au traitement de substitution œstrogénique peut être envisagé chez les femmes hystérectomisées en raison d'une endométriose, s'il est établi qu'elles présentent de l'endométriose résiduelle.

Cancer du sein
L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement..

Traitement œstro-progestatif combiné

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

Traitement œstrogénique seul

- L'étude WHI n'a pas trouvé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS œstrogénique seul. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

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

Le THS, notamment le traitement œstro-progestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique d'un cancer du sein.

Cancer de l'ovaire
Le cancer de l'ovaire 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, incluant l'étude WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement plus inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thrombo-embolies veineuses

- Le THS est associé à une augmentation de 1,3 - 3 fois du risque de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), à savoir une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année du THS que plus tard (voir rubrique 4.8).

- Les patientes présentant des antécédents de TEV ou des états thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV, et le THS peut encore augmenter ce risque. Dès lors, le THS est contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus pour les TEV incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la grossesse/le post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'y a pas de consensus quant au rôle potentiel des varices en cas de TEV.

- Comme chez tous les patients venant d'être opérés, il faut envisager des mesures prophylactiques pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une chirurgie élective impose une immobilisation prolongée, l'arrêt temporaire du THS, 4 à 6 semaines avant l'opération, est recommandée. Ne pas reprendre le traitement tant que la patiente n'est pas complétement mobile.

- Chez les femmes n'ayant pas d'antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent au premier degré qui présente un antécédent de thrombose dans le jeune âge, un dépistage peut être proposé après une information soigneuse concernant ses limitations (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par le dépistage).

Si on identifie une anomalie thrombophilique associée à une thrombose chez des membres de la famille ou si l'anomalie est grave (par ex. déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces anomalies), le TSH est contre-indiqué.

- Chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique, il faut envisager soigneusement les risques et les bénéfices de l'utilisation d'un THS.

- Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, le médicament sera arrêté. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si elles remarquent des symptômes thromboemboliques potentiels (par ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladies coronariennes (MC)

- Les études contrôlées randomisées n'ont pas fourni de preuves d'une protection contre l'infarctus myocardique chez les femmes souffrant ou non de MC existantes, traitées par œstro-progestatifs combinés ou par THS œstrogénique seul.

Traitement œstro-progestatif combiné
Le risque relatif de MC lors de l'utilisation d'un THS œstro-progestatif combiné est légèrement accru. Etant donné que le risque absolu basal de MC dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'œstro-progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmentera avec l'âge.

Œstrogènes seuls
Les données contrôlées randomisées n'ont pas trouvé de risque accru de MC chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement œstrogénique seul.

Accidents vasculaires ischémiques

- Les œstro-progestatifs combinés et un traitement œstrogénique seul sont associés à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire ischémiques. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ni le délai écoulé depuis la ménopause. Cependant, étant donné que le risque basal d'accident vasculaire ischémiques dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire ischémiques chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections
- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention de liquide. Dès lors, les patientes présentant une dysfonction cardiaque ou rénale doivent être surveillées attentivement.

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être suivies étroitement durant une substitution œstrogénique ou un traitement hormonal de substitution, étant donné que de rares cas d'importantes augmentations des triglycérides plasmatiques, entraînant une pancréatite, ont été rapportés durant un traitement par œstrogènes dans cette situation.

- Les estrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angioedème héréditaire et acquis.

- Les œstrogènes augmentent les taux de thyroglobuline (TBG ou thyroid binding globulin), ce qui entraîne une augmentation de la quantité totale d'hormones thyroïdiennes circulantes, mesurée par l'iode lié aux protéines (PBI ou protein-bound iodine), les taux de T4 (sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou de T3 (par dosage radio-immunologique). La *T3 resin uptake* (fixation de la T3 sur une résine) diminue, ce qui reflète l'élévation de la TBG. Les taux de T4 et de T3 libres ne sont pas modifiés. D'autres protéines de liaison peuvent être élevées dans le sérum, notamment la transcortine (CBG ou corticoid binding globulin), la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG ou sex-hormone-binding globulin), ce qui entraîne respectivement une élévation des corticostéroïdes circulants et des stéroïdes sexuels. Les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives sont inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-l-antitrypsine, céruloplasmine).

- L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Certaines données indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS combiné continu ou œstrogénique seul après l'âge de 65 ans.

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

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

Le métabolisme des œstrogènes peut être accru par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).
Le ritonavir et le nelfinavir, également connus comme étant des inhibiteurs puissants, exercent par contre des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes.
Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes.
En cas d'administration transdermique, on évite l'effet de premier passage hépatique, ce qui explique que les œstrogènes d'un THS, administrés par voie transdermique, peuvent être moins affectés par les inducteurs enzymatiques que les hormones orales.
Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet et des modifications du profil de saignements utérins.

Effet d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments
Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement 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. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Interactions pharmacodynamiques
Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des CHC
Au cours des essais cliniques avec l'association médicamenteuse VHC ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des ALAT supérieures à 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 les CHC. De plus, chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol
Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossese
DERMESTRIL n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient chez une femme traitée par DERMESTRIL, le traitement doit être arrêté immédiatement.
Les résultats de la plupart des études épidémiologiques effectuées à ce jour, se rapportant à une exposition fœtale involontaire aux œstrogènes, n'indiquent pas d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

Allaitement
DERMESTRIL n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Le médicament n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 700 patientes ont été traitées par ce produit au cours d'essais cliniques.
Environ 10 à 15 % des patientes traitées par DERMESTRIL dans les études cliniques ont présenté des effets indésirables systémiques légers et transitoires. Une sensibilité des seins a été rapportée chez 20-35 % des patientes. On a noté des réactions locales au site d'application, le plus souvent un érythème léger avec ou sans prurit, chez 10-25 % des patientes.

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables signalés chez les utilisatrices du traitement hormonal substitutif (THS) selon les classes de systèmes d'organes MedDRA.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable fréquent (≥1/100, <1/10)	Effet indésirable peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Effet indésirable rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise ou perte de poids		
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, diminution ou augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Migraines
Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées	Dyspepsie	Ballonnements, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Erythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux/utérins, y compris spotting	Douleur au niveau des seins, tension dans les seins	Dysménorrhée, écoulements vaginaux, syndrome de type prémenstruel, gonflement des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème	Fatigue

La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque effet et ses synonymes et les affections liées.

Risque de cancer du sein

- On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstro-progestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives
- Le niveau de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après :

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives
- Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association oestroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

- <u>Estimation</u> du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association oestroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Etudes US WHI - Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo au cours d'une période de 5 ans	Rapport de risque & IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS au cours d'une période de 5 ans (IC 95 %)
CEE œstrogènes seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA œstrogènes & progestatif#			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
***** *Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.* # Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, on n'a pas noté d'augmentation apparente 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 post-ménopausées non hystérectomisées
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS œstrogénique seul n'est pas recommandée, car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).
En fonction de la durée de l'utilisation des œstrogènes seuls et de la dose d'œstrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait de 5 à 55 cas supplémentaires pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement œstrogénique seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir ce risque accru. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation pendant cinq ans d'un 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 de l'ovaire
L'utilisation d'un THS œstrogénique seul ou d'œstro-progestatifs combinés 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 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 thrombo-embolie veineuse
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 - 3 fois du risque relatif de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), à savoir une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous:

Etudes WHI – Risque additionnel de TEV au cours d'une période de 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo au cours d'une période de 5 ans	Rapport de risque & IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Œstrogènes oraux seuls*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Œstro-progestatifs combinés oraux			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)
* Etude chez des femmes hystérectomisées			

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de maladies coronariennes est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'un THS œstro-progestatif combiné qui sont âgées de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'un traitement œstrogénique seul et d'œstro-progestatifs est associée à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral 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 d'utilisation, mais étant donné que le risque basal dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'AVC ischémique* au cours d'une période de 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo au cours d'une période de 5 ans	Rapport de risque & IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur d'une période de 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1-5)
* Aucune différence n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques			

D'autres effets indésirables ont été signalés en association avec un traitement œstroprogestatif :

- Calculs biliaires.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : mélasma, érythème polymorphe, purpura vasculaire.
- Démence probable 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables aigus en cas d'utilisation accidentelle de plusieurs doses thérapeutiques quotidiennes.
Le surdosage est peu probable avec l'application transdermique. Certaines femmes peuvent ressentir des nausées, vomissements et hémorragies de privation. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. Le ou les dispositifs appliqué(s) doit/doivent être retiré(s).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : système urogénital et hormones sexuelles, code ATC : G03CA03.

Le principe actif, le 17β-estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol humain endogène. Il compense la perte de la production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques.
La dose d'œstrogènes contenue dans DERMESTRIL 50 et 100 prévient la perte osseuse consécutive à la ménopause ou à une ovariectomie.

Informations provenant des études cliniques

- Soulagement des symptômes de carence œstrogénique et du schéma menstruel

- Le soulagement des symptômes climatériques a été enregistré au cours des premières semaines du traitement.

- Prévention de l'ostéoporose

- La carence en œstrogènes à la ménopause est associée à une augmentation du remodelage osseux et à une diminution de la masse osseuse.
- L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection semble efficace tant que le traitement est poursuivi. Après l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non traitées.
- Les preuves provenant de l'étude WHI et de méta-analyses indiquent que l'utilisation présente d'un THS œstrogénique seul ou associé à un progestatif – administré à des femmes essentiellement en bonne santé – réduit le risque de fractures de hanche, de fractures vertébrales et d'autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut également prévenir les fractures chez les femmes présentant une densité osseuse faible et/ou une ostéoporose établie, mais les preuves à ce sujet sont limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

DERMESTRIL est un produit médicamenteux, conçu pour libérer par voie transdermique de petites quantités d'estradiol directement dans la circulation systémique. L'administration transdermique d'estradiol permet d'éviter la métabolisation hépatique, et donc les taux anormalement élevés en métabolites de l'estradiol, observés lors de l'administration orale d'estradiol. De ce fait, grâce à l'administration transdermique, les doses totales requises ne représentent qu'une fraction de celles nécessaires lors d'une administration orale.
Après une seule application de DERMESTRIL 100, apportant une libération quotidienne de 100 µg d'estradiol, chez la femme postménopausée, des concentrations sériques physiologiques préménopausiques d'estradiol sont atteintes en 4 heures et des concentrations sériques maximales moyennes de 70 pg/ml sont obtenues. Les concentrations sériques d'estradiol demeurent au niveau physiologique de la femme préménopausée pendant les 3-4 jours qui suivent l'application. Les concentrations d'estradiol dans le sérum sont directement proportionnelles à la dose administrée.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol et d'estrone, ainsi que l'excrétion urinaire de conjugués de ces deux substances, retrouvent leur niveau initial dans les 24 heures qui suivent l'enlèvement du dispositif.
La dose requise d'estradiol dépend de la réponse individuelle et peut être adaptée par le choix d'une des 3 posologies de DERMESTRIL.

Estradiol :
La demi-vie plasmatique moyenne de l'estradiol est d'environ 1 heure. La clairance plasmatique est de 650-900 litres/jour/m^2. L'estradiol est essentiellement métabolisé dans le foie, les métabolites les plus importants étant l'estriol, l'estrone et leurs dérivés conjugués (glucuronides, sulfates), qui sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. Les métabolites de l'estradiol sont éliminés principalement par les reins, sous forme de glucuronides et de sulfates. Les métabolites de l'estradiol se retrouvent également dans les fèces, en raison d'une circulation entéro-hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Matrice adhésive contenant de l'estradiol : copolymères acryliques.
Feuillet de support : téréphtalate de polyéthylène.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

DERMESTRIL 25 : Boîte en carton contenant 8 ou 26 dispositifs transdermiques emballés individuellement dans des sachets protecteurs scellés à chaud.
DERMESTRIL 50 : Boîte en carton contenant 8 ou 26 dispositifs transdermiques emballés individuellement dans des sachets protecteurs scellés à chaud.
DERMESTRIL 100 : Boîte en carton contenant 8 dispositifs transdermiques emballés individuellement dans des sachets protecteurs scellés à chaud.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Déchirez le sachet au niveau de l'encoche (n'utilisez pas de ciseaux pour éviter d'endommager le dispositif transdermique) et sortez le dispositif transdermique du sachet.
Tenez le dispositif transdermique entre le pouce et l'index, du plus petit côté du feuillet de protection. Détachez la plus grande partie du feuillet de protection de l'autre main et jetez-la.
Il faut éviter de toucher la face adhésive du dispositif transdermique.
Appliquez le dispositif transdermique sur la peau de la hanche, du quadrant supérieur de la fesse, de la région lombaire ou de l'abdomen, en tenant la partie toujours recouverte du feuillet protecteur entre le pouce et l'index. N'appliquez pas le dispositif transdermique à d'autres endroits que ceux indiqués.
Détachez la partie restante du feuillet protecteur et appuyez fermement pendant environ 10 secondes sur la totalité de la surface.
Passez également un doigt sur les bords pour assurer une bonne adhérence.
Après avoir été enlevés, les dispositifs transdermiques doivent être pliés en deux, la face adhésive tournée vers l'intérieur, et être jetés.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
DERMESTRIL 25 : BE171114
DERMESTRIL 50 : BE171123
DERMESTRIL 100 : BE171132

Luxembourg :
DERMESTRIL-25 : 1996100522

- 0350321 (1*26)

DERMESTRIL-50 : 1996100523

- 0350334 (1*26)

DERMESTRIL-100 : 1996100524

- 0226168 (1*8)
- 0350348 (1*26)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 décembre 1999
Date de dernier renouvellement : 18 octobre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d’approbation : 10/2025