

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Estradiol Besins 0,75 mg/dose, gel transdermique

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose/pression de 1,25 g contient 0,75 mg d'estradiol sous forme d'estradiol hémihydraté.

Chaque gramme de gel transdermique contient 0,60 mg d'estradiol sous forme d'estradiol hémihydraté.

Excipient à effet notoire: ethanol : Chaque dose de 1,25 g contient 500 mg d'alcool (éthanol) équivalent à 400 mg/g (40% w/w).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel transdermique

Gel clair ou légèrement opalescent

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Estradiol Besins est indiqué chez les femmes ménopausées pour :

- Traitement hormonal de substitution (THS) de déficit en estrogènes, (chez les femmes dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois).
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres médicaments approuvés dans la prévention de l'ostéoporose (voir également 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*

Estradiol Besins est un produit à base d'estrogènes uniquement. C'est un gel à usage transdermique.

##### **Symptômes de la post-ménopause :**

Chaque dose calibrée (chaque pression) de la pompe délivre une dose de 1,25 g Estradiol Besins (0,75 mg d'estradiol).

La dose initiale habituelle est une pression (1,25 g de gel transdermique, qui contient 0,75 mg estradiol) une fois par jour, mais le choix de la dose initiale peut être adapté en fonction de la sévérité des symptômes.

Chez la majorité des femmes, cette dose permet de soulager efficacement les symptômes de la ménopause.

La dose sera éventuellement réadaptée après deux ou trois cycles de traitement, en fonction de la symptomatologie clinique.

Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose efficace la plus faible

doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir aussi rubrique 4.4). La dose la plus faible possible avec Estradiol Besins est une pression (1,25 g de gel contenant 0,75 mg d'estradiol).

## Prévention de l'ostéoporose :

La dose la plus faible possible avec Estradiol Besins est une pression (1,25 g de gel contenant 0,75 mg d'estradiol). Pour la prévention de l'ostéoporose, la dose efficace la plus faible n'est pas connue.

### **Femmes sans utérus :**

Estradiol Besins doit être administré quotidiennement de manière continue. Sauf en cas de diagnostic antérieur d'endométriome, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes hystérectomisées.

### **Femmes avec utérus :**

Dans le traitement des symptômes de la ménopause, la dose efficace la plus faible de 1,25 g de gel par jour (0,75 mg estradiol) est habituellement administrée pendant 21 jours (3 semaines) par mois, suivie d'une période de 7 jours (1 semaine) sans traitement.

Chez les femmes avec un utérus intact, il est nécessaire d'associer Estradiol Besins à une dose adéquate de progestatif pendant une durée suffisante : au minimum pendant 12 à 14 jours consécutifs par mois/cycle de 28 jours afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre stimulée par les œstrogènes (voir rubrique 4.4, Hyperplasie endométriale et carcinome). Seuls les progestatifs autorisés à être ajoutés au traitement par estrogène seront recommandés.

Pour les femmes qui changent d'un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu estro-progestatif, le traitement par Estradiol Besins doit être initié à n'importe quel jour du cycle.

Pour les femmes avec un utérus qui changent d'un traitement THS cyclique ou continu séquentiel, la séquence thérapeutique doit être terminée avant de commencer le traitement avec Estradiol Besins.

### ***Mode d'administration***

Avant d'utiliser une nouvelle pompe il faut l'amorcer et écarter la première dose de gel.

Le gel doit être appliqué par la patiente elle-même et par personne d'autre. Il y a lieu d'éviter le contact de la peau avec d'autres adultes et enfants durant une heure après l'application.

L'application de la dose requise de gel se fera sur une zone de peau saine, propre et sèche.

Appliquer une fiche couche de gel sur l'intérieur et l'extérieur du bras entier, du poignet à l'épaule, sur une surface de peau saine la plus large possible. La surface d'application doit être la plus grande possible (voir Figure 1)

On applique habituellement une pression sur le bras et/ou l'épaule (et / ou l'intérieur de la cuisse).

*Zones d'application:*



*Bras du poignet à l'épaule*



*Intérieur des cuisses*

Il faut laisser sécher durant 5 minutes Estradiol Besins avant de mettre des vêtements.

Les patients doivent être informés que les enfants ne doivent pas être au contact avec la zone du corps sur laquelle Estradiol Besins a été pulvérisé/appliqué (voir rubrique 4.4).

Estradiol Besins ne doit **PAS** être appliqué sur ou près des seins ou de la région vulvaire.

Il est conseillé à la patiente de se laver les mains minutieusement avec de l'eau et du savon après l'application du gel. Il faut éviter de laver la peau traitée ou de la mettre en contact avec d'autres produits pour la peau durant au moins une heure après l'application d' Estradiol Besins. Une exposition secondaire à l'estradiol peut potentiellement se produire à la suite d'un transfert passif après un contact peau à peau.

Si la patiente oublie une dose et qu'il reste encore plus de 12 heures avant la dose suivante, la patiente doit appliquer la dose manquée et reprendre le dosage habituel le jour suivant. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, il est préférable d'attendre et d'appliquer la dose suivante normalement.

Il y a lieu de conseiller aux patientes de ne pas appliquer deux doses au même moment. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de spotting et saignements.

Il y a lieu de prévenir la patiente que, en cas de contact fortuit entre une partie de sa peau traitée non lavée ou non couverte par un vêtement et une autre personne, cette dernière doit laver le plus vite possible avec du savon et de l'eau la surface de peau qui est entrée en contact avec celle de la patiente.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d' Estradiol Besins dans la population pédiatrique.

### **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, antérieur ou suspecté ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes (par ex., cancer de l'endomètre) connues ou suspectées ;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Thromboembolie veineuse antérieure ou présente (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques connus (par ex., déficit en protéine C, protéine S, or antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thrombo-embolique artérielle active ou récente (par ex., angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- Maladie hépatique aiguë, ou antécédent de maladie hépatique tant que les résultats des analyses de la fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- Porphyrurie.

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

Ce médicament est uniquement destiné à un usage externe et ne doit donc pas être avalé.

Ne pas appliquer sur une peau lésée.

- Pour le traitement des symptômes de la ménopause, le THS doit être instauré que si les symptômes portent atteinte à la qualité de la vie. Dans tous les cas, il convient d'évaluer attentivement les risques et bénéfices au moins une fois par an et le THS ne doit être poursuivi que tant que le bénéfice est supérieur au risque.
- Les informations concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Toutefois, en raison du faible taux de risque absolu chez les femmes plus jeunes, l'équilibre entre bénéfices et risques pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus

âgées.

### **Examen médical et suivi:**

Avant d'instaurer ou de réinstaurer un THS, il convient de relever les antécédents médicaux personnels et familiaux complets. L'examen physique (notamment l'examen pelvien et des seins) doit en tenir compte et doit également être guidé par les contre-indications et les mises en garde concernant l'utilisation du produit. Durant le traitement, il est recommandé d'effectuer des bilans périodiques dont la fréquence et la nature sont adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent savoir quels sont les changements observés au niveau des seins qu'elles doivent signaler à leur médecin ou infirmière (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Il convient d'effectuer des investigations, notamment à l'aide d'outils d'imagerie appropriés, comme la mammographie, conformément aux pratiques de dépistage actuellement acceptées, modifiées en fonction des besoins cliniques de la personne.

### **Affections qui nécessitent une surveillance :**

Si l'une des affections suivantes est présente, existait antérieurement, et/ou s'est aggravée durant la grossesse ou un traitement hormonal préalable, la patiente doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Il convient de tenir compte du fait que ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver durant le traitement avec Estradiol Besins, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) or endométriose ;
- Facteurs de risque pour troubles thromboemboliques (voir ci-après) ;
- Facteurs de risque pour le développement de tumeurs estrogéno-dépendantes (par ex., premier degré d'hérédité pour un cancer du sein) ;
- Hypertension;
- Troubles hépatiques (par ex., adénome hépatique) ;
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- Lithiase biliaire;
- Migraine ou céphalées (sévères);
- Lupus érythémateux disséminé;
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-après) ;
- Epilepsie;
- Asthme;
- Otosclérose

### **Raisons pour un retrait immédiat du traitement**

Le traitement doit être interrompu si une contre-indication est découverte et également si une des situations suivantes se présente :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- Elévation significative de la pression sanguine ;
- Nouvelle manifestation d'une céphalée de type migraine ;
- Grossesse.

### **Hyperplasie endométriale et carcinome:**

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de carcinome augmente lorsque des estrogènes sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. L'augmentation signalée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de traitement

uniquement à base d'estrogène est de 2 à 12 fois supérieure comparativement aux non utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes (voir rubrique 4.8).

- Après l'arrêt du traitement le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- La dose est une pression (1,25 g de gel transdermique, contenant 0,75 mg d'estradiol) une fois par jour.
- L'ajout d'un progestatif administré de façon cyclique pendant au moins 12 à 14 jours par mois par cycle chez des femmes non-hystérectomisées prévient l'excès de risque associé à un THS uniquement à base d'estrogène.
- La sécurité endométriale des progestatifs ajoutés n'a pas été démontrée.
- Des saignements inter-menstruels et des "spottings" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si les saignements inter-menstruels ou les "spottings" surviennent après un certain temps sous traitement, ou continuent après l'arrêt du traitement, il convient d'en explorer la raison, et cela peut comprendre une biopsie de l'endomètre pour exclure tout cancer de l'endomètre.
- Une stimulation estrogénique non compensée peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, l'ajout de progestatifs au traitement estrogénique de substitution doit être envisagé chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, si on sait qu'elles présentent des foyers résiduels d'endométriose.

### **Cancer du sein :**

L'ensemble des données suggère un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estro- progestatif combiné et éventuellement également un THS uniquement à base d'estrogène, qui est dépendant de la durée de la prise du THS.

#### *Traitement estro-progestatif combiné*

L'étude Women's Health Initiative (WHI), une étude randomisée et contrôlée par placebo, 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 uniquement à base d'estrogène*

L'essai WHI n'a mis en évidence aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS uniquement à base d'estrogène. Les études observationnelles ont principalement rapporté une légère augmentation du risque de diagnostic du cancer du sein, qui est nettement inférieur à celui observé chez les utilisatrices de combinaisons œstroprogestatives (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, en particulier le traitement œstroprogestatif combiné, augmente la densité des images de mammographie, ce qui peut gêner la détection radiologique du cancer du sein.

### **Cancer de l'ovaire :**

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 estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes 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, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec l'utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

### **Thromboembolisme veineux :**

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une 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 connues pour présenter des anomalies thrombophiliques ont un risque accru de TEV et le THS peut augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus de la TEV comprennent l'utilisation d'estrogènes, un âge plus avancé, une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la période de la grossesse/postpartum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la TEV.

Comme c'est le cas pour tous les patients dans le cadre du suivi postopératoire, il convient d'envisager des mesures prophylactiques pour prévenir un TEV suite à une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines auparavant. Le traitement ne doit pas être réinstauré avant que la patiente ait retrouvé une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédent de TEV mais dont un parent proche au premier degré a des antécédents de thrombose à un jeune âge, il est possible de proposer à la patiente un dépistage après l'avoir soigneusement avertie des limites de ce dernier (seule une proportion des anomalies thrombophiliques est identifiée lors du dépistage).

Si une anomalie thrombophile est identifiée comme étant affiliée à une thrombose chez un membre de la famille, ou si l'anomalie est « sévère » (par ex., déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une combinaison de ces déficits) le THS est contre-indiqué.

Il convient de tenir compte soigneusement du rapport entre bénéfice et risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique.

Si une TEV survient après avoir commencé le traitement, le médicament doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter leur médecin immédiatement dès qu'elles prennent conscience d'un symptôme thromboembolique potentiel (par ex., gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

### **Maladie coronarienne (MC)**

Les essais randomisés contrôlés n'apportent aucune preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans MC ayant reçu un THS estroprogestatif combiné ou uniquement à base d'estrogène.

#### *Traitement estroprogestatif combiné*

Le risque relatif de MC durant l'utilisation d'un THS estroprogestatif combiné est légèrement accru. Le risque absolu de MC de référence étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'un traitement avec estrogènes et progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

#### *Traitement uniquement à base d'estrogène*

Les données d'essais randomisés contrôlés n'ont mis en évidence aucune augmentation du risque de MC chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement uniquement à base d'estrogène.

### **Accident vasculaire cérébral ischémique**

Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement uniquement à base d'estrogène sont associés à un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique 1,5 fois supérieur. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, le risque d'accident vasculaire cérébral de référence étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes qui utilisent un THS, augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

## **Transfert potentiel d'estradiol aux enfants**

Estradiol Besins peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été appliqué.

Des cas de développement de la poitrine et de masses mammaires chez des femmes prépubères, de puberté précoce, de gynécomastie et de masses mammaires chez des hommes prépubères après une exposition secondaire involontaire à l'estradiol en gel ont été signalés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, l'affection s'est résorbée avec la suppression de l'exposition à l'estradiol.

Les patients doivent être informés :

- de ne pas laisser d'autres personnes, en particulier les enfants, être au contact avec la zone cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire. En cas de contact, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.
- de consulter un médecin en cas de signes et de symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à Estradiol Besins.

## **Autres pathologies :**

Les estrogènes peuvent entraîner une rétention de fluide, et les patientes présentant un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent donc faire l'objet d'une étroite observation.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement suivies durant un traitement estrogénique de substitution ou traitement hormonal de substitution car de rares cas d'augmentations très importantes des taux plasmatiques de triglycérides entraînant une pancréatite ont été rapportés avec le traitement estrogénique dans le cadre de cette pathologie.

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

Les estrogènes augmentent le taux de la globuline liant la thyroxine (TBG), entraînant une augmentation de l'hormone thyroïdienne totale circulante, mesurée par le taux de PBI (taux d'iode lié aux protéines), des taux de T4 (par chromatographie sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (par dosage radio-immunologique). Le taux de fixation de la T3 sur résine est diminué, ce qui correspond à une augmentation du taux de TBG. Les concentrations de T4 et T3 libres ne sont pas altérées. Les autres protéines de liaison peuvent avoir des taux sériques élevés, c'est-à-dire, la globuline liant les corticoïdes (CBG), la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant ainsi une augmentation du taux de corticostéroïdes et stéroïdes sexuels circulants, respectivement. Les concentrations d'hormone libre ou biologiquement active restent inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de rénine, alpha-1-antitrypsine, céruléoplasmine).

L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque d'une éventuelle démence chez les femmes débutant un traitement THS combiné continu ou un THS uniquement à base d'estrogène, après 65 ans.

## **Elévation du taux d'ALAT**

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec 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 ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des

élevations 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 coadministration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirine, glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. Voir rubrique 4.5

#### **Précautions :**

Estradiol Besins contient de l'éthanol pour faciliter la diffusion transdermique et est inflammable. Il convient d'éviter toute source de chaleur ou flamme nue lors de l'application du produit, jusqu'à ce que le gel ait séché sur la peau. Ce médicament contient 500 mg d'alcool (éthanol) dans chaque dose de 1,25 g, ce qui équivaut à 400 mg/g (40 % p/p). Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur la peau endommagée.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des 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 bien que connus comme de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes.

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

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

Le traitement avec des agents tensioactifs (par exemple le laurylsulfate de sodium) ou d'autres médicaments qui modifient la structure barrière fonctionnelle pourrait éliminer le médicament lié à la peau, altérant le flux transdermique. Par conséquent, les patients doivent éviter l'utilisation de puissants nettoyants et détergents pour la peau (par exemple, les produits à base de benzalkonium ou de chlorure de benzothonium), les produits de soins pour la peau à haute teneur en alcool et qui sont astringents, les écrans solaires) et les kératolytiques (par ex. l'acide salicylique, l'acide lactique).

Il faut éviter l'usage simultané de tout médicament pour la peau qui altère la production cutanée (par exemple, des médicaments cytotoxiques).

#### **Effet de THS à base d'oestrogènes sur d'autres médicaments**

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes 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 d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal de substitution 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 d'épilepsie chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

#### **Interactions pharmacodynamiques**

Au cours des essais cliniques avec l'association médicamenteuse VHC ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec et 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. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec

l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirine, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Lors de l'administration transdermique, l'effet de premier passage hépatique est évité et, par conséquent, le traitement hormonal substitutif (THS) à base d'œstrogènes (et de progestatifs) administrés par voie transdermique pourrait être moins influencé par les inducteurs enzymatiques que les hormones administrées par voie orale.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Estradiol Besins n'est pas indiqué durant la grossesse. En cas de grossesse établie ou suspectée durant le traitement par

Estradiol Besins, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Une menace d'avortement ou l'arrêt de l'allaitement maternel ne sont pas des indications à un traitement estrogénique.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques menées jusqu'à présent et pertinentes en ce qui concerne l'exposition accidentelle du fœtus à des estrogènes, n'indiquent aucun effet tératogène ou foetotoxique.

##### Allaitement

Estradiol Besins n'est pas indiqué durant l'allaitement.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Estrogel et son impact sur la fertilité.

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

Estradiol Besins n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables sont généralement modérés et ne requièrent que rarement l'arrêt du traitement. Les effets indésirables éventuels surviennent généralement durant les premiers mois du traitement.

Les effets indésirables observés avec les produits THS utilisés durant la ménopause sont listés dans le tableau ci-dessous :

Les effets indésirables sont classés comme : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) et très rare ( $< 1/10.000$ )

Terme MedDRA	Effect indésirables			
	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10.000$ à $\leq$ $1/1.000$ )	Très rare ( $< 1/10.000$ )
Affections du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose	
Affections psychiatriques		Dépression, Sautes d'humeur	Modification de la libido	

Terme MedDRA	Effect indésirables			
	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à ≤ 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)
Affections du système nerveux	Céphalée	Etourdissements, Migraine	Aggravation de l'épilepsie	
Affections gastro-intestinales	Nausée, Douleur abdominale	Flatulence, Vomissements		
Affections oculaires				Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique, Cholestase et jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau, Acné	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Douleur osseuse	
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire, Augmentation du volume mammaire, Dysménorrhée, Ménorragie, Métrorragie, Leucorrhée, Hyperplasie endométriale	Tumeur bénigne du sein, Augmentation du volume de fibromes utérins, Léiomyome, Vaginite / candidose vaginale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Changement de poids (augmentation ou diminution), Rétention d'eau avec œdème périphérique	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes avec des antécédents de réaction allergique)	

D'autres effets indésirables ont été signalés en lien avec un traitement par estrogènes / progestatifs ;

- Maladie de la vésicule biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème multiforme, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4).

#### Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois supérieure du risque du cancer du sein a été rapportée chez les femmes qui suivent un traitement estroprogestatif 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 est dépendant de la durée du traitement (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<sup>2</sup>)**

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)*2	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
<b>THS par estrogènes seuls</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Association œstroprogestative</b>			
50	13,3	1,6	8,0
*2 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'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/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 5 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 10 ans
<b>THS par estrogènes seuls</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Association œstroprogestative</b>			
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'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Etudes WHI aux Etats-Unis – risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge(années)	Incidence pour 1.000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif & IC à 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95%)
<b>Traitement uniquement à base d'estrogènes (estrogènes conjugués équins, CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
<b>Estrogène CEE + progestatif acétate de médroxyprogestérone MPA‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*3: Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui n'a 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, aucune augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement n'a été observé : 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 cas pour 1000 femmes non-hystérectomisées et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS uniquement à base d'estrogène 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 uniquement à base d'estrogène et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement uniquement à base d'estrogène pendant au minimum 12 jours par cycle, permet de prévenir l'augmentation du risque. 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 =1.0 [0.8 à 1.2]).

### Cancer ovarien

L'utilisation à long terme 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 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 5 ans entraîne l'apparition d'environ 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 2 femmes sur 2000 sur une période de 5 ans.

### Risque de thromboembolie veineuse

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

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

Plage d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS
<b>Estrogène par voie orale uniquement*<sup>4</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Traitement estroprogestatif par voie orale</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* <sup>4</sup> 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

Le traitement estroprogestatif et le traitement uniquement à base d'estrogène sont associés à une augmentation d'1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral 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 dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

### Toutes les études WHI combinées – risque additionnel d'accident vasculaire cérébral\*<sup>5</sup> sur 5 ans de traitement

Plage d'âges (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* <sup>5</sup> : Aucune distinction n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques			

### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### 4.9 Surdosage

Une douleur mammaire ou une production excessive de mucus cervical peut être le signe d'un dosage trop élevé, mais un surdosage aigu n'a pas été signalé et n'est sans doute pas problématique. Un

surdosage d'estrogènes peut provoquer des nausées et des saignements de privation peuvent survenir. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

## 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : G03CA03

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs du système génital, estrogènes naturels et semi-synthétiques, non associés.

Le principe actif, 17 $\beta$  estradiol, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il se substitue à l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. Estrogènes préviennent la perte osseuse consécutive à la ménopause ou à une ovariectomie.

#### Mécanisme d'action

Estradiol Besins appartient au groupe des estrogènes physiologiques naturels. Le principe actif est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il permet une administration systémique de 17 $\beta$ - estradiol par application sur une peau intacte. Il corrige le déficit de production estrogénique chez les femmes ménopausées ou ovariectomisées et soulage les symptômes de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Les estrogènes forment, avec un récepteur spécifique, un complexe qui stimule principalement la synthèse de l'ADN et des protéines au niveau intracellulaire; ils exercent leurs effets métaboliques au niveau des organes "cible". L'estrogène le plus actif au niveau des récepteurs est l'estradiol qui est principalement produit par les follicules ovariens, de la ménarche à la ménopause. Estradiol Besins exercera ainsi un effet estrogénique sur les principaux organes "cible" - non seulement les ovaires, l'endomètre et les seins, mais aussi l'hypothalamus, l'hypophyse, le vagin, l'urètre et le foie - de manière similaire à ce qui est observé habituellement en phase folliculaire.

L'administration par voie transdermique d' Estradiol Besins permet d'éviter l'effet dit de premier passage hépatique responsable de l'augmentation de la synthèse de l'angiotensinogène, des lipoprotéines VLDL (triglycérides) et de certains facteurs de la coagulation.

#### Information sur les études cliniques

##### *Le soulagement des symptômes de la ménopause :*

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. Le profil des hémorragies de privation ou le taux d'aménorrhée dépendent du schéma posologique estroprogestatif individuel.

##### *Prévention de l'ostéoporose :*

La carence en estrogènes à la ménopause est associée à une augmentation du turn-over osseux et à une diminution de la masse osseuse.

L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. L'effet protecteur est efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. A l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non traitées.

Les données de l'étude WHI et des études de méta-analyse montrent que l'utilisation actuelle du THS, seul ou en association avec un progestatif – administré à des femmes globalement en bonne santé – réduit le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et des autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut aussi prévenir le risque de fractures chez les femmes ayant une faible densité osseuse et/ou une ostéoporose

établie, mais les données à ce sujet sont limitées.

Après 2 ans de traitement par 2,5 g d' Estradiol Besins (2 pressions par jour), l'augmentation de la densité minérale osseuse dans la zone lombaire (DMO) se situait entre  $1,2 \pm 0,5\%$  et  $5,6 \pm 2,9\%$  (moyenne  $\pm$  ET). Après 3 ans de traitement avec 2,5 g d' Estradiol Besins, l'augmentation de la densité osseuse dans la zone lombaire (DMO) se situait  $1,2 \pm 0,9\%/année$  et  $4,7 \pm 3,2\%$ . Cette variation dans la DMO était similaire à celle observée avec les estrogènes conjugués équinés (CEEs) à la dose journalière de 0,625 mg/jour. Le pourcentage de femmes qui ont maintenu ou gagné de la DMO dans la zone lombaire pendant le traitement était de 90%.

Estradiol Besins avait aussi un effet sur la DMO au niveau de la hanche. Une perte significative de  $1,3 \pm 0,3\%/an$  a été observée au niveau du fémur proximal dans le groupe-contrôle estriol, alors qu'aucun changement significatif n'a été observé dans le bras Estradiol Besins. La différence entre les deux groupes était significative ( $P < 0,05$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les études pharmacocinétiques indiquent que, quel que soit l'âge de la patiente, 10% environ de l'estradiol est absorbé par voie percutanée dans le système vasculaire quand il est appliqué sur une large surface de peau dans un solvant volatil.

Une application journalière de 2,5 g ou 5 g d' Estradiol Besins sur une surface d'au moins 750 cm<sup>2</sup> a permis une augmentation graduelle des taux sanguins en estrogène pour atteindre l'état d'équilibre en 3 à 5 jours environ et permet l'obtention de taux circulants d'estradiol et d'estrone équivalents en concentration absolue, et dans leur rapport respectif, à ceux obtenus durant la première moitié de la phase folliculaire du cycle menstruel. Estradiol Besins a été administré à 17 femmes ménopausées une fois par jour sur la surface postérieure d'un bras du poignet à l'épaule pendant 14 jours consécutifs.

La concentration maximale observée ( $C_{max}$ ) d'estradiol et d'estrone au Jour 12 était respectivement de 117 pg/ml et 128 pg/ml.

Les concentrations sériques moyennes d'estradiol et d'estrone ( $C_{average}$ ) sur un intervalle de 24 heures après administration de 2,5 g d' Estradiol Besins étaient respectivement de 76.8 pg/ml et 95.7 pg/ml au Jour 12.

Deux valeurs  $C_{min}$  ont été obtenues aux Jours 11-13 :  $C_{min A}$  est la concentration minimale absolue observée durant les intervalles de dosage de 24 heures et  $C_{min B}$  est la valeur minimale à 24 heures post-dose. Les valeurs  $C_{min A}$  à Jour 12 après administration de 2,5 g d' Estradiol Besins étaient respectivement de 42.1 pg/ml et

69.2 pg/ml pour l'estradiol et l'estrone. Les valeurs  $C_{min B}$  étaient respectivement de 68.8 et 90.2 pg/ml pour l'estradiol et l'estrone.

L'absorption des estrogènes par voie transdermique permet d'éviter l'effet dit de premier passage hépatique et d'ainsi d'obtenir des taux sériques d'estradiol plus stables sans concentrations supra-physiologiques dans le foie. En évitant le métabolisme de premier passage, le traitement hormonal transdermique pourrait avoir des effets moindres sur la synthèse protéinique hépatique, tel que des marqueurs inflammatoires, des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse, des triglycérides et des protéines stéroïdiennes liantes, alors que la thérapie hormonale orale a des effets hypercoagulants plus prononcés et augmente la synthèse de protéine C-réactive et de marqueurs fibrinolytiques.

### Distribution

L'estradiol est largement lié aux protéines plasmatiques, principalement aux hormones sexuelles (SHBG) et, dans une moindre mesure, à l'albumine. Seuls 2% environ sont libres et biologiquement actifs. La distribution tissulaire de l'estradiol non lié est rapide et importante.

### Biotransformation

Les estrogènes administrés par voie orale subissent un métabolisme gastro-intestinal et de premier passage

hépatique considérable, avec des conséquences défavorables telles que des changements dans la synthèse protéique hépatique et dans le métabolisme. Par contre, les estrogènes transdermiques offrent un meilleur mode de délivrance en transportant l'estrogène directement dans la circulation systémique, évitant la paroi intestinale et le métabolisme de premier passage hépatique. Ainsi les taux d'estradiol et d'estrone ressemblent étroitement à ceux des femmes en pré-ménopause. Après absorption systémique, l'estradiol par voie transdermique est métabolisé de la même façon que l'hormone endogène. L'estradiol est d'abord métabolisé dans le foie en estrone, ensuite en estriol, epioestriol et catechol, qui sont ensuite conjugués aux sulfates et glucuronides. Le métabolisme implique de multiples isoenzymes CYP mais est médié principalement by CYP3A4. L'estriol est glucuronisé par UGT1A1. Les métabolites de l'estradiol sont soumis à une circulation entéro-hépatique.

#### Elimination

L'excrétion se fait principalement par l'urine (comme métabolites conjugués). Seule une faible quantité est excrétée dans les selles.

A l'arrêt du traitement, les concentrations d'estradiol et d'estradiol urinaire conjugué retournent à leur valeur normale en 76 heures environ.

#### Linéarité/non-linéarité

Durant les premières heures qui suivent l'application du gel (entre 2 et 12 heures), les taux d'estradiol atteignent des valeurs directement proportionnelles à la grandeur de la dose. Après de multiples doses, les taux d'estradiol présentent une augmentation liée à la dose mais moindre que proportionnellement à la dose aux deux niveaux ( $C_{max}$ ) et  $AUC_{(0-24h)}$ : Une étude a montré que les taux sériques moyens d'estradiol après 11-13 jours étaient dans la fourchette de  $68,1 \pm 27,4$  pg/ml (pour une dose journalière contenant 1,5 mg estradiol), et  $102,9 \pm 39,9$  pg/ml (pour une dose journalière contenant 3 mg estradiol). Les données sur les effets de l'estradiol chez des femmes âgées de plus de 65 ans sont limitées (voir Rubrique 4.1 ; Indications)''

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Pas d'autres informations que celles déjà présentes dans ce RCP.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des

**excipients** Ethanol

96%, Carbomère,

Trolamine

, Eau

purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

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

Contenant multidose muni d'une pompe-doseuse constituée d'un flacon en polypropylène (PP) muni d'une poche en polyéthylène basse-densité (PEBD) et d'une valve-doseuse en polypropylène (PP).

Chaque flacon contient 80 g de gel transdermique et chaque dose (pression de la pompe) délivre 1,25 g de gel transdermique (0,75 mg estradiol par pression). Il y a environ 60 doses par flacon.

Présentations :

1 x 80 g,

2 x 80 g,

3 x 80 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur..

### **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BESINS HEALTHCARE SA  
Rue Washington 80  
1050 Ixelles

### **8 NUMERO(s) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique :  
BE585262

Luxembourg:  
2022040090

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

23/12/2019

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

10/2025