

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Estreva® 0,1 %, gel.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel contient 1,0325 mg d'hémihydrate d'estradiol, ce qui équivaut à 1,0000 mg d'estradiol anhydre.

Chaque dose délivre 0,5 g de gel, ce qui équivaut à 0,5 mg d'estradiol (ou à 0,516 mg d'hémihydrate d'estradiol).

Excipient à effet notoire :

du propylène glycol (30,0 mg per 0,5 g de gel).

Ethanol (225,0 mg per 0,5 g de gel).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel translucide et inodore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

L'expérience est limitée concernant le traitement des femmes de plus de 65 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Estreva® 0,1 % gel se présente sous forme d'un flacon avec pompe doseuse.

Lorsqu'on entame un nouveau flacon, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une ou deux pressions sur la pompe. La première dose risque d'être imprécise et ne peut donc pas être utilisée.

La pompe délivre des doses uniques de 0,5 g de gel, ce qui équivaut à 0,5 mg d'estradiol.

Posologie

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

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

Cette dose initiale peut être adaptée selon les besoins individuels.

La posologie individuelle varie entre 0,5 et 3 g de gel par jour.

Lors de l'instauration et de la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, il faut utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte (voir également rubrique 4.4).

Chez des femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, il est essentiel d'ajouter un progestatif pendant au moins 12 à 14 jours par cycle, afin de prévenir le développement d'une hyperplasie de l'endomètre induite par l'œstrogène. Pour plus d'informations, veuillez consulter la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » - « Hyperplasie de l'endomètre ».

Chez les femmes ayant subi une hystérectomie, il est déconseillé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédents d'endométriose.

On peut utiliser deux schémas thérapeutiques :

- 1) Cyclique : pendant 24 à 28 jours, suivi d'une période sans traitement de 2 à 7 jours. Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, il faut administrer le progestatif pendant au moins les 12 derniers jours du traitement œstrogénique. Pendant la période sans traitement, des hémorragies de privation peuvent survenir.
- 2) Continu : pas de période sans traitement. Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, il faut administrer le progestatif au moins 12 jours par mois. Une hémorragie de privation peut survenir après l'arrêt du traitement par le progestatif. On peut recommander un traitement continu non cyclique dans les cas où les symptômes de déficit en œstrogènes se manifestent fortement pendant la période sans traitement.

Mode d'administration

La surface d'application doit être équivalente à deux fois la taille d'une main.

La patiente applique le gel sur une peau propre, sèche et intacte, de préférence après la toilette du matin ou du soir, au niveau de l'abdomen, des cuisses, des bras ou des épaules. Le gel ne peut pas être appliqué sur les seins ni sur les muqueuses.

Il faut éviter un contact avec les yeux. Il est inutile de masser, mais il est conseillé de laisser sécher le gel pendant environ 2 minutes avant de mettre un vêtement. Le gel ne tache pas les vêtements. Il faut se laver les mains après l'application du gel.

L'oubli d'une dose peut augmenter le risque de survenue d'une hémorragie intercurrente ou de spotting (petits saignements).

Les patients doivent être informés que les enfants ne doivent pas être au contact avec la zone du corps sur laquelle le gel d'estradiol a été appliqué (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Présence ou suspicion d'un cancer du sein, antécédents de cancer du sein.
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (par ex., carcinome de l'endomètre).
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Présence ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux idiopathiques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Affections thrombophiliques connues (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Affection thromboembolique artérielle, active ou récente (angor ou infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou mention d'une affection hépatique à l'anamnèse, tant que les de fonction hépatique ne sont pas normalisés.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Pour le traitement des symptômes de ménopause, on ne peut instaurer le THS que si les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, il faut réaliser une évaluation attentive des risques et des bénéfices, au moins annuellement, et on ne peut poursuivre le THS que si les bénéfices contrebalancent les risques.

Les données sont limitées concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce. Néanmoins, le risque absolu étant faible chez les femmes plus jeunes, le rapport risques/bénéfices peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/suivi

Avant l'instauration ou la reprise du traitement hormonal de substitution (THS) après une interruption, il faut réaliser une anamnèse personnelle et familiale complète. L'examen clinique (incluant un examen gynécologique et mammaire) doit être réalisé sur base de cette anamnèse, des contre-indications et des mesures de précaution. Pendant le traitement, il est conseillé d'effectuer des contrôles réguliers, dont la fréquence et la nature sont adaptées de manière individuelle.

Il faut informer les femmes qu'en cas de toute modification de leurs seins, elles doivent consulter leur médecin ou infirmière (voir rubrique « Cancer du sein » ci-dessous). Conformément aux directives valables chez les femmes en bonne santé, il faut effectuer un examen périodique, incluant des moyens d'imagerie appropriés, p. ex. une mammographie, en tenant compte des besoins médicaux individuels.

Affections nécessitant une surveillance

En cas de présence, de survenue antérieure et/ou d'aggravation durant la grossesse ou lors d'un traitement hormonal antérieur de l'une des affections suivantes, il faut surveiller étroitement la patiente. Il faut tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par Estreva® 0,1 % gel, en particulier en cas de :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose.
- Facteurs de risque d'affections thromboemboliques (voir ci-dessous).
- Présence de facteurs de risque de tumeurs œstrogénodépendantes, (par ex., cancer du sein chez un parent de premier degré).
- Hypertension.
- Affection hépatique (par ex. adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans symptômes vasculaires.
- Lithiase biliaire.
- Migraine ou céphalées (sévères).
- Lupus érythémateux disséminé (LED).
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otosclérose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Il faut interrompre immédiatement le traitement hormonal de substitution si l'on découvre une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la tension sanguine.
- Première survenue de céphalées de type migraineux.
- Grossesse.

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre augmente lorsqu'on administre des œstrogènes seuls de manière prolongée. On rapporte que parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre augmente de 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif administré de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement œstroprogestatif combiné continu prévient ce risque supplémentaire lié au THS à base d'œstrogènes seuls.
- Pour des doses orales d'estradiol > 2 mg, d'œstrogènes équins combinés > 0,625 mg et de dispositifs transdermiques libérant > 50 µg/jour, la sécurité des progestatifs ajoutés n'a pas été démontrée au niveau de l'endomètre.
- Des hémorragies intercurrentes et un spotting peuvent survenir durant les premiers mois du traitement. Si des hémorragies intercurrentes ou un spotting apparaissent après une certaine période de traitement, ou persistent après l'arrêt du traitement, un examen approfondi s'avère indiqué. Cet examen peut inclure une biopsie de l'endomètre, afin d'exclure une malignité.
- Une monothérapie par œstrogènes peut donner lieu à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriase. Pour cette raison, chez les femmes ayant subi une hystérectomie suite à une endométriase, il faut donc envisager l'association d'un progestatif à la thérapie de substitution par œstrogène en présence de foyers résiduels d'endométriase.

Cancer du sein

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

Thérapie combinée œstroprogestative

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives ont fourni des données concordant avec l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un THS œstroprogestatif combiné et ce risque devient apparent après environ 3 (1-4) ans (voir rubrique 4.8).

Thérapie à base d'œstrogènes seuls

- L'étude WHI n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. La plupart des études observationnelles ont rapporté un risque légèrement accru de diagnostic de cancer du sein,

qui est plus faible que chez les utilisatrices d'associations 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, surtout les associations œstroprogestatives, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut influencer négativement la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer ovarien

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

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. Certaines autres études, dont l'étude WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement plus faible peut être associé avec l'utilisation d'un THS combiné (voir rubrique 4.8).

Thromboembolies veineuses

- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8).
- Les facteurs généralement reconnus de TEV incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge plus avancé, une chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (BMI > 30 kg/m²), la grossesse/le postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par la présence de varices dans la survenue de la TEV.
- Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d'envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie électorale, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne doit être réinstauré que lorsque la patiente a retrouvé une mobilité complète.
- Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS.
- Si une TEV se développe après le début du traitement, arrêter l'administration du médicament. Informer les patientes qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles présentent d'éventuels symptômes thromboemboliques (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).
- Les patientes ayant des antécédents de TEV ou des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est alors contre-indiqué chez ces patientes.

- Chez les femmes n'ayant aucun antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent de premier degré avec des antécédents de thrombose durant le jeune âge, un dépistage peut être proposé après une consultation soigneuse pour en définir les limitations (seule une partie des anomalies thrombophiliques sont identifiées par le dépistage). Si l'on identifie une anomalie thrombophilique en présence d'une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Maladies coronariennes

Il n'existe aucune donnée issue d'études contrôlées randomisées relatives à la protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie existante préalable ayant reçu une association œstroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Thérapie combinée œstroprogestative

- Pendant l'utilisation d'un THS œstroprogestatif combiné, le risque relatif de coronaropathie est légèrement accru. Étant donné qu'à la base, le risque absolu de coronaropathie dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie dus à l'utilisation de l'association œstroprogestative est très faible chez les femmes saines proches de la ménopause, mais ce nombre augmentera avec l'âge plus avancé.

Thérapie à base d'œstrogènes seuls

- Des données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant une thérapie à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements combinés œstroprogestatif et les traitements à base d'œstrogènes seuls sont associés à un risque jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne se modifie pas avec l'âge ni avec la durée depuis la ménopause. Néanmoins, étant donné qu'à l'état basal, le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

Autres affections

- Les œstrogènes peuvent induire une rétention de liquide. Il faut donc surveiller attentivement les patientes ayant une altération de la fonction cardiaque ou rénale.
- Pendant un traitement à base d'œstrogènes ou un TSH, il faut suivre étroitement les femmes ayant une hypertriglycéridémie préalable, car chez les femmes présentant cette anomalie, on a rapporté de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques, pouvant donner lieu à une pancréatite.
- Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les œstrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid binding globulin, globuline fixant la thyroxine), ce qui donne lieu à une augmentation des taux circulants d'hormone thyroïdienne (mesurés par le test du PBI – protein-bound iodine, iode lié aux protéines), des taux de T4 (mesurés par colonne ou radio-immunodosage) ou des taux de T3 (mesurés par radio-immunodosage). La fixation de la T3 sur une résine échangeuse d'ions diminue, suite à l'élévation des taux de TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne se modifient pas. Les taux sériques d'autres protéines fixatrices peuvent également augmenter, par ex. la CBG (cortisol-binding globulin, transcortine ou protéine porteuse du cortisol) ou la

SHBG (sex hormone-binding globulin, protéine porteuse des hormones sexuelles), ce qui donne respectivement lieu à une augmentation des taux sanguins de corticostéroïdes et d'hormones sexuelles. Les concentrations d'hormone active libre ou biologique sont inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes débutant l'utilisation d'un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 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/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir avec ou 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 glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, 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, et l'association ombitasvir/paritaprèvir/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 œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. Voir rubrique 4.5.

Possibilité de transfert de l'estradiol

En l'absence de précaution, le gel d'estradiol peut être transféré à d'autres personnes en cas de contact étroit peau à peau.

Il est donc recommandé de prendre les précautions suivantes :

- pour la patiente :
 - se laver les mains au savon après avoir appliqué le gel,
 - couvrir la zone d'application d'un vêtement dès que le gel a séché,
 - prendre une douche avant toute situation impliquant ce type de contact.
- pour les personnes non traitées par Estreva® 0,1 % gel :
 - en cas de contact avec une zone d'application non lavée ou non couverte par un vêtement, laver la zone de peau pouvant être entrée en contact avec l'estradiol, en utilisant de l'eau et du savon.

Transfert potentiel d'estradiol aux enfants

L'estradiol en gel 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 l'estradiol en gel.

Excipients exerçant une activité ou un effet connu

- La présence de propylène glycol peut induire une irritation cutanée.
- Ethanol peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée.

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

Le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) peut augmenter en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs d'enzymes métabolisant des médicaments, notamment les enzymes du cytochrome P450, tels que les antiépileptiques (par exemple phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les médicaments anti-infectieux (par exemple rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Par contre, même s'ils sont connus comme étant des inhibiteurs puissants, le ritonavir et le nelfinavir exercent juste un effet inducteur lorsqu'on les utilise simultanément avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs).

En cas d'administration transdermique, on évite le métabolisme de premier passage hépatique. En cas d'application transdermique, l'influence des inducteurs enzymatiques sur le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) est donc moins importante qu'en cas d'administration orale de ces hormones.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut donner lieu à une réduction de l'effet et à des modifications du profil des hémorragies utérines.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes ont montré qu'ils réduisent significativement les concentrations plasmatiques de la lamotrigine en cas de co-administration en raison de l'induction d'une 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 l'existence d'une interaction similaire, ce qui pourrait mener à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Autres interactions

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou 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 glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, 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, et l'association ombitasvir/paritaprèvir/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 œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, 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

Grossesse

Estreva® 0,1 % gel n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Estreva® 0,1 % gel, il faut arrêter immédiatement le traitement.

À ce jour, les résultats de la majorité des études épidémiologiques pertinentes pour évaluer les effets d'une exposition accidentelle du fœtus à des associations d'œstrogènes et de progestatifs n'ont démontré aucun effet tératogène ou toxique pour le fœtus.

Allaitement

Estreva® 0,1 % gel n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables graves associés avec l'utilisation d'une thérapie de substitution hormonale sont aussi mentionnés dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous représente les effets indésirables qui ont été rapportés chez les utilisatrices de traitement hormonal substitutif (THS) selon les classes de systèmes d'organes MedDRA (MedDRA SOC).

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	<i>Peu fréquent</i> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<i>Rare</i> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Affections du système immunitaire</i>		Réaction d'hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Prise ou perte de poids		
<i>Affections psychiatriques</i>		Humeur dépressive	Anxiété Diminution ou augmentation de la libido
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Étourdissements	Migraine
<i>Affections oculaires</i>		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
<i>Affections cardiaques</i>		Palpitations	

<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleur abdominale Nausées	Dyspepsie	Ballonnement, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Éruption cutanée, prurit	Érythème noueux Urticaire	Hirsutisme, acné
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Crampes musculaires
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Saignements utérins/vaginaux, y compris spotting	Douleur mammaire, sensibilité mammaire	Dysménorrhée Sécrétions vaginales Syndrome de type prémenstruel Augmentation du volume des seins
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Œdème	Fatigue

Le terme MedDRA le plus adéquat est utilisé pour décrire un effet indésirable déterminé, ses synonymes et les affections apparentées.

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 une thérapie œstroprogestative combinée pendant plus de 5 ans.
- Chez les utilisatrices d'une thérapie à base d'œstrogènes seuls, un quelconque risque accru est plus faible que chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le degré 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 sont présentées ci-dessous :

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/m²)

Âge 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	Nombres de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
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/m ²)			
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également.			

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

Âge 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 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
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 ²) 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.			

Études WHI US – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
CEE (œstrogènes équin conjugués) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) œstrogène & progestatif§			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* Étude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein. § Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls est déconseillée, car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

En fonction de la durée de l'utilisation de l'œstrogène seul et de la dose d'œstrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'un THS œstroprogestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru 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 % 1,3-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, la prise d'un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire sur 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 thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS (voir rubrique 4.4 »). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS
Traitement oral à base d'œstrogènes seuls *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Traitement oral œstroprogestatif combiné			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie			

Risque de coronaropathie

Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS œstroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS, voir rubrique 4.4.

Études WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique * sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques			

On a rapporté d'autres effets indésirables, en association avec un traitement œstroprogestatif :

- Affections de la vésicule biliaire.
- Affections cutanées et sous-cutanées : 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

- **en Belgique** via l'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,
- **et au Luxembourg** via 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

Une étude de toxicité aiguë n'a indiqué aucun risque d'effets indésirables aigus en cas de prise accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique quotidienne.

Un surdosage est peu probable en cas d'application transdermique. Des nausées, des vomissements et une hémorragie de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : œstrogènes (système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03CA03

Mécanisme d'action

Œstrogène naturel par voie transdermique.

La substance active, le 17 β -estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense la perte de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Information issue des études cliniques

Un soulagement des symptômes ménopausiques était obtenu durant les premières semaines du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors d'une étude pharmacocinétique, l'application d'une dose unique de 1,5 g d'Estreva[®] 0,1 % gel (soit 1,5 mg d'estradiol) sur une surface cutanée de 400 cm² au niveau de l'abdomen a permis d'obtenir une augmentation progressive des taux sériques d'estradiol, avec un pic moyen de 40 pg/ml. En cas d'application répétée de la même dose sur la même surface, l'état d'équilibre est atteint dans les 4 jours. Au 22^e jour, les taux sériques moyens d'estradiol sont de l'ordre de 40 pg/ml, 24 heures après la dernière application et le pic moyen est de 70 pg/ml.

L'application répétée de 3 g d'Estreva[®] 0,1 % gel induit un doublement de l'ASC, par rapport à celle observée avec l'application de 1,5 g de gel.

La biodisponibilité de l'estradiol administré par voie transdermique dépend de la surface d'application et varie de manière individuelle. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie de manière individuelle, en fonction de la symptomatologie clinique.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité aiguë des œstrogènes est faible. Vu l'existence de différences marquées entre les espèces animales ainsi qu'entre les animaux et l'être humain, les résultats précliniques ont une valeur prédictive limitée concernant l'application d'œstrogènes chez l'être humain.

Chez les animaux de laboratoire, l'estradiol exerçait déjà un effet létal pour l'embryon à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse ont révélé des effets œstrogéniques liés à l'activité pharmacologique de la molécule.

Le produit final est un léger irritant pour la peau, un irritant pour les yeux, présente une bonne tolérance en cas d'administration topique répétée et est non sensibilisant.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol 96 pour cent, eau purifiée, propylène glycol, éther monoéthylique de diéthylèneglycol (Transcutol), carbomère (Carbopol 1382), trolamine, édétate disodique.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une poche en aluminium placée dans un flacon en polypropylène opaque blanche contenant 50 g de gel et muni d'une pompe doseuse.

Emballage contenant 1 ou 3 flacons de 50 g.

La pompe doseuse délivre des doses unitaires de 0,5 g de gel, ce qui équivaut à 0,5 mg d'estradiol.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irlande

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE204057
LU : 2000075881
1*1 gel 50 g : 0262505

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :

A. Date de première autorisation : 05/07/1999.
B. Date de renouvellement de l'autorisation : 10/2005

10. DATE DU MISE A JOUR DU TEXTE :

Date d'approbation : 07/2025