

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FEMINOVA 50, 50 microgrammes/24 heures, patch transdermique.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif contient 1,5 mg d'hémihydrate d'estradiol dans un dispositif d'une taille de 15 cm², libérant 50 microgrammes d'estradiol par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique matriciel octogonal, transparent, flexible, à bords arrondis, placé sur un revêtement protecteur amovible de dimension supérieure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Thérapie hormonale de substitution (THS) en cas de symptômes de carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures 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 est limitée concernant le traitement des femmes de plus de 65 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Feminova est un dispositif transdermique à base d'œstrogènes seuls, qui doit s'appliquer sur la peau une fois par semaine et de manière continue, c.-à-d. que chaque dispositif est remplacé par un nouveau dispositif après 7 jours.

Chez des femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, il est essentiel d'associer un progestatif pendant au moins 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours, afin de prévenir le développement d'une hyperplasie de l'endomètre induite par l'œstrogène. Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – « Hyperplasie de l'endomètre »).

Il est déconseillé d'ajouter un progestatif chez les femmes ayant subi une hystérectomie sauf en cas d'antécédents d'endométriose.

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

La thérapie doit donc normalement débiter avec un seul dispositif transdermique Feminova® 50 (libérant 50 µg d'œstradiol par 24 heures). Si les symptômes de ménopause ne disparaissent pas à la dose prescrite, il faut ajuster la dose progressivement après les premiers mois en appliquant un dispositif transdermique libérant 75 µg d'œstradiol par jour (Feminova® 75). Il ne faut pas dépasser un maximum de 100 µg d'œstradiol par jour. Si des signes de surdosage (tels qu'une sensibilité mammaire) persistent, il faut réduire la dose.

Chez les femmes ayant subi une hystérectomie non traitées par un THS ou chez les femmes passant d'un autre THS combiné continu à un traitement par Feminova, on peut instaurer le traitement à tout moment, à la convenance de la patiente. Ceci s'applique également chez les femmes n'ayant subi aucune hystérectomie non traitées par un THS ou chez les femmes passant d'un autre THS combiné continu à un traitement par Feminova.

Chez les femmes n'ayant subi aucune hystérectomie passant d'un THS séquentiel à un traitement par Feminova, il faut instaurer le traitement après la fin du traitement précédent.

Les nouveaux dispositifs transdermiques doivent s'appliquer chaque fois à des endroits différents. Il est conseillé d'appliquer le dispositif transdermique sous la taille, à un endroit présentant peu de rides, par exemple sur les fesses, la hanche ou le bas du ventre. Feminova ne peut pas être appliqué sur ou près des seins.

Il faut appliquer le dispositif transdermique sur une peau propre, sèche, saine et intacte. Il faut appliquer le dispositif transdermique juste après avoir enlevé l'enveloppe de protection. Cela se fait en enlevant les deux parties de la feuille de protection puis en maintenant fermement le dispositif transdermique sur la peau pendant au moins 30 secondes (la chaleur est un facteur important pour garantir une adhésion maximale).

En cas de décollement prématuré partiel ou total du dispositif (au cours des 7 jours), il faut enlever complètement le dispositif et en appliquer un nouveau. Afin de favoriser la compliance, il est conseillé que la patiente remplace toujours le dispositif le même jour. Ce conseil s'applique également si la patiente oublie de remplacer le dispositif transdermique selon le schéma.

L'oubli d'un système transdermique accroît le risque de métrorragies et de spotting.

4.3 Contre-indications

- Présence, antécédents ou suspicion d'un cancer du sein.
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes œstrogénodépendantes (par ex., carcinome de l'endomètre).
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Présence ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (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 aigue ou mention d'une affection hépatique à l'anamnèse, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 'Carcinome mammaire' ci-dessous). Conformément aux directives valables chez les femmes en bonne santé, il faut effectuer un examen périodique, incluant des examens d'imagerie adéquats, 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 Feminova, en particulier en cas de :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose.
- Affections thromboemboliques ou présence de facteurs de risque (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 et carcinome de l'endomètre

- 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'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, 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 permet de prévenir le risque supplémentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.
- Pour des doses orales d'estradiol > 2 mg, des doses d'œstrogènes conjugués équins > 0,625 mg et des dispositifs transdermiques libérant une dose > 50 µg/jour, la sécurité de l'ajout de progestatifs au niveau de l'endomètre n'a pas été démontrée.
- 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.

Carcinome mammaire

Les données globales montrent l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif combiné ou un THS à base d'œstrogènes seuls, et ce risque dépend de la durée de la prise du THS.

Traitement œstroprogestatif combiné

Un essai randomisé contrôlé contre placebo, la « Women's Health Initiative study » (WHI), ainsi qu'une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS œstroprogestatif, apparaissant après environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement à base d'œstrogène seul

L'étude WHI n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie et 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, en particulier le traitement œstroprogestatif combiné, 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 traitement hormonal de substitution est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de cet effet est plus probable durant la première année du THS que plus tard (voir rubrique 4.8).
- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et 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 élective, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Ne pas reprendre le traitement tant que la femme n'a pas retrouvé sa mobilité complète.
- 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 thrombophile 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.
- 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 l'instauration de la thérapie, il faut arrêter l'administration de la médication. Il faut informer les patientes qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'éventuels symptômes thromboemboliques (c.-à-d. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine au niveau du thorax, dyspnée).

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 préalable ayant reçu une association œstroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstroprogestatif combiné

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

Traitement à base d'œstrogène seul

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

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements combinés œstroprogestatifs et 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 hypertriglycémie 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 estrogènes 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.

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 l'effet de premier passage hépatique et donc, en cas d'application transdermique du THS à base d'œstrogènes, l'influence des inducteurs enzymatiques pourrait être moins importante qu'avec les hormones administrées par voie orale.

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 du THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

On a constaté qu'en cas d'administration concomitante, les contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes induisent une diminution significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine, en raison d'une induction de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.

Cela peut réduire le contrôle des crises. Même si l'interaction potentielle entre le traitement hormonal de substitution et la lamotrigine n'a pas été étudiée, on s'attend à l'existence d'une interaction similaire, qui pourrait donner lieu à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments simultanément.

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 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 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Feminova n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Feminova, il faut arrêter immédiatement le traitement.

A 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'oestrogènes et de progestatifs, n'ont démontré aucun effet tératogène ou toxique pour le fœtus.

Allaitement

Feminova n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Les données cliniques relatives à l'oestrogénothérapie n'ont révélé aucun élément indiquant que Feminova exerce un effet quelconque sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés au cours d'études cliniques réalisées avec Feminova (> 10 %) étaient des réactions à l'endroit d'application du dispositif, par exemple un prurit, un érythème, un œdème, un eczéma, une urticaire et des modifications de la pigmentation cutanée. Ces réactions étaient généralement des réactions cutanées légères et disparaissaient généralement 2 à 3 jours après l'enlèvement du dispositif. Il s'agit des effets normalement observés lors d'une oestrogénothérapie de substitution par voie transdermique.

On considère que tous les effets indésirables sont associés à la prise du médicament ; ils ont été observés au cours d'études cliniques de phase III (> 500 patientes) et de phase IV (> 10 000 patientes) ou proviennent de système de rapports spontanés et de la littérature. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Classe d'organe (p. ex. CSO selon la terminologie MedDRA)	Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Effets indésirables rares ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)
--	---	--	---

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Modifications au niveau des cheveux ou des poils, augmentation de la transpiration	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, crampes au niveau des jambes	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges, paresthésies, migraines	
Affections psychiatriques		Angoisse, augmentation de l'appétit, dépression, insomnie, nervosité	
Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie, douleur hypogastrique, vomissements	
Affections cardiaques et vasculaires		Modifications de la tension artérielle	
Affections cardiaques		Douleur thoracique	
Affections vasculaires		Affections vasculaires	
Affections des organes de reproduction et du sein	Seins douloureux (c.-à-d. mastodynie, mastopathie, seins sensibles, augmentation du volume des seins)	Pertes vaginales, métrorragies	Aggravation de fibromes utérins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème, fatigue, modifications de poids	

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, le risque accru est plus faible que chez les 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 de l'étude randomisée contrôlée par placebo de la plus grande envergure (étude WHI) et de la méta-analyse des études épidémiologiques prospectives de la plus grande envergure sont présentées ci-dessous.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg / m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) *	Risque relatif	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS après 5 ans
THS à base d'œstrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0
* Sur base des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg / m ²) Remarque : Vu 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 d'utilisation chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg / m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS sur une période de 10 ans (50-59 ans) *	Risque relatif	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS après 10 ans
THS à base d'œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8
* Sur base des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg / m ²) Remarque : Vu 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.			

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

Intervalle d'âge (ans)	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) & progestatif ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Etude 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 post-ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS.

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, 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 pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)).

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 % 1,31-1,56). 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 (ans)	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 supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	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.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement œstroprogestatif :

- Maladie de la vésicule biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Le mode d'administration rend un surdosage improbable.

En cas de surdosage, l'enlèvement du dispositif transdermique est la seule mesure nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Œstrogènes
Code ATC : G03 A03

La substance active, le 17 β -œstradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il compense la perte de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. Les œstrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Informations issues des études cliniques

Soulagement des symptômes liés au déficit en œstrogènes et des saignements :

On obtient un soulagement des plaintes de ménopause au cours des premières semaines du traitement. Chez les femmes n'ayant subi aucune hystérectomie, le profil des menstruations dépend du type et de la dose du progestatif et de la durée de son utilisation en association avec Feminova.

Prévention de l'ostéoporose

Au cours de la ménopause, on associe un déficit en œstrogènes à une augmentation du renouvellement osseux et à une réduction de la masse osseuse. L'effet des œstrogènes sur la densité osseuse dépend de la dose. La protection reste efficace tant que l'on poursuit le traitement. Après l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à la même vitesse que chez les femmes non traitées.

Les données issues de l'étude WHI et des méta-analyses démontrent que le risque de fracture de la hanche, de la colonne et d'autres fractures liées à l'ostéoporose diminue chez les femmes utilisant actuellement un THS à base d'œstrogènes seuls ou en association avec un progestatif (essentiellement chez

des femmes en bonne santé). Le TSH peut également prévenir les fractures chez les femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou chez les femmes ayant une ostéoporose démontrée, mais les preuves à ce sujet sont encore limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'application du dispositif transdermique à base d'œstradiol, les taux thérapeutiques d'œstradiol sont atteints dans les 3 heures et se maintiennent pendant toute la période d'application du dispositif transdermique (7 jours). Les concentrations plasmatiques maximales d'œstradiol (C_{max}) varient entre 59 et 155 pg/ml (pour une moyenne géométrique initiale corrigée de 92 pg/ml) et l' ASC_{0-168h} variait entre 2478 et 10694 h*pg/ml (pour une moyenne géométrique initiale corrigée de 5188 h*pg/ml). Les concentrations plasmatiques moyennes (C_{av}) sont de 42 pg/ml (intervalle : 20 à 145 pg/ml) et la C_{pre} moyenne (concentration la plus faible avant l'application d'un nouveau dispositif transdermique) est de 29 pg/ml. Après l'enlèvement du dispositif transdermique, les concentrations d'œstradiol reviennent à leur valeur initiale (avant le traitement, inférieures à 10 pg/ml) dans les 12 heures.

En cas d'administration transdermique, contrairement à l'administration orale, il n'y a aucun effet de premier passage ; au niveau de la circulation, l'œstradiol sous forme inchangée atteint des quantités physiologiques. Les taux thérapeutiques d'œstradiol sont comparables à ceux observés lors de la phase folliculaire.

L'œstradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les principaux métabolites sont l'œstrone et l'œstriol, ainsi que leurs dérivés conjugués (glucuroconjugués et sulfates). L'œstradiol s'élimine dans l'urine, principalement sous forme de glucuroconjugués et de sulfates. Dans les 24 heures suivant l'enlèvement du dispositif transdermique, les valeurs d'élimination urinaire reviennent à leur niveau initial (avant le traitement).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées chez l'animal avec l'estradiol ont révélé les effets œstrogéniques prévus.
A l'exception des données déjà mentionnées dans les autres rubriques, il n'existe aucune autre donnée préclinique pertinente pour le prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Feuille de protection: feuillet transparent de polyéthylène téréphtalate (PET)
Matrice adhésive: copolymère à bloc de type styrène-isoprène, esters de glycérine de résines complètement hydrogénées

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque dispositif transdermique Feminova 50, est emballé dans un sachet fermé recouvert d'une feuille de protection constituée de plusieurs couches. Les couches se composent de papier / polyéthylène / aluminium / copolymère d'éthylène.

Conditionnements:

boîte contenant 4 ou 12 dispositifs transdermiques.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après avoir sorti le dispositif du sachet, enlever les 2 feuillets de la feuille protectrice, en veillant à ne pas toucher la substance adhésive. Presser le dispositif sur la peau sèche et propre, sur la fesse gauche ou droite. Maintenir fermement le dispositif sur la peau pendant au moins 30 secondes avec la paume de la main, afin de garantir une force d'adhésion optimale.

Les endroits d'application recommandés sont des zones cutanées propres et intactes du tronc, sous la taille. Feminova ne peut pas être appliqué sur ou près des seins. Après avoir enlevé le dispositif utilisé, il faut le plier et le jeter avec les ordures ménagères habituelles.

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE188605

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

Date de première autorisation : 22/12/1997
Date de dernier renouvellement : 11/12/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2025