

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oestrogel 0,06 % gel

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'estradiol.

Chaque dose/pression de 1,25 g contient 0,75 mg d'estradiol exprimé en estradiol hémihydraté.  
Chaque gramme de gel transdermique contient 0,60 mg d'estradiol exprimé en estradiol hémihydraté.

Excipient à effet notoire : 500 mg d'éthanol dans chaque dose de 1,25 g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel transdermique.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en estrogènes chez les femmes ménopausées ou ovariectomisées : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence d'urine) et troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie)
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fractures et qui ne tolèrent pas d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose ou pour qui ces médicaments sont contre-indiqués.
- L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

La posologie est variable selon les besoins individuels.

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace de 1,25 g de gel par jour (= 0,75 mg d'oestradiol) doit être recommandée pendant 21 à 28 jours par mois. La dose étant variable selon les besoins, la dose moyenne est de 2,5 g de gel par jour. Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la plus petite dose efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi la rubrique 4.4).

Chez les femmes ayant conservé leur utérus, le traitement estrogénique continu sans couverture progestéronique est à déconseiller en raison des risques au niveau de l'endomètre (hyperplasie glandulokystique, dysplasie avec risque accru de carcinome endométrial). Le traitement doit être poursuivi au minimum pendant trois semaines consécutives, suivies d'une semaine d'interruption

en association avec une progestérone orale 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours. Le traitement peut éventuellement être appliqué du jour 1 au jour 25 du mois en association avec une progestérone orale.

Une hémorragie de privation pourra survenir durant la semaine d'interruption du traitement. Seuls les progestatifs autorisés en association à un estrogène sont recommandés.

Chez les femmes sans utérus, le traitement estrogénique continu seul est indiqué chez celles ayant subi une hystérectomie ou lorsque les symptômes prononcés d'insuffisance estrogénique réapparaissent à l'interruption du traitement. Dans ce dernier cas, la progestérone pourra être administrée durant les 12 à 14 premiers jours de chaque mois.

Sauf si une endométriose a été diagnostiquée antérieurement, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif chez les femmes hystérectomisées.

La posologie sera éventuellement réadaptée après 2 ou 3 cycles de traitement, en fonction de la symptomatologie clinique, à savoir :

- Diminution de la dose en cas de manifestations d'hyperestrogénie, telles que tension mammaire, gonflement abdominopelvien, anxiété, nervosité, agressivité.
- Augmentation de la dose en cas de manifestations d'hypoestrogénie, telles que persistance des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, céphalées et troubles du sommeil, asthénie, tendance dépressive.

En cas d'oubli d'une dose ne pas doubler la dose le lendemain pour rattraper la dose oubliée. Si votre dose suivante est à moins de 12 heures, attendre le moment de la prochaine application. Si votre prochaine dose est à plus de 12 heures, appliquer la dose manquée immédiatement et appliquer la prochaine dose à l'heure habituelle. Un oubli peut augmenter la probabilité de spotting ou de saignements.

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

### Mode d'administration

Voie transdermique.

Il est recommandé d'étaler la dose LE PLUS LARGEMENT POSSIBLE, de préférence sur les avant-bras, bras et/ou épaules ou sur une grande surface de peau intacte. Il faut éviter l'application directe sur les seins et la muqueuse vulvaire ou vaginale.

Une spatule en plastique avec des marquages centraux est fournie dans le carton extérieur. La spatule doit permettre au patient d'administrer une dose de 2,5 g ou une demi-dose de 1,25 g à partir du tube. La tête du tube de gel est placée dans l'évidement central de la spatule. Le tube de gel est pressé pour recouvrir la cavité avec le gel, jusqu'à la marque de 1,25 g ou de 2,5 g, selon la quantité prescrite. Après chaque utilisation, la spatule doit être lavée à l'eau froide.

Les applications d'Oestrogel doivent être faites:

- Par la femme elle-même,
- Le soir ou le matin, de préférence après la toilette au même moment chaque jour.

Si une consistance poisseuse persiste plus de trois minutes après application, cela signifie qu'une surface de peau trop restreinte a été couverte. Pensez à étaler le gel plus largement lors de la

prochaine application. Une exposition secondaire à l'estradiol peut potentiellement survenir à la suite d'un transfert passif suite à un contact peau à peau.

#### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'Oestrogel chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal d'étiologie inconnue ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Accident thromboembolique veineux idiopathique ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Anomalies thrombophiliques connues (par exemple un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle récente ou en évolution (par exemple : angine de poitrine, infarctus du myocarde, ) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux ;
- Porphyrie.

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

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

Ne pas appliquer sur une peau endommagée.

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être initié que lorsque les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et le THS ne sera maintenu que si le bénéfice est supérieur au risque.

Les preuves concernant les risques associés au THS dans le traitement des symptômes de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, au vu du faible niveau de risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable pour ces femmes que pour les femmes plus âgées.

#### **Examen clinique et surveillance :**

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Des examens physiques (en particulier pelvien et mammaire) doivent être réalisés en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à un examen médical périodique dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées des modifications mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir la rubrique « Cancer du sein » ci-dessous).

Des explorations, y compris des examens d'imagerie appropriés, comme par exemple une mammographie, doivent être réalisées selon les pratiques de dépistage actuelles et adaptées aux nécessités cliniques individuelles.

### **Conditions nécessitant une surveillance :**

Si l'un des états suivants est présent, est survenu précédemment et/ou s'est aggravé lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de prendre en compte que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par Oestrogel, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque de troubles thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, (par exemple : 1<sup>er</sup> degré d'hérédité pour le cancer du sein) ;
- hypertension artérielle ;
- troubles de la fonction hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées (sévères) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- épilepsie ;
- asthme ;
- otosclérose.

En cas d'administration simultanée d'un progestagène, il faudra tenir compte des contre-indications éventuelles de ce dernier: la grossesse pour les progestagènes à activité androgène, le carcinome mammaire, ovarien ou endométrial pour les progestagènes à activité oestrogène.

Il faudra se montrer prudent en présence de risques d'affections cardiovasculaires, coronariennes et/ou cérébrovasculaires qui sont augmentés en cas d'hypertension et/ou d'usage de tabac.

La constatation d'une modification à la palpation mammaire nécessite un examen gynécologique complémentaire à tout moment du traitement. De même, le médecin sera consulté dans les cas de pertes irrégulières de sang vaginales (en dehors de la période mensuelle d'interruption du traitement), de céphalées et troubles visuels, de gonflements douloureux des membres inférieurs ou de douleurs abdominales.

### **Motifs d'interruption immédiate du traitement :**

Le traitement doit être arrêté en cas de découverte d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- nouvel épisode de céphalée de type migraineux ;
- grossesse.

### **Hyperplasie et carcinome de l'endomètre :**

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est augmenté quand les estrogènes sont administrés seuls pendant de longues périodes. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre rapportée chez les patientes sous oestrogénothérapie est de 2 à 12 fois plus importante par rapport aux non utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose en estrogènes (voir rubrique 4.8). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement.
- L'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'administration continue d'un traitement oestroprogestatif combiné chez les femmes non hystérectomisées permet de prévenir le risque supplémentaire associé à un THS composé d'estrogènes seuls.
- Des saignements de rupture et des spottings peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. S'ils apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité.

Une stimulation estrogénique non compensée peut induire une transformation pré maligne ou maligne des foyers résiduels de l'endométriose. L'adjonction d'un progestatif au traitement de substitution estrogénique doit dès lors être envisagée chez les femmes ayant subi une hystérectomie suite à une endométriose, lorsque la présence de foyers résiduels de l'endométriose est connue.

### **Cancer du sein :**

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement oestroprogestatif, ou chez celles prenant un THS composé d'estrogènes seuls; ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

#### *Traitement oestroprogestatif combiné*

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

#### *Traitement par estrogènes seuls*

- L'étude WHI n'a révélé aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par THS composé d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant nettement plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

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

Le THS, en particulier le traitement oestroprogestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut affecter négativement la détection radiologique du cancer du sein.

### **Cancer des ovaires :**

Le cancer des ovaires est nettement plus rare que le cancer du sein.

De nombreuses études ont associé une augmentation légère mais significative du risque de cancer de l'ovaire au THS. Des études ont identifié un risque accru chez les femmes recevant un THS de longue durée (5 à 10 ans).

Les données épidémiologiques issues d'une méta-analyse de grande envergure témoignent d'un risque légèrement accru chez les femmes traitées par THS composé d'estrogènes seuls ou à base d'oestrogostatifs. Ce risque devient manifeste après 5 ans d'utilisation ; il diminue au cours du temps après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'étude WHI, semblent indiquer que l'utilisation d'un THS combiné peut entraîner un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

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

Le THS est associé à un risque d'accident thromboembolique veineux (TEV), à savoir une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, qui est augmenté d'un facteur 1,3 à 3. Ce type d'accident survient plutôt au cours de la première année du THS que plus tard (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant des anomalies thrombophiliques connues sont exposées à un risque accru de TEV, et un THS peut majorer ce risque. Le THS est par conséquent contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont les suivants : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'un TEV.

Comme pour tout patient en postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir la survenue d'un TEV suite à l'intervention. Lorsqu'il est prévu une immobilisation prolongée à la suite d'une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du THS est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement n'est remis en route que lorsque la patiente est complètement mobile.

Chez les femmes sans antécédents personnels de TEV mais dont un parent au premier degré présente des antécédents de thrombose survenue à un âge relativement jeune, un dépistage peut être proposé après que des explications détaillées aient été fournies à la patiente concernant les limites de ce dépistage (seule une partie des anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Le THS est contre-indiqué lorsqu'est identifiée une anomalie thrombophile en rapport avec une thrombose survenue chez un membre de la famille ou lorsqu'une anomalie dépistée est jugée « sévère » (par exemple un déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou plusieurs de ces anomalies présentes conjointement).

Les femmes sous traitement anticoagulant chronique exigent un examen minutieux du rapport risque /bénéfice concernant l'utilisation du THS.

Si une TEV se produit après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (c'est-à-dire gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

### **Maladie des artères coronarienne :**

Les études randomisées contrôlées n'ont pas apporté la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une maladie coronarienne préexistante et ayant reçu un THS par oestroprogestatifs combinés ou par estrogènes seuls.

#### *Traitement oestroprogestatif combiné*

Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS associant estrogène et progestatif est légèrement accru. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation d'associations oestroprogestatives est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause. Ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

#### *Traitement par estrogènes seuls*

Les données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucune augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls.

### **Accidents vasculaire cérébraux (AVC) d'origine ischémique :**

Les traitements oestroprogestatifs combinés et les traitements par estrogènes seuls sont associés à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ou le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque d'AVC étant à la base fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8)

### **Autres conditions :**

- Les estrogènes peuvent induire une rétention hydrique ; par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal seront étroitement surveillées.
- Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement estrogénique ou d'un traitement hormonal substitutif. Dans cette situation, en effet, de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été rapportés lors d'un traitement par estrogènes.
- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les estrogènes augmentent la « thyroid binding globulin » (TBG), conduisant à une augmentation des taux circulants d'hormones thyroïdiennes totales, mesurés par PBI (protein-bound iodine), de T4 (mesurés sur colonne ou par radio-immunoessai) ou de T3 (mesurés par radio-immunoessai). La capture de T3 par les résines est diminuée, ce qui reflète les taux élevés de TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison peuvent être augmentés, à savoir la protéine porteuse du cortisol (CBG, corticoid binding globulin) ou la globuline porteuse des hormones sexuelles (SHBG, sex-hormone-binding globulin), ce qui entraîne une augmentation des taux circulants respectifs de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations en hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes commençant, après 65 ans, un THS par oestroprogestatifs combinés ou par estrogènes seuls.

### **Elévation du taux d'ALT :**

Au cours des essais cliniques avec des patientes traitées pour des infections par le virus de

l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALT 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'ALT 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'ALT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

#### **Oestrogel contient de l'éthanol :**

Ce médicament contient 500 mg d'alcool (éthanol) dans chaque dose de 1,25 g, ce qui est équivalent à 400 mg/g (40% p/p). Ceci peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée. Ce produit est inflammable jusqu'au séchage du produit. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue, d'une cigarette allumée ou d'un sèche-cheveux.

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

L'Oestrogel peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été appliqué.

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'Oestrogel.

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

L'Oestrogel ne provoque pas de stimulation enzymatique hépatique excessive aux doses usuelles : il n'exerce aucun effet néfaste sur le bilan lipidique, les facteurs de la coagulation (fibrinogène, activité antithrombine III), sur les taux circulants de substrat rénine, sur les globulines de liaison aux hormones sexuelles ; il n'exerce donc pas d'effet hypertriglycéridémiant, ni diabétogène, ni hypertenseur.

En revanche, le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation simultanée d'inducteurs enzymatiques, notamment les enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsifs (comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone) ou les anti-infectieux (comme la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs enzymatiques puissants, se comportent comme des inducteurs quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

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

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

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

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises 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**

##### Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des CHC

Au cours des essais cliniques avec l'association médicamenteuse VHC

ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des ALT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC. De plus, chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les femmes, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

##### Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des 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'ALT 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 4.4).

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

### Grossesse

Une grossesse doit être exclue avant de commencer un THS. Le traitement doit être interrompu immédiatement en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse. La menace d'avortement et la suppression de la lactation ne constituent pas des indications de l'œstrogénothérapie.

À ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux doses thérapeutiques d'œstrogènes.

### Allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

## Fertilité

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

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

Sans objet.

### **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 : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) et très rare ( $< 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Système d'organes</b>	<b>Effets indésirables fréquents (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Effets indésirables peu fréquents (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Effets indésirables rares (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Effets indésirables très rares (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose	
Affections psychiatriques	Nervosité	Dépression, sautes d'humeur	Changement de libido	
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine, vertiges, somnolence	Aggravation de l'épilepsie	
Affections oculaires				Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite	Hypertension artérielle	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Flatulence, vomissements		
Affections hépato-biliaires		Cholélithiase	Tests hépatiques anormaux, adénomes hépatiques,	

<b>Système d'organes</b>	<b>Effets indésirables fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, &lt; 1/10 000)</b>	<b>Effets indésirables rares (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000 000)</b>	<b>Effets indésirables très rares (&lt; 1/10 000 000)</b>
			cholestase et ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, démangeaison, chloasme	Altération de la couleur cutanée, acné	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, extrémités douloureuses	Arthralgie	Douleur osseuse	
Affections des organes de reproduction et du sein	Gonflement/douleur mammaire, accroissement mammaire, dysménorrhée, saignements menstruels abondants, hémorragie intermenstruelle, trouble menstruel, pertes vaginales, hyperplasie de l'endomètre	Tumeur du sein bénigne, polype utérin, augmentation de volume de léiomyomes utérins, endométriose, aggravation de tumeurs oestrogéno-dépendantes, léiomyome, vaginite/candidose vulvovaginale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Changement de poids (augmentation ou diminution), rétention liquidienne avec œdème périphérique	Sensation de gonflement, asthénie	Réaction anaphylactique (chez les femmes ayant des antécédents de réaction allergique)	

### **Risque de cancer du sein**

- Un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de survenue d'un cancer du sein est signalé chez les femmes sous traitement oestroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- Le risque accru constaté chez les utilisatrices de traitements par estrogènes seuls est nettement inférieur à celui observé chez les utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

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

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<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)*	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 oestroprogestative</b>			
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 <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 10 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 oestroprogestative</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.			

**Études WHI États-Unis – risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation**

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans.	Risque relatif avec IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes ayant utilisé un THS pendant 5 ans (IC à 95 %)
<b>CEE estrogène uniquement</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE + MPA estrogène et progestatif‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*Chez des femmes sans utérus, l'étude WHI n'a pas mis en évidence de risque accru de cancer du sein.

‡ Lorsque l'analyse est limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'est pas noté de risque accru au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans le risque est plus élevé que chez les non utilisatrices.

### **Risque de cancer de l'endomètre**

#### **Femmes ménopausées ayant conservé leur utérus**

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas pour 1 000 femmes ayant conservé leur utérus et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant conservé leur utérus, l'utilisation d'un THS par estrogènes seuls n'est pas recommandée parce qu'elle accroît le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée du traitement par estrogènes seuls et la dose en estrogènes, l'augmentation des cancers de l'endomètre rapportée par les études épidémiologiques varie entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes entre 50 et 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à un traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut permettre de prévenir ce risque accru. L'étude MWS a montré que l'utilisation d'un THS oestroprogestatif 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)).

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

L'utilisation prolongée d'un THS composé d'estrogènes seuls et d'un traitement oestroprogestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse réalisée à partir de 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer de l'ovaire chez des femmes sous traitement par THS comparativement à des femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR : 1,43, IC à 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, la prise d'un THS pendant 5 ans se traduit par environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant pas de THS, un cancer de l'ovaire est diagnostiqué chez 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

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

Le THS est associé à un risque relatif d'accident thromboembolique veineux (TEV), à savoir une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, qui est augmenté d'un facteur 1,3 à 3. Ce type d'accident survient plutôt au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous:

**Études WHI –risque supplémentaire d’accident thromboembolique veineux pendant 5 ans d’utilisation**

Tranche d’âge (ans)	Incidences pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif avec IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes ayant utilisé un THS
<b>Estrogène oral uniquement*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Association oestroprogestative orale</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie			

**Risque de maladie coronarienne**

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement accru chez les utilisatrices de THS oestroprogestatifs combinés âgées de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

**Risque d’accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique**

- Les traitements par estrogènes seuls et les traitements oestroprogestatifs sont associés à une augmentation jusqu’à 1,5 fois du risque relatif d’AVC d’origine ischémique. Le risque d’AVC d’origine hémorragique n’est pas augmenté lors de l’utilisation d’un THS.
- Ce risque relatif n’évolue pas avec l’âge ou la durée d’utilisation. Toutefois, le risque étant à la base fortement lié à l’âge, le risque global d’AVC chez les femmes utilisatrices de THS augmente avec l’âge, voir rubrique 4.4.

**Toutes études WHI confondues – risque supplémentaire d’AVC ischémique\* pendant 5 ans d’utilisation**

Âge (ans)	Incidences pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif avec IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 femmes ayant utilisé un THS pendant 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1-5)
* Il n’est pas fait de distinction entre les AVC d’origine ischémiques et les hémorragies cérébrales			

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l’administration de traitements oestroprogestatifs :

- affections biliaires,
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire,
- démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4).

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les

professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](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 tension mammaire, des saignements ou de la nervosité pourront constituer des signes de surdosage qui disparaîtront généralement lors d'une diminution de la quantité de gel appliquée.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

Oestrogel appartient au groupe des oestrogènes 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 oestrogènes 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'oestrogène le plus actif au niveau des récepteurs est l'estradiol qui est principalement produit par les follicules ovariens, de la ménarche à la ménopause.

Oestrogel exercera ainsi un effet oestrogénique 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'Oestrogel 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 oestroprogestatif individuel.
- Prévention de l'ostéoporose :
  - La carence en estrogènes à la ménopause est associée à une augmentation du turnover 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 fracture chez les femmes ayant une faible densité osseuse et/ou une ostéoporose établie, mais les données à ce sujet sont limitées.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Dans les premières heures qui suivent l'application du gel (entre 2 et 12 heures), l'estradiolémie atteint des valeurs directement proportionnelles à l'importance de la dose et à la surface d'application.

Les concentrations sériques en estradiol ont été expérimentalement déterminées 24 heures après l'application quotidienne de 2,5 g ou de 5 g de gel sur 750 cm<sup>2</sup> de peau: elles atteignent respectivement en moyenne 75 pg/ml ou 98 pg/ml (variabilité interindividuelle de min. 42 à max. 122 pg/ml pour 2,5 g de gel et de min. 67 à max. 160 pg/ml pour 5 g de gel). En moyenne, ces taux sont restés stables et comparables durant 72 heures après une application quotidienne de gel, voire six cycles consécutifs dans d'autres expérimentations.

L'estradiolémie reste constante chez une même patiente, et ce même à plusieurs mois d'intervalle (variation intra-individuelle de l'ordre de 11%). L'administration transdermique d'estradiol permet d'éviter le premier passage dans le foie: un rapport physiologique des taux circulants en E2 et E1 oscillant entre 0,78 et 0,97 et donc voisin de l'unité est maintenu et comparable à celui qui est observé avant la ménopause.

A l'arrêt du traitement, les taux sériques retournent à leurs valeurs basales endéans les 76 heures environ, ainsi que la concentration en estradiol conjugué éliminé par les urines.

### Estradiol

La pénétration cutanée de l'estradiol au travers de la peau correspond approximativement à 10% de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol est de une heure environ. Le "clearance rate" plasmatique de ses métabolites varie entre 650 et 900 litres/jour/m<sup>2</sup>.

Les quantités d'estradiol délivrées dans le sang par 24 heures après application cutanée quotidienne de 2,5 g et de 5 g de gel sont respectivement de l'ordre de 75 g/jour et 100 g/jour.

L'estradiol est principalement métabolisé par le foie sous forme d'estriol, d'estrone et de leurs conjugués (glucuronides, sulfates); ceux-ci sont nettement moins actifs et sont éliminés pour la plus grande part sous forme de glucuronides et de sulfates. Les métabolites subissent également un cycle entérohépatique.

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

Données non fournies.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbomère, trolamine, éthanol et 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 précautions particulière de conservation.

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

Tube de 30 g ou de 80 g de gel destiné à la voie transdermique.

Une spatule plate en plastique blanc, marquée CE avec des marquages centraux permettant de délivrer une dose de 2,5 g ou une demi-dose de 1,25 g, est fournie dans l'emballage extérieur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Les applications d'Oestrogel doivent être faites :

- Par la femme elle-même,
- Le soir ou le matin, de préférence après la toilette au même moment chaque jour.

Si une consistance poisseuse persiste plus de trois minutes après application, cela signifie qu'une surface de peau trop restreinte a été couverte. Pensez à étaler le gel plus largement lors de la prochaine application.

Après chaque utilisation, la spatule doit être lavée à l'eau froide

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

Besins Healthcare SA

Rue Washington 80, 1050 Ixelles – Belgique

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

Belgique: BE111544

Luxembourg: 1992043158

- 0081513 (1\*1 tube 80 g)
- 0444363 (1\*1 tube 30 g)

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

Date de première autorisation : 28 novembre 1978

Date de dernier renouvellement : 28 novembre 1983

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

Date d'approbation : 01/2026