

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DELIDOSE 1 mg, gel en sachet-dose**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol ..... 1,00 mg

(Sous forme d'estradiol hémihydraté)

Pour un sachet-dose.

Excipients à effet notoire : propylèneglycol, éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel en sachet-dose.

Gel lisse et opalescent.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

DELIDOSE est un gel pour application cutanée. DELIDOSE peut être utilisé en traitement continu ou discontinu (de manière cyclique).

La posologie initiale habituelle est de 1,0 mg d'estradiol (1,0 g de gel) par jour mais la dose initiale peut être adaptée en fonction de la sévérité des symptômes cliniques.

Après 2 à 3 cycles de traitement, la posologie sera éventuellement adaptée en fonction de la réponse clinique. Elle doit être comprise entre 0,5 et 1,5 mg d'estradiol par jour (soit entre 0,5 et 1,5 g de gel par jour).

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

Chez les patientes non hystérectomisées, il est recommandé d'ajouter un progestatif à DELIDOSE au moins 12 à 14 jours par mois/par cycle de 28 jours pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène (voir également rubrique 4.4).

Chez les femmes hystérectomisées, excepté un antécédent d'endométriose, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif.

Chez les femmes qui ne prennent pas de THS, ainsi qu'en relais d'un THS combiné continu, le traitement par DELIDOSE peut être débuté n'importe quel jour. En relais d'un THS séquentiel continu, le traitement doit être débuté le lendemain de la fin du dernier cycle de traitement précédent.

Si la patiente a oublié d'appliquer une dose, la dose oubliée doit être appliquée dès que possible, dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de l'application. Au-delà de 12 heures, la dose ne sera pas appliquée et le traitement sera poursuivi normalement en appliquant la dose prévue le lendemain. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de spotting et saignements.

### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de DELIDOSE 1 mg, gel en sachet-dose dans la population pédiatrique.

### **Mode d'administration**

Appliquer sur la peau propre et sèche.

DELIDOSE est appliqué une fois par jour, alternativement sur la partie inférieure de l'abdomen ou sur la cuisse droite ou gauche. La surface d'application doit être de 1 à 2 fois la surface d'une main.

**DELIDOSE ne doit pas être appliqué sur les seins**, sur le visage ou sur une peau irritée.

Après application, laisser sécher le gel pendant quelques minutes et ne pas mettre la peau au contact de l'eau avant une heure. Éviter tout contact du gel avec les yeux. Se laver les mains après application.

### **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 antécédents de cancer du sein
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre)
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Maladies thrombophiliques connues (exemple : carences en protéine C, protéine S ou déficience antithrombinique, voir rubrique 4.4)
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- porphyrie.

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

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

L'expérience en termes de risques associés à l'utilisation de THS dans le cas de ménopause prématurée est limitée. En raison du niveau faible du risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque pour ces femmes doit cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

### **Examen clinique et surveillance**

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir rubrique « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie médicale comme la mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

### **Conditions nécessitant une surveillance**

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par DELIDOSE, en particulier :

léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;

présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;

facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1<sup>er</sup> degré d'hérédité pour le cancer du sein ;

hypertension artérielle ;

troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;

diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;

lithiase biliaire ;

migraines ou céphalées sévères ;

lupus érythémateux disséminé ;

antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;

épilepsie ;

asthme ;

otospongiose ;

angio-œdème héréditaire.

### **Arrêt immédiat du traitement**

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

ictère ou altération de la fonction hépatique ;

augmentation significative de la pression artérielle ;

céphalée de type migraine inhabituelle ;

grossesse.

### **Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre**

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre parmi les femmes prenant des estrogènes seuls est de 2 à 12 fois plus important comparé aux non-utilisatrices. Cela dépend de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes administrée (voir rubrique 4.8). Le risque reste élevé au moins 10 ans après l'arrêt du traitement.

L'adjonction d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou une association estro-progestative continue, chez les femmes non hystérectomisées, diminue cette augmentation du risque associée à l'administration d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

## **Cancer du sein**

Il existe un risque accru de développer un cancer du sein chez les femmes prenant un estrogène combiné à un progestatif et, potentiellement, chez celles prenant un THS avec estrogènes seuls, cela dépend de la durée de prise du THS.

Traitement combiné estrogène/progestatif :

L'étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives. Ce risque est devenu apparent après environ 3 ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par estrogènes seuls :

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées sous estrogènes seuls. D'autres études ont montré que le risque de développer un cancer du sein est plus faible que celui encouru par les femmes utilisant des associations estro-progestatives (voir rubrique 4.8).

Ce risque apparaît dès les premières années du traitement mais revient à la normale en quelques années (5 au plus) après l'arrêt du traitement.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité des seins à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité des images au niveau de la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

## **Cancer de l'ovaire**

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

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

## **Accidents thrombo-emboliques veineux**

Le THS est associé à un risque relatif (accru de 1,3 à 3 fois) d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8)

Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risques reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : l'utilisation d'estrogènes, l'âge, une intervention chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, l'obésité sévère (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la grossesse/l'accouchement, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Les patientes sans antécédent de thromboses veineuses récidivantes ou ne présentant pas de maladie thrombotique mais ayant un lien de parenté du premier degré avec une personne ayant souffert de ces pathologies dans sa jeunesse devront être soigneusement examinées (en tenant compte des limites des examens possibles dans ce cas, puisque seulement une faible proportion des facteurs thrombophiliques sont identifiés par ces méthodes). Si un facteur thrombophilique est identifié et confirme l'hypothèse de thrombose au sein d'une même famille ou si ce facteur est sévère (exemple : carence en antithrombine, carence en protéine S ou en protéine C ou combinaison de ces facteurs), le THS est contre-indiqué.

Chez les patientes ayant déjà un traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par THS devra être soigneusement évalué.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

### **Maladie coronarienne**

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique contre l'infarctus du myocarde chez les femmes souffrant ou non d'une maladie coronarienne, ayant reçu un traitement hormonal substitutif combiné estro-progestatif ou un traitement par estrogènes seuls.

Traitement combiné estro-progestatif :

Au cours du traitement hormonal substitutif combiné, le risque relatif d'apparition d'une maladie coronarienne augmente légèrement.

A la base, le risque absolu (base de référence) d'apparition d'une maladie coronarienne dépend fortement de l'âge. Ainsi le nombre de nouveaux cas de maladies coronariennes, dus à l'utilisation d'un estrogène et d'un progestatif combiné, est très bas chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais ce chiffre augmente avec l'âge.

Traitement par estrogènes seuls :

Chez la femme hystérectomisée utilisant un traitement par estrogènes seuls, les données des études randomisées contrôlées ne montrent pas d'augmentation du risque d'apparition de maladie coronarienne.

### **Accidents vasculaires cérébraux**

Les traitements combinés estro-progestatif et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque (de 1,5) de développer un accident vasculaire cérébral.

Le risque relatif n'est pas modifié en fonction de l'âge et du temps écoulé depuis la ménopause.

Cependant, étant donné que le risque de développer un accident est âge-dépendant, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un traitement hormonal substitutif augmentera alors avec l'âge (voir rubrique 4.8).

### **Autres précautions d'emploi**

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de DELIDOSE.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif par estrogènes ou le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Les estrogènes augmentent les taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) et ceci conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

Un chloasma peut apparaître occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance au chloasma et prenant un THS doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

La prise d'un THS n'entraîne pas d'amélioration des fonctions cognitives. Il a été mis en évidence une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

Ce médicament contient du propylène glycol et peut donc entraîner un eczéma de contact.

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

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

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

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

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

##### **Grossesse**

DELIDOSE n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par DELIDOSE impose l'arrêt immédiat du traitement.

En clinique, les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable de l'estradiol sur le fœtus.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

##### **Allaitement**

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets de DELIDOSE sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Durant les quelques premiers mois de traitement, des saignements occasionnels, des spotting et une sensibilité ou un gonflement des seins peuvent survenir. Ces effets sont habituellement temporaires et disparaissent à la poursuite du traitement.

Des effets indésirables rapportés, notamment lors des trois études cliniques de phase III (n = 611 femmes exposées), ont été inclus dans le tableau ci-dessous lorsqu'ils ont été considérés comme, au moins, potentiellement liés aux traitements de 50 µg/jour ou 100 µg/jour d'estradiol, respectivement suite à une application cutanée.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenus lors d'études cliniques et ceux rapportés après la mise sur le marché. D'une manière générale, ces effets indésirables sont attendus chez 76 % des patientes. Les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patientes au cours des études cliniques, concernent des réactions au site d'application et des douleurs mammaires.

Les effets indésirables conformément à la classe de systèmes d'organes, associés à un traitement transdermique par estradiol, figurent ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Effets indésirables rares ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Effets indésirables observés après la mise sur le marché, avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)		Néoplasme bénin des seins, néoplasme bénin de l'endomètre		Fibrome utérin
Affections du système immunitaire				Exacerbation de l'angi-œdème héréditaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Œdèmes, prise/perte de poids	Augmentation de la sensation de faim, hypercholestérolémie <sup>1</sup>		
Affections psychiatriques	Dépression, nervosité, léthargie	Anxiété, insomnie, apathie, labilité émotionnelle, difficultés de concentration, modification de la libido et de l'humeur, euphorie <sup>1</sup> , agitation <sup>1</sup>		
Affections du système nerveux central	Céphalées, vertiges	Migraine, paresthésie, tremblement		
Affections oculaires		Vision anormale <sup>1</sup> , sécheresse oculaire <sup>1</sup>		
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension, phlébite superficielle <sup>1</sup> , purpura <sup>1</sup>	Accidents thrombo-emboliques veineux	Accidents vasculaires cérébraux ischémiques <sup>1</sup>
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales		Dyspnée <sup>1</sup> , rhinite <sup>1</sup>		
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, crampes d'estomac, flatulence	Constipation, dyspepsie <sup>1</sup> , diarrhées <sup>1</sup> , troubles au niveau du rectum <sup>1</sup>		Douleurs abdominales, ballonnements (distension abdominale)
Affections hépatobiliaires			Altération de la fonction hépatique et des sécrétions biliaires	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-		Acné, alopécie, sécheresse cutanée, troubles au niveau	Exanthème	Dermatite de contact, eczéma cutané <sup>1</sup>

<b>cutané</b>		des ongles <sup>1</sup> , nodule cutané, hirsutisme <sup>1</sup>		
<b>Affections des tissus musculo-squelettiques</b>		Troubles au niveau des articulations, crampes		
<b>Affections des reins et du système urinaire</b>		Troubles de la miction (fréquence ou urgence accrue), incontinence urinaire <sup>1</sup> , cystite <sup>1</sup> , décoloration de l'urine <sup>1</sup> , hématurie <sup>1</sup>		
<b>Affections des organes de reproduction et des seins</b>	Saignements irréguliers ou spotting, pertes vaginales, troubles au niveau de la vulve ou du vagin, troubles menstruels, tension/douleur mammaire	Gonflement des seins, sensibilité au niveau des seins, hyperplasie endométriale, troubles au niveau de l'utérus <sup>1</sup>		
<b>Affections générales et au site d'application</b>	Irritation cutanée, prurit au site d'application, douleur, transpiration excessive	Fatigue, tests de laboratoire anormaux <sup>1</sup> , asthénie <sup>1</sup> , fièvre <sup>1</sup> , syndrome grippal <sup>1</sup> , malaise <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Il s'agit de cas uniques rapportés dans les études cliniques. Etant donné que ces études ont été réalisées sur une faible population (n=611), il n'est pas possible de déterminer si ces effets sont peu fréquents ou rares.

**Autres effets indésirables ayant été rapportés suite à la prise d'un traitement estro-progestatif :**

- Tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre.
- Maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour plus d'informations, voir rubrique 4.3 « Contre-indications » et rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral.
- Affections biliaires.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

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

- Chez les femmes prenant un traitement combiné estro-progestatif depuis plus de 5 ans, une augmentation du risque d'être diagnostiquée d'un cancer du sein multiplié par 2 a été rapportée.
- Chez les femmes prenant un traitement par estrogènes seuls, une augmentation du risque est nettement moins importante que chez celles traitées par un traitement combiné estro-progestatif.
- Le niveau du risque dépend de la durée d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4).
- Les résultats d'une large étude randomisée versus placebo (étude WHI) ainsi que d'une large étude épidémiologique (MWS) sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

### **Million Women Study – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de prise**

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais pris de THS sur une période de plus de 5 ans* <sup>2</sup>	Pourcentage de risque avec un indice de confiance (IC) de 95 % #	Cas additionnels pour 1000 femmes ayant pris un THS sur une période de plus de 5 ans (IC 95 %)
<b>THS par estrogènes seuls</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>THS combiné estro-progestatif</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
# rapport global du risque. Le rapport du risque n'est pas constant mais augmentera avec la durée			



d'utilisation.

Note : étant donné que l'incidence des cancers du sein diffère selon le pays de l'Union Européenne, le nombre de cas supplémentaires de cancers peut varier de manière proportionnelle.

2\* basés sur les taux d'incidence dans les pays développés.

### Etudes américaines WHI – Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de prise

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Pourcentage de risque avec un indice de confiance (IC) de 95 %	Cas additionnels pour 1000 femmes ayant pris un THS sur une période de plus de 5 ans (IC 95 %)
<b>THS par estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins ECE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 -0) <sup>*3</sup>
<b>THS combiné estrogène-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

3\* étude WHI chez les femmes hystérectomisées et n'ayant pas montré une augmentation du risque de cancer du sein.

‡ Quand l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas utilisé de THS antérieurement à l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque apparent durant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque a augmenté par rapport aux non utilisatrices.

### Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS par estrogènes seuls n'est pas recommandée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir [rubrique 4.4](#)).

Dans les études épidémiologiques, selon la durée de l'utilisation et la dose du traitement par estrogènes seuls, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 nouveaux cas diagnostiqués sur 1000 femmes dont l'âge est compris entre 50 et 65 ans.

L'association d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study (MWS), l'utilisation d'un THS combiné pendant 5 ans (séquentiel ou continu) n'augmente pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1.0 (0.8 – 1.2)).

### Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir [rubrique 4.4](#)).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95% 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

### Risque d'accident thrombo-embolique veineux

Un THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 du risque relatif de développer un accident thrombo-embolique veineux, par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de prise du traitement hormonal (voir [rubrique 4.4](#)).

Les résultats des études WHI sont présentés dans le tableau ci-dessous :

### Etudes WHI – Risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux après une utilisation de plus de 5 ans

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Pourcentage de risque avec un indice de confiance (IC) de 95%	Cas additionnels pour 1000 utilisatrices de THS sur plus de 5 ans
<b>THS oral par estrogènes seuls<sup>*4</sup></b>			

50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
<b>THS oral combiné estro-progestatif</b>			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1-13)

4\*étude chez la femme hystérectomisée

### **Risque de maladie coronarienne**

Le risque de maladie coronarienne augmente légèrement chez les utilisatrices de THS combiné estro-progestatif ayant plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

### **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique**

L'utilisation d'un traitement par estrogènes seuls et combiné (estro-progestatif) est associée à une augmentation de 1,5 du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté durant l'utilisation d'un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée de l'utilisation, mais comme le risque absolu (de référence) est fortement âge-dépendant, le risque global d'accident chez la femme qui utilise un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique 4.4.

### **Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'accidents vasculaires cérébraux\*<sup>5</sup> après plus de 5 ans de prise**

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Pourcentage de risque avec IC 95%	Cas additionnels pour 1000 utilisatrices de THS sur plus de 5 ans
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1-5)

5\* Aucune différence n'a été établie entre l'accident ischémique et hémorragique.

### **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

En général, les estrogènes sont très bien tolérés, même à fortes doses. Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, des nausées, une anxiété, une irritabilité. Ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement ou lorsque la dose est diminuée.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et hémi-synthétiques, non associés (Système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03CA03.**

Le principe actif de DELIDOSE, 17  $\beta$ -estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

### **Données d'études cliniques**

Les propriétés pharmacodynamiques de DELIDOSE sont similaires à celles des estrogènes utilisés par voie orale, la principale différence étant le profil pharmacocinétique.

L'efficacité clinique de DELIDOSE dans le traitement des symptômes liés à la ménopause est comparable à celle des estrogènes utilisés par voie orale.

## **Traitement des symptômes de déficit en estrogène et saignements**

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

DELIDOSE est un gel d'estradiol hydroalcoolique.

Après application cutanée, l'alcool s'évapore rapidement et l'estradiol est absorbé dans la circulation sanguine à travers la peau.

L'application de DELIDOSE sur une surface de 200-400 cm<sup>2</sup> (1 à 2 fois la surface de la main) ne modifie pas la quantité d'estradiol absorbé. Cependant, une diminution de l'absorption a été observée si DELIDOSE est appliqué sur une plus grande surface. Il est à noter que l'estradiol est en partie stocké dans le tissu sous-cutané d'où il est progressivement libéré dans la circulation sanguine.

L'administration par voie cutanée évite l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, avec DELIDOSE, les fluctuations des concentrations plasmatiques d'estrogènes sont moins importantes qu'avec les estrogènes administrés par voie orale.

Des doses de 0,5 mg, 1 mg et 1,5 mg d'estradiol (0,5, 1 et 1,5 g de DELIDOSE) entraînent respectivement des concentrations maximales plasmatiques ( $C_{max}$ ) moyennes d'environ 143, 247 et 582 pmol/l. Les concentrations moyennes plasmatiques ( $C_{moyenne}$ ) correspondantes sont de 75, 124 et 210 pmol/l, et les concentrations minimales plasmatiques ( $C_{min}$ ) moyennes de 92, 101 et 152 pmol/l, respectivement.

Au cours du traitement par DELIDOSE, le rapport estradiol/estrone se situe entre 0,4 et 0,7 alors que pour un traitement par voie orale ce rapport peut être inférieur à 0,2.

A l'état d'équilibre, avec DELIDOSE, l'imprégnation estrogénique moyenne est de 82 % de celle d'une dose orale équivalente de valérate d'estradiol.

Le métabolisme et l'excrétion sont identiques à ceux des estrogènes naturels.

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

L'estradiol est une hormone naturelle dont l'utilisation en clinique est bien établie. De ce fait, aucune étude de toxicité n'a été effectuée avec DELIDOSE.

Des études du pouvoir irritant du gel ont été réalisées chez le lapin, ainsi que des études de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

Les résultats montrent que DELIDOSE provoque de rares irritations cutanées d'intensité légère. Une diminution des irritations cutanées peut être obtenue en changeant chaque jour le site d'application.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carbomère (Carbopol 974P), trolamine, propylèneglycol, éthanol à 96 pour cent, eau purifiée.

### **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 +25°C.

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

1 g en sachet-dose (Aluminium/PE/Polyester). Boîte de 28 ou 91 sachets-dose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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**

**ORION CORPORATION**

ORIONINTIE 1  
FI-02200 ESPOO  
FINLANDE

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

- 342 399-4 ou 34009 342 399 4 6 : 1 g en sachet-dose (Aluminium/PE/Polyester) boîte de 28.
- 342 400-2 ou 34009 342 400 2 7 : 1 g en sachet-dose (Aluminium/PE/Polyester) boîte de 91.

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

Date de première autorisation : 27 décembre 1996.

Date de dernier renouvellement : 15 juin 2011.

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

18 octobre 2018.

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.