

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DELIDOSE 0,5 mg, gel en sachet-dose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol 0,50 mg
(sous forme d'estradiol hémihydraté)

Pour un sachet-dose.

Excipients à effet notable :

Un gramme de gel contient 125 mg de propylène glycol et 585 mg d'éthanol (96 %).

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 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. Eviter tout contact du gel avec les yeux.

- Se laver les mains avec du savon et de l'eau après application.
- Dès que le gel a séché après l'application, recouvrir le site d'application avec un vêtement.
- Le site d'application doit être douché avant les situations où un contact de cette zone avec d'autres est prévisible.
- Si une autre personne (p. ex. enfant ou conjoint) ou si un animal de compagnie touche accidentellement le site d'application, cette zone de leur peau devra être immédiatement lavée avec du savon et de l'eau.

Si aucune précaution n'est prise, le gel contenant de l'estradiol peut être accidentellement transféré lors d'un contact étroit avec d'autres (p. ex. enfant, conjoint ou animaux de compagnie), ce qui peut leur provoquer des effets indésirables. En cas de signe d'effet indésirable, contacter un médecin ou un vétérinaire.

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 antécédente d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrurie.

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 ;
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1^{er} 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 ;
- angiœdème (héréditaire ou acquis).

Raisons justifiant l'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 périodiquement pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou une association estroprogestative 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 des estrogènes sans compensation par un progestatif peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriose. C'est pourquoi 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

L'ensemble des données montre une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque dépend de la durée du traitement.

Traitement estroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des THS estroprogestatifs combinés apparaissant au bout d'environ 3 ans (1-4) 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 estroprogestatives (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.

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.

Cancer de l'ovaire

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

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec 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 plus au cours de la première année de traitement qu'après (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. C'est pourquoi, chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risques généralement admis 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/m²), la grossesse/la période post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. 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 estroprogestatif ou un traitement par estrogènes seuls.

Traitement combiné estroprogestatif

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

A la base, le risque absolu d'apparition d'une maladie coronarienne dépend fortement de l'âge. Le nombre de nouveaux cas de maladies coronariennes dus à l'utilisation d'un estrogène et d'un progestatif combinés, 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 estroprogestatif 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 base de développer un accident vasculaire cérébral est âge-dépendant, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un traitement hormonal substitutif augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique, c'est pourquoi les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées.
 - Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement 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 exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.
 - 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 l'âge de 65 ans.

Elévations des taux d'ALT

Au cours d'essais cliniques chez des patientes traitées contre les infections dues au virus de l'hépatite C (VHC) avec une association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, des élévations des taux d'ALT 5 fois plus importantes que la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol. De plus, également chez les patientes traitées par glécaprévir/pribenstabir, les élévations des taux d'ALT ont été observées chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la contraception hormonale combinée (CHC). Les femmes prenant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, avaient un pourcentage d'élévation des taux d'ALT similaire à celles des femmes ne prenant aucun estrogène. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est requise pour l'administration concomitante avec l'association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et aussi avec l'association glécaprévir/pribenstabir (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient 62,5 mg, 125 mg ou 187,5 mg de propylène glycol dans, respectivement, une dose de 0,5 g de gel, une dose de 1 g de gel ou une dose de 1,5 g de gel.

Ce médicament contient 292,5 mg ou 585 mg ou 877,5 mg d'alcool (éthanol 96 %) dans, respectivement, une dose de 0,5 g de gel, une dose de 1 g de gel ou une dose de 1,5 g de gel. Cela peut provoquer des sensations de brûlure sur une peau irritée.

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

Le métabolisme des estrogènes 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.

Un certain nombre d'associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques en estrogènes lorsqu'elles sont administrées de façon concomitante avec des hormones sexuelles. L'effet de ces changements peut être cliniquement significatif dans certains cas.

C'est pourquoi, il est recommandé de consulter les informations de prescription lors de traitements concomitants, y compris les antiviraux anti-VIH ou anti-VHC, pour identifier de possibles interactions et toute autre recommandation.

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

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

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

Interactions pharmacodynamiques

Au cours d'essais cliniques avec l'association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir dans le traitement de l'HCV, des élévations des taux d'ALT 5 fois plus importantes que la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la CHC. Les femmes prenant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, avaient un pourcentage d'élévation des taux d'ALT similaire à celles des femmes ne prenant aucun estrogène. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est requise pour l'administration concomitante avec l'association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et aussi avec l'association glécaprévir/pribenstabir (voir rubrique 4.4).

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.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique 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 (≥ 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Effets indésirables rares (≥ 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		Réaction d'hypersensibilité		Exacerbation de l'angioœdème (héréditaire ou acquis)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise/perte de poids	Augmentation de la sensation de faim, hypercholestérolémie ¹		

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Effets indésirables rares (≥ 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)
Affections psychiatriques	Dépression, nervosité, léthargie	Anxiété, insomnie, apathie, labilité émotionnelle, difficultés de concentration, modification de la libido et de l'humeur, euphorie ¹ , agitation ¹		
Affections du système nerveux central	Céphalées, vertiges	Migraine, paresthésie, tremblement		
Affections oculaires		Vision anormale ¹ , sécheresse oculaire ¹	Intolérance aux lentilles de contact	
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension ¹ , phlébite superficielle ¹ , purpura ¹	Accidents thrombo-emboliques veineux (c'est-à-dire thrombose veineuse profonde des jambes ou pelvienne et embolie pulmonaire) ²	Accidents vasculaires cérébraux ischémiques
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales		Dyspnée ¹ , rhinite ¹		
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, crampes d'estomac, flatulence, douleurs abdominales	Constipation, dyspepsie ¹ , diarrhées ¹ , troubles au niveau du rectum ¹		Ballonnements (distension abdominale)
Affections hépatobiliaires			Altération de la fonction hépatique et des sécrétions biliaires	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Acné, alopecie, sécheresse cutanée, troubles au niveau des ongles ¹ , nodule cutané, hirsutisme ¹ , érythème noueux, urticaire	Exanthème	Dermatite de contact, eczéma cutané
Affections des tissus musculo-squelettiques		Troubles au niveau des articulations, crampes		
Affections des reins et du système urinaire		Troubles de la miction (fréquence ou urgence accrue), incontinence urinaire ¹ ,		

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Effets indésirables rares (≥ 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)
		cystite ¹ , décoloration de l'urine ¹ , hématurie ¹		
Affections des organes de reproduction et des seins	Saignements vaginaux inattendus 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 ¹	Dysménorrhée, syndrome de type prémenstruel	
Affections générales et au site d'application	Irritation cutanée, prurit au site d'application, douleur, transpiration excessive, œdème	Fatigue, tests de laboratoire anormaux ¹ , asthénie ¹ , fièvre ¹ , syndrome grippal ¹ , malaise ¹		

¹ 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.

² cf. rubriques 4.3 et 4.4

Autres effets indésirables ayant été rapportés suite à la prise d'un traitement estroprogestatif :

- Néoplasmes estrogéno-dépendants bénins et malins, par exemple cancer de l'endomètre.
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral.
- Affections biliaires.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème multiforme, 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 estroprogestatif depuis plus de 5 ans, une augmentation du risque d'être diagnostiquée d'un cancer du sein multiplié par 2 a été rapportée.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives
- Le niveau du risque dépend de la durée d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4).
- Les estimations de risque absolu basées sur les résultats du plus important essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus importante méta-analyse des études épidémiologiques prospectives (MWS) sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives la plus importante – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)* ²	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95 %)
THS par estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association estroprogestative			
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/m²).

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/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association estroprogestative			
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/m²).
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

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

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Risque relatif (IC de 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de après 5 ans (IC 95 %)
THS par estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins ECE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 -0)*
THS combiné estrogène-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*Etude 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 1 000 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 1 000 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, l'utilisation d'un THS combine pendant 5 ans (séquentiel ou continu) n'augmente pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS 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 2 000 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 2 000 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 (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Risque relatif (IC de 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS oral par estrogènes seuls*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
THS oral combiné estroprogestatif			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

*Etude chez la femme hystérectomisée

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne augmente légèrement chez les utilisatrices de THS combiné estroprogestatif 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 (estroprogestatif) 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 vasculaire cérébral chez la femme qui utilise un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'accidents vasculaires cérébraux* après plus de 5 ans de prise

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

*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.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

En général, les estrogènes sont très bien tolérés, même à fortes doses. Les études sur la toxicité aiguë ne montrent pas de risque d'effet indésirable aigu en cas de prise accidentelle de plusieurs doses

thérapeutiques journalières. Nausée, vomissement et saignement de privation peuvent apparaître chez certaines femmes.

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.

Un surdosage n'est pas attendu par voie transdermique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. Laver le gel avec de l'eau.

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 β -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 de la ménopause.

Comme les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre, les estrogènes non compensés par un progestatif majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées réduit de façon importante le 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 cm² (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 percutanées 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 très 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 974P, trolamine, propylène glycol, 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

0,5 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

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

- 34009 342 401 9 5 : 0,5 g en sachet-dose (Aluminium/PE/Polyester) boîte de 28.
- 34009 342 402 5 6 : 0,5 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 : 17 février 2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2022.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

