

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bijuva 1 mg/100 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient : 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et 100 mg de progestérone.

Excipients à effet notoire : 0,042 mg de Rouge Allura (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Ovale, opaque, une face de couleur rose clair et l'autre face de couleur rose foncé portant l'inscription « 1C1 » à l'encre blanche.

Taille ovale d'environ 7,4 mm x 14,2 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de substitution (THS) combiné continu pour soulager les symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées ayant un utérus intact et dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Bijuva est un THS combiné.

La capsule doit être prise chaque jour sans interruption.

Prendre une capsule chaque soir, avec le repas.

Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de ménopause, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4).

Le traitement combiné continu peut débuter avec Bijuva en fonction de la durée depuis la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Bijuva 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement. Les

patientes qui changent de traitement après une préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer à Bijuva.

Les patientes qui changent de traitement après une préparation combinée continue peuvent débiter le traitement à tout moment.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le traitement doit se poursuivre avec la capsule suivant sans prendre la capsule oublié. La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter.

Population pédiatrique

Bijuva n'est pas indiqué chez les enfants.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Diagnostic connu, suspicion ou antécédents de cancer du sein ;
- Diagnostic connu ou suspicion de tumeurs malignes œstrogène-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre) ;
- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Diagnostic connu d'affections thrombophilies (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p. ex. angor, infarctus du myocarde) ;
- Maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- Porphyrisme ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de ménopause, le THS ne doit être instauré que si les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit avoir lieu au moins annuellement et le THS ne doit être poursuivi que si les bénéfices restent supérieurs aux risques.

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

Examen médical/suivi

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit avoir lieu. L'examen clinique (incluant un examen pelvien et mammaire) doit être réalisé en tenant compte de ces informations et des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer des examens périodiques, dont la fréquence et la nature sont adaptées à chaque patiente. Il faut conseiller aux femmes de signaler à leur médecin ou à leur infirmier(ère) toute modification survenant au niveau de leurs seins (voir rubrique « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, y compris une imagerie adéquate (p. ex. mammographie), conformes aux pratiques de dépistage actuellement acceptées doivent être réalisés et adaptés en fonction des besoins cliniques de chaque patiente.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est actuellement présente, s'est produite dans le passé et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il faut tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par Bijuva, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
- Facteurs de risque d'affections thromboemboliques (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, p. ex. cancer du sein chez une parente de 1^{er} degré
- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans atteinte vasculaire
- Cholélithiase
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :

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

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la tension artérielle
- Apparition nouvelle de céphalées de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre augmente lorsqu'on administre des œstrogènes seuls pendant des périodes prolongées. On rapporte que parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre augmente de 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'ajout d'un progestatif administré de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement oestroprogestatif combiné continu permet de prévenir l'excès de risque associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

Des saignements intercurrents et un spotting peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si des saignements intercurrents ou un spotting apparaissent après un certain temps sous traitement, ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter la réalisation d'une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité de l'endomètre.

Cancer du sein

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

Traitement oestroprogestatif combiné

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

Thérapie à base d'œstrogènes seuls

L'étude WHI n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. La plupart des études observationnelles ont rapporté un risque légèrement accru de diagnostic de cancer du sein, qui est plus faible que chez les utilisatrices d'associations oestroprogestatives (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une méta-analyse de grande envergure ont indiqué qu'après l'arrêt du traitement, l'excès de risque diminuera avec le temps et le temps nécessaire pour un retour à l'état initial dépend de la durée de l'utilisation antérieure du THS. Lorsque le THS a été pris pendant plus de 5 ans, le risque peut persister pendant au moins 10 ans.

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

Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques d'une méta-analyse de grande envergure indiquent un risque légèrement accru chez les femmes prenant un THS oestroprogestatif combiné ou à base d'œstrogènes seuls, et ce risque devient apparent dans les 5 ans suivant le début de l'utilisation et diminue au cours du temps après l'arrêt du traitement. Certaines autres études, dont l'étude WHI, indiquent que l'utilisation d'un THS combiné peut comporter un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable pendant la première année du THS que par la suite.

- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

- Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²),

grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel de la présence de varices dans l'apparition d'une TEV.

Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d'envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie électorive, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne doit être réinstauré que lorsque la femme a retrouvé une mobilité complète.

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

- Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque concernant l'utilisation d'un THS.

- Si une TEV se développe après l'instauration de la thérapie, le traitement doit être arrêté. Il faut dire aux patientes de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe aucune donnée probante issue d'études contrôlées randomisées en rapport avec la protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie préalable ayant reçu un THS oestroprogestatif combiné ou à base d'œstrogènes seuls.

Traitement oestroprogestatif combiné

Pendant l'utilisation d'un THS oestroprogestatif combiné, le risque relatif de coronaropathie est légèrement accru. Etant donné qu'à la base, le risque absolu de coronaropathie dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie dus à l'utilisation de l'association oestroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais ce nombre augmentera avec le vieillissement.

Traitement à base d'œstrogènes seuls

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

Accident vasculaire cérébral ischémique

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

Autres affections

- Les œstrogènes peuvent causer une rétention hydrique et les patientes ayant une dysfonction cardiaque ou rénale doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive. Pendant le traitement hormonal de substitution ou le traitement substitutif à base d'œstrogènes, les femmes ayant une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées car au cours de cette affection, de rares cas d'augmentations importantes des taux plasmatiques de triglycérides donnant lieu à une pancréatite ont été rapportés avec la thérapie par œstrogènes.
- Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les œstrogènes augmentent les taux de thyroid binding globulin (TBG), ce qui donne lieu à une augmentation des taux circulants totaux d'hormone thyroïdienne (mesurés par le test du protein-bound iodine (PBI), des taux de T4 (mesurés par colonne ou dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (mesurés par dosage radio-immunologique). La fixation de la T3 sur une résine échangeuse d'ions diminue, reflétant l'élévation des taux de TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne se modifient pas. Les taux sériques d'autres protéines fixatrices peuvent augmenter, p. ex. la corticoid-binding globulin (CBG) ou la sex hormone-binding globulin (SHBG), ce qui donne lieu à une augmentation des taux circulants respectifs de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations d'hormone active libre ou biologique sont inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données probantes indiquent un risque accru de démence possible chez les femmes débutant l'utilisation d'un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Hépatite C

- Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
- Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. Voir rubrique 4.5.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Bijuva.

Les interactions médicamenteuses de l'estradiol et de la progestérone ont fait l'objet d'études approfondies et sont bien établies. Les œstrogènes et la progestérone sont tous deux métabolisés par le cytochrome P450.

Effets d'autres médicaments sur Bijuva

Le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450, telles que les antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine,) et p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz et griséofulvine. Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs.

Par contre, même s'ils sont connus comme étant des inhibiteurs puissants, le ritonavir et le nelfinavir présentent des propriétés d'induction lorsqu'on les utilise simultanément avec des hormones stéroïdiennes.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut donner lieu à une réduction des effets et à des modifications du profil des saignements utérins.

Le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du CYP450-3A4 peuvent augmenter la biodisponibilité de la progestérone. Ces interactions peuvent augmenter l'incidence des effets indésirables associés à la progestérone, tels que les nausées, la sensibilité mammaire et les céphalées.

Effets de Bijuva sur d'autres médicaments

La progestérone peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ciclosporine.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

On a constaté qu'en cas d'administration concomitante, les contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes induisent une réduction significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine, en raison d'une stimulation de sa glucuronidation. Ceci peut diminuer le contrôle des crises convulsives. Même si l'interaction potentielle entre le traitement hormonal de substitution et la lamotrigine n'a pas été étudiée, on s'attend à l'existence d'une interaction similaire, pouvant donner lieu à une réduction du contrôle des crises convulsives chez les femmes prenant simultanément les deux médicaments.

Autres interactions

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

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des oestrogènes autre que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet tératogène ou fœtotoxique associé à une exposition accidentelle du fœtus à des associations d'oestrogènes et de progestatifs.

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'estradiol/progestérone chez la femme enceinte.

Allaitement

Bijuva n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Bijuva n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer.

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

Bijuva n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquemment rapportées avec Bijuva au cours d'études cliniques étaient : sensibilité mammaire (10,4 %), céphalées (3,4 %), nausées (2,2 %), douleur pelvienne (3,1 %), hémorragies vaginales (3,4 %) et pertes vaginales (3,4 %).

Incidence des effets indésirables apparaissant sous traitement chez ≥ 3 % des patientes du bras de traitement par 1 mg E2/100 mg P et plus fréquemment qu'avec le placebo (étude TXC12-05)

	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilité mammaire	43 (10,4)	1 (0,7)
Céphalées	14 (3,4)	1 (0,7)
Nausées	9 (2,2)	1 (0,7)
Douleur pelvienne	13 (3,1)	0 (0)
Hémorragie vaginale	14 (3,4)	0 (0)
Pertes vaginales	14 (3,4)	1 (0,7)

Source : TXC12-05 CSR, Tableau 43

Abréviations : E2 - 17 β -estradiol ; P – progestérone

b. Tableau des effets indésirables

Données d'études cliniques

La sécurité des capsules d'estradiol et progestérone a été évaluée au cours d'une étude de phase 3, d'une durée de 1 an, ayant inclus 1 835 femmes post-ménopausées (1 684 ont été traitées par des capsules d'estradiol et progestérone administrées une fois par jour, et 151 femmes ont reçu un placebo). La plupart des femmes (~70 %) des groupes de traitement actif ont été traitées pendant ≥ 326 jours.

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables survenues pendant la prise de Bijuva 1 mg/100 mg

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections endocriniennes			Hirsutisme	
Affections oculaires			Troubles de la vision	
Affections gastro- intestinales		Distension abdominale, Douleur abdominale, Nausées	Inconfort abdominal, sensibilité abdominale, Constipation, diarrhée, Dyspepsie, Sécheresse buccale,	

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
			Inconfort buccal, Vomissements, Dysgueusie, Flatulence, Pancréatite aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Frissons	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Infections et infestations			Gastroentérite, Furoncle, Infection vaginale, Candidose vulvovaginale, Mycose vulvovaginale, Otite moyenne aiguë	
Investigations		Prise de poids	Perte de poids, Allongement du temps de prothrombine, Augmentation des taux de protéine S, Anomalies des tests de fonction hépatique, Anomalies de la tension artérielle, Augmentation des taux sanguins de fibrinogène, Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Allongement du temps de céphaline activée	
Troubles du métabolisme et de la			Rétention hydrique, Hyperlipidémie,	

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
nutrition			Hyperphagie, Hyperuricémie	
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Douleur musculosquelettique, Douleur dans les extrémités, arthralgies, spasmes musculaires	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Cancer du sein, kystes des annexes de l'utérus	
Affections du système nerveux		Étourdissements, Céphalées	Troubles de l'attention, Troubles de la mémoire, Migraine avec aura, Paresthésies, Parosmie, Somnolence	
Affections psychiatriques			Troubles du sommeil, Rêves anormaux, Agitation, Anxiété, Dépression, Insomnie, Irritabilité, Fluctuations de l'humeur, Augmentation de la libido	
Affections des organes de reproduction et du sein	Sensibili té mammai re	Douleur mammaire, douleur pelvienne, douleur utérine/spasmes utérins, pertes vaginales, Hémorragie vaginale	Affections du sein (calcification, sécrétions, inconfort, augmentation de volume, œdème, maladie fibrokystique, douleur au niveau du mamelon, tumeur mammaire bénigne), Affections utérines/cervicales (dysplasie, polype, kyste, hémorragie utérine, léiomyome, polype utérin, saignements),	

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)
			Hypertrophie de l'endomètre, anomalies de la biopsie, bouffées de chaleur, métrorrhagies, hémorragie post- ménopausique), Prurit vulvovaginal	
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Acné, Alopecie	Sécheresse cutanée, Prurit, Éruption cutanée, Télangiectasies	
Affections vasculaires			Hypertension, Thrombophlébite superficielle	

Risque de cancer du sein

- On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant une thérapie oestroprogestative combinée pendant plus de 5 ans.
- Chez les utilisatrices d'une thérapie à base d'œstrogènes seuls, le risque accru est plus faible que chez les utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Des estimations de risque absolu sont présentées ; elles sont basées sur les résultats de l'étude randomisée contrôlée par placebo de la plus grande envergure (étude WHI) et de la méta-analyse de la plus grande envergure d'études épidémiologiques prospectives (MWS).

– Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²) ; données issues de la méta-analyse de la plus grande envergure d'études épidémiologiques prospectives

Âge au début du THS (ans)	Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS sur une période de 5 ans* ¹ (50-54 ans) *	Risque relatif	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans
THS à base d'œstrogènes seuls			
50	9-13,3	1,2	2,7
Association oestroprogestative			
50-65	9-13,3	1,6	8
Remarque : Vu que l'incidence du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également.			

¹Repris des taux d'incidence à l'état initial en Angleterre en 2015, chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²)

Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS au cours d'une période de 10 ans (50-59 ans) *	Risque relatif	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS après 10 ans
		<i>THS à base d'œstrogènes seuls</i>	
50	26,6	1,3	7,1
		<i>Association oestroprogestative</i>	
50	26,6	1,8	20,8

*Repris des taux d'incidence à l'état initial en Angleterre en 2015, chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²)

Remarque : Vu que l'incidence du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également.

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

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
CEE œstrogènes seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) * ²
CEE+MPA œstrogène & progestatif‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

²Étude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein

‡Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'a observé aucun risque accru apparent pendant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Cancer de l'endomètre

Femmes post-ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie

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

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls n'est pas recommandée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée de l'utilisation de l'œstrogène seul et de la dose d'œstrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre au cours des études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires par 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

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

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS oestroprogestatif combiné ou à base d'œstrogènes seuls a été associée à un risque légèrement accru de diagnostic de cancer ovarien (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes en cours d'utilisation d'un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé (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 entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire par 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans ne prenant aucun THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

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

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

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS
Traitement oral à base d'œstrogènes seuls³			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Traitement oral oestroprogestatif combiné			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

³Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

Risque de maladie coronarienne

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

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'œstrogènes seuls ou d'une association oestroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS.

- Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.4).

Études WHI combinées – Risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique*⁴ sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

⁴Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques

D'autres réactions indésirables ont été signalées en association avec le traitement oestroprogestatif :

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

Tant l'estradiol que les progestatifs sont des substances ayant une toxicité faible. Des symptômes tels que des nausées, des vomissements, une sensibilité mammaire, des étourdissements, douleur abdominale, une somnolence/fatigue et des hémorragies de privation pourraient survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.

Les informations mentionnées ci-dessus sont également d'application en cas de surdosage chez les enfants.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : G03FA04, progestérone et œstrogène

Estradiol

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

Progestérone

La substance active progestérone est un progestatif naturel, qui est chimiquement et biologiquement identique à la progestérone endogène humaine. Les œstrogènes favorisant la prolifération de l'endomètre, l'utilisation non compensée d'œstrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'ajout d'un progestatif réduit considérablement le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes.

Efficacité et sécurité cliniques

Bijuva (1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone) a été évalué chez 726 femmes post-ménopausées ayant participé à 1 étude de phase 3. Parmi ces femmes, 141 ont été traitées par l'association de 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone, et 135 ont reçu un placebo. La sécurité endométriale a été évaluée chez 268 femmes pendant une période de 1 an.

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

Un soulagement des symptômes de ménopause a été obtenu pendant les premières semaines du traitement. Au cours d'une étude de 12 semaines, l'administration de l'association de 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone a induit une réduction significative du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur par rapport au placebo, aux semaines 4 et 12.

Au cours de cette étude, une aménorrhée a été signalée chez 82,6 % des femmes ayant reçu l'association de 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone pendant les mois 10 à 12. Des saignements et/ou un spotting ont été signalés dans le groupe recevant l'association de 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone chez 30,1 % des femmes pendant les 3 premiers mois du traitement et chez 17,4 % des femmes pendant les mois 10 à 12.

Sécurité endométriale

Les effets de l'association de 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone (Bijuva) sur l'endomètre ont été évalués au cours d'une étude de sécurité de 52 semaines. Pendant cette étude, des évaluations de biopsies endométriales prélevées à 12 mois ou à l'arrêt prématuré de l'étude, ont révélé 1 cas d'hyperplasie simple de l'endomètre sans atypie et aucun cas de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant reçu Bijuva (capsules contenant 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone (N=1/268, 0,37 % ; IC bilatéral à 95 % : 1,83 %).

Quatre (4) cas de prolifération anarchique de l'endomètre ont également été signalés avec les capsules de BIJUVA (1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les absorptions orales de l'estradiol et de la progestérone sont toutes deux sujettes à un métabolisme de premier passage.

Effet des aliments

Par rapport à une prise à jeun, l'ingestion concomitante d'aliments a augmenté le degré d'absorption (ASC) et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du composant progestérone de Bijuva, lors de l'administration d'une dose de 100 mg. L'ingestion concomitante d'aliments n'a eu aucun effet sur l'ASC du composant estradiol de Bijuva, mais la vitesse de l'absorption d'estradiol a été plus rapide à jeun que non à jeun. En cas d'ingestion d'aliments, la C_{max} et l'ASC de la progestérone ont augmenté de respectivement 82 % et 2,7 fois, par rapport à une prise à jeun.

Après l'administration de doses multiples de capsules de Bijuva (1 mg d'estradiol et 100 mg de progestérone), **prises non à jeun**, le t_{max} (temps d'obtention des concentrations maximales) est d'environ 5 heures pour l'estradiol et d'environ 3 heures pour la progestérone (voir tableau ci-dessous). Pour les deux composants estradiol et progestérone de Bijuva, mais aussi pour l'estrone, le principal métabolite de l'estradiol, l'état d'équilibre est atteint en sept jours.

Valeurs moyennes (ET) des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après l'administration de capsules contenant 1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone à des femmes post-ménopausées en bonne santé (non à jeun, valeur ajustée par rapport à l'état initial, au jour 7)

Dosage (estradiol/progestérone)	Bijuva 1 mg/100 mg Moyenne (ET)	
Estradiol	N	
ASC _{0-τ} (pg·h/ml)	20	772,4 (384,1)
C _{max} (pg/ml)	20	42,27 (18,60)
C _{moy} (pg/ml)	19	33,99 (14,53)
C _{min} (pg/ml)	20	28,63 (18,14)
t _{max} (h)	19	4,93(4,97)
t _½ (h)*	19	26,47 (14,61)
Estrone		
ASC _{0-τ} (pg·h/ml)	20	4594 (2138)
C _{max} (pg/ml)	20	238,5 (100,4)
C _{moy} (pg/ml)	20	192,1 (89,43)

Dosage (estradiol/progestérone)	Bijuva 1 mg/100 mg Moyenne (ET)	
C _{min} (pg/ml)	20	154,9 (81,42)
t _{max} (h)	20	5,45 (3,47)
t _½ (h)*	19	22,37 (7,64)
Progestérone		
ASC _{0-τ} (ng·h/ml)	20	18,05 (15,58)
C _{max} (ng/ml)	20	11,31 (23,10)
C _{moy} (ng/ml)	20	0,76 (0,65)
C _{min} (ng/ml)	20	0,17 (0,15)
t _{max} (h)	20	2,64 (1,51)
t _½ (h)	18	9,98 (2,57)

*t_½ effective. Calculée selon la formule $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{taux d'accumulation} / (\text{taux d'accumulation} - 1))$ pour les sujets ayant un taux d'accumulation > 1.

Abréviations : ASC_{0-τ} = aire sous la courbe concentration/temps durant l'intervalle posologique à l'état d'équilibre, C_{moy} = concentrations moyennes à l'état d'équilibre, C_{max} = concentrations maximales, ET = écart-type, t_{max} = temps jusqu'à l'obtention des concentrations maximales, t_½ = demi-vie

Estradiol

En cas d'absorption orale, l'estradiol subit un métabolisme important dans la muqueuse gastro-intestinale et dans le foie. L'estradiol administré par voie orale subit un important métabolisme de premier passage dans le foie et a une biodisponibilité absolue de 5 à 10 % de la dose administrée. L'estradiol administré par voie orale présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour l'intervalle des doses allant jusqu'à 4 mg.

Progestérone micronisée

La progestérone administrée par voie orale subit un important métabolisme de premier passage dans le foie. La biodisponibilité absolue de la progestérone micronisée n'est pas connue ; la biodisponibilité relative de la progestérone administrée par voie orale par rapport à la progestérone administrée par voie intramusculaire est d'environ 10 %. La progestérone micronisée présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour les doses comprises entre 100 et 300 mg.

Distribution

Estradiol

Le taux de liaison de l'estradiol aux protéines est élevé (environ 95 à 98 %), avec une liaison faible à l'albumine ou une liaison forte à la sex hormone-binding globulin, la principale protéine de liaison.

Progestérone

Le taux de liaison de la progestérone aux protéines sériques est élevé (environ 97 %). Environ 17 % de la progestérone circulante se lie à la transcortine avec une haute affinité et 80 % à l'albumine avec une faible affinité.

Élimination

Après l'administration répétée de capsules de Bijuva (1 mg d'estradiol et 100 mg de progestérone), la demi-vie de l'estradiol était d'environ 26 heures. Après une administration répétée, la demi-vie de la progestérone était d'environ 10 heures.

Métabolisme

Estradiol

L'estradiol subit une biotransformation hépatique et est principalement converti en estrone et estriol. Il existe un système dynamique de conversion mutuelle entre l'estradiol, l'estrone, le sulfate d'estrone et le sulfate d'estradiol, qui peuvent jouer le rôle de métabolites et de précurseurs. Les œstrogènes subissent également une recirculation entéro-hépatique par sulfoconjugaison et glucuronoconjugaison dans le foie, sécrétion biliaire des conjugués dans l'intestin et hydrolyse dans l'intestin suivie d'une réabsorption.

Progestérone

La progestérone est principalement métabolisée par le foie, essentiellement en prégnanediols et prégnanolones. Les prégnanediols et les prégnanolones subissent une glucuronoconjugaison et une sulfoconjugaison dans le foie.

Excrétion

Estradiol

L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont excrétés dans l'urine avec les glucuroconjugués et les sulfoconjugués.

Progestérone

Les glucuroconjugués et les sulfoconjugués des métabolites de la progestérone sont éliminés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'estradiol est une substance bien connue. Les études non cliniques n'ont pas fourni d'autres données pertinentes pour la sécurité clinique que celles déjà incluses dans d'autres rubriques de ce RCP.

Les données non cliniques pour progestérone issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que l'estradiol et la progestérone peuvent présenter un risque pour le milieu aquatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Mono-/diglycérides à chaîne moyenne

Macrogol-32 glycérides lauriques

Enveloppe de la capsule :

Gélatine 200 Bloom

Gélatine hydrolysée

Glycérine (E422)

Rouge Allura (E129)

Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression (Opacode® White WB) :

Propylène glycol (E1520)

Dioxyde de titane (E171)

Phtalate d'acétate de polyvinyle

Polyéthylène glycol (E1521)

Hydroxyde d'ammonium (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC/PE/PCTFE – Plaquettes en aluminium de 28 ou 84 capsules molles en gélatine.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. (Voir rubrique 5.3)

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Theramex Ireland Ltd
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane,
Spencer Dock,

Dublin 1
D01 YE64,
Irlande

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

BE582231

LU: 2021070140

1*84 capsules: 0911938

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

Date de première autorisation : 04/2021

Date de dernier renouvellement : 07/08/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 07/2026