

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Velbienne 1 mg/2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient : 1,0 mg de valérate d'oestradiol (correspondant à 0,764 mg d'estradiol) et 2,0 mg de diénogest.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 58,22 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé. Comprimé rose pâle, rond, d'un diamètre de 6 mm environ.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées qui ne sont plus réglées depuis plus d'un an.
Les données de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans sont limitées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Instaurer le traitement par Velbienne

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

S'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel continu, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

S'il s'agit d'un relais d'un THS cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain de la période sans traitement.

Posologie

La posologie est d'un comprimé par jour. Chaque plaquette contient 28 jours de traitement.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide. Il s'agit d'un traitement continu, c'est-à-dire qu'il faut commencer une plaquette dès que la plaquette précédente est terminée. Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence à la même heure.

En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris dès que possible. Si la dernière prise remonte à plus de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.

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).

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Patients pédiatriques

Velbienne est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent.

Patientes gériatriques

Il n'y a pas de données qui conduiraient à un ajustement de la posologie chez les patients âgés. Pour les femmes de 65 ans ou plus voir rubrique 4.4.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique

Velbienne n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Velbienne** est contre-indiqué chez les femmes atteintes de maladies hépatiques sévères (voir rubrique 4.3).

Patientes souffrant d'insuffisance rénale

Velbienne n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients insuffisants rénaux. Les données disponibles ne suggèrent pas un besoin d'ajustement posologique dans cette population de patients.

4.3 Contre-indications

- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple, cancer de l'endomètre) ;
- hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- thrombophilie connue (par exemple, déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- hypersensibilité aux substances actives (valérate d'oestradiol et/ou diénogest) 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 symptômes altèrent la qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an et le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice/risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et suivi

Avant de débiter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un historique complet des antécédents médicaux personnels et familiaux. L'examen clinique (y compris gynécologique et des seins) doit tenir compte du recueil des antécédents et des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant le traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées que toute anomalie observée au niveau des seins sont à

signaler au médecin traitant ou à l'infirmier/ière (voir rubrique « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris outils d'imagerie appropriés, ex. une mammographie, sont à pratiquer selon les recommandations de dépistage 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 **Velbienne**, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous)
- facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, par exemple, 1er 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
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- épilepsie
- asthme
- otospongiose

Raison d'un arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté 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'œstrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevée que chez les 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 non hystérectomisées, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou un traitement continu combiné œstro-progestatif prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'œstrogène seul.
- Des métrorragies et des spotting peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers ou de spotting plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance des saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente, qui peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

L'ensemble des données montrent que la prise d'un THS combiné œstroprogestatif ou à base d'œstrogène seul augmente le risque de cancer du sein ; ce risque dépend du temps de prise du THS.

Traitement combiné œstroprogestatif

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et une méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives des études épidémiologiques concluent de façon cohérente à un risque

augmenté de cancer du sein, chez les femmes qui prennent un THS combiné œstroprogestatif, se manifestant après environ 3 (1-4) ans (voir rubrique 4.8).

Traitement à base d'œstrogène seul

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'œstrogène seul. Les études observationnelles ont le plus souvent rapporté une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, substantiellement inférieur à celui rapporté chez les femmes traitées par THS combiné œstroprogestatif (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une grande méta-analyse ont montré qu'après l'arrêt du traitement, le risque excessif diminuera avec le temps et le temps nécessaire pour revenir à la valeur de départ dépend de la durée de l'utilisation antérieure d'un THS. Lorsque le THS a été pris pendant plus de 5 ans, le risque peut persister pendant 10 ans ou plus.

Les THS, particulièrement les traitements combinés œstroprogestatifs augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Une méta-analyse des études épidémiologiques suggèrent un risque légèrement augmenté de cancer ovarien chez les femmes utilisant un THS à base d'œstrogène seul ou un THS combiné œstroprogestatif, observé au cours de 5 années d'utilisation et diminuant dans le temps après l'arrêt du traitement.

Certaines études, incluant l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation de THS combinés peut conférer un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

Accidents thrombo-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thrombo-embolique veineux (TEV), c'est à dire 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. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, une intervention chirurgicale majeure ou une immobilisation prolongée, l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), une grossesse/post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Afin de prévenir le risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée consécutive à une chirurgie électorale, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thrombo-embolique veineux mais dont un parent au premier degré présente des antécédents de thrombose survenue à un âge relativement jeune, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (seule une proportion des thrombophilies sont identifiées par dépistage).

Si une thrombophilie est identifiée en rapport avec les antécédents familiaux de thrombose ou si la thrombophilie est « sévère » (par exemple un déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes traitées au long cours par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

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 de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, avec ou sans maladie coronarienne, qui ont reçu un THS combiné œstroprogestatif ou à base d'œstrogène seul.

Traitement combiné œstroprogestatif

Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS combiné œstroprogestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation de THS à base d'œstrogène et de progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause ; ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

Traitement à base d'œstrogène seul

Les études randomisées contrôlées n'ont pas montré de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'œstrogène seul.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les thérapies combinées œstroprogestatives ou à base d'œstrogène seul sont associées à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres pathologies

Les œstrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être surveillées de près. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des substances actives, valérate d'oestradiol et diénoest.

- les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant un traitement substitutif à base d'estrogène ou hormonal substitutif, de rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.
- Les oestrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire ou acquis.
- les œstrogènes augmentent les taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré 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).

- il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de démence possible chez les femmes débutant un traitement combiné ou à base d'œstrogène seul après 65 ans.

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème.

Augmentation de l'ALAT

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 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/voxilaprevir 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'œstradiol et l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et 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/voxilaprevir. Voir rubrique 4.5.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Remarque : les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Velbienne

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (efficacité réduite du THS en raison de l'induction enzymatique) :

Le métabolisme des œstrogènes et du diénogest peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p.ex. les barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz) et éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Sur un plan clinique, l'augmentation du métabolisme des œstrogènes et du diénogest peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant 4 semaines environ.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles:

Lorsqu'elles sont co-administrées avec des hormones sexuelles, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des combinaisons avec

des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du diénogest ou les deux. Dans certains cas, l'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent. Par conséquent, les résumés des caractéristiques du produit des produits anti-VIH / VHC co-administrés doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et toute recommandation connexe.

Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :

Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 tels que les antifongiques azolés (p. ex.: fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du diénogest ou des deux.

Effet du traitement hormonal substitutif avec des œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent de manière significative les concentrations plasmatiques de lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés. La raison est l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments ensemble.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et 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 par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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'oestradiol, 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 et avec le traitement par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.4).

Autres formes d'interactions

Des tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) par ex. globuline de liaison aux corticostéroïdes et les fractions lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans la plage de laboratoire normale. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.4 « Autres pathologies ».

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Velbienne n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par **Velbienne**, impose l'arrêt immédiat du traitement.

Aucune donnée clinique de grossesse exposée au diénogest n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction qui pourrait être liée à l'effet progestatif du diénogest (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. 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'œstrogènes et d'autres progestatifs.

Allaitement

Velbienne 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

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Aucun effet n'a été observé sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de valérate d'oestradiol 1 mg/diénoGEST 2 mg.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant (Classe d'Organe Système MedDRA v. 8.0) attribue des fréquences aux effets indésirables de valérate d'oestradiol 1 mg/diénoGEST 2 mg. Ces fréquences sont basées sur la fréquence des effets indésirables, qui ont été enregistrés dans 4 études cliniques de phase III (n = 538 femmes) et considérés comme pouvant être liés au traitement de valérate d'oestradiol 1 mg/diénoGEST 2 mg.

System Organ Class MedDRA v. 8.0	Fréquent ≥1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥1/1000, < 1/100
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids
Affections psychiatriques		Dépression Anorexia nervosa Agressivité Somnolence Insomnie Nervosité Incapacité à atteindre un orgasme Diminution de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Étourdissements Paresthésie Hyperkinesie
Affections vasculaires		Thromboses veineuses (Douleurs des membres inférieurs) Thrombophlébites Hypertension Epistaxis
Affections gastrointestinales	Nausées	Douleurs abdominales Diarrhées Vomissements Constipation Ballonnements Bouche sèche
Affections hépatobiliaire		Douleurs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Psoriasis Acné Prurit Hypersudation Sécheresse de la peau

Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleurs musculaires Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux incluant des spotting (irrégularités de saignements disparaissant habituellement au cours du traitement) Douleurs mammaires Bouffées de chaleur	Affections de l'endomètre Candidoses vaginales Dysménorrhées Prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdèmes généralisés Œdèmes du visage Œdème Fatigue

Risque de cancer du sein

Une augmentation du risque jusqu'à deux fois d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée œstroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapie à base d'œstrogène seul est plus faible que celle observée chez les utilisatrices de combinaisons œstroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Des estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives sont présentées.

La plus grande méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez les femmes avec un IMC de 27 (kg / m²)

âge au début du traitement (années)	Incidence des cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS après une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque ratio	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans
THS à base d'œstrogène seul			
50	13,3	1,2	2,7
THS combiné œstroprogestatif			
50	13,3	1,6	8,0

* Issu des taux d'incidence chez les femmes avec un IMC de 27 (kg / m²) en Angleterre en 2015

Note : L'incidence de fond du cancer du sein étant différente pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.

Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez les femmes avec un IMC de 27 (kg m²)

âge au début du traitement (années)	Incidence pour 1000 femmes qui n'ont jamais	Risque ratio	Cas supplémentaires pour 1000 femmes
-------------------------------------	---	--------------	--------------------------------------

	utilisé de THS après une période de 10 ans (50-59 ans)*		utilisatrices de THS après 10 ans
THS à base d'œstrogène seul			
50	26,6	1,3	7,1
THS combiné estroprogestatif			
50	26,6	1,8	20,8
* Issu des taux d'incidence de base chez les femmes avec un IMC de 27 (kg / m ²) en Angleterre en 2015 Note : L'incidence de fond du cancer du sein étant différente pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.			

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

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95%)
Œstrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Œstrogène et progestatif (CEE+MPA) ¹			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE : œstrogènes conjugués équinés. MPA : acétate de médroxyprogestérone * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein ¹ Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes 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 n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée du traitement à base d'œstrogène seul et la dose d'œstrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'œstrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation de THS à base d'œstrogène seul ou de THS combiné œstrogène/progestatif a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a révélé un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes qui utilisent actuellement un THS, comparativement aux femmes qui n'ont jamais utilisé de THS (RR 1,43, 95% CI: 1,31-1,56).

Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans prenant un THS depuis 5 ans, il en résulte environ 1 cas supplémentaire par 2000 utilisateurs.

Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, environ 2 femmes sur 2000 seront diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (TEV), ce qui veut dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Etudes WHI - Risque supplémentaire de TEV après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
THS oral à base d'œstrogène seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné œstroprogestatif			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie des artères coronaires

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné œstroprogestatif après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un traitement à base d'œstrogène seul ou d'un traitement combiné œstroprogestatif est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base de l'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC, chez les femmes qui utilisent un THS, augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune différenciation faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstroprogestatif :

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

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème (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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmmps.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

Aucun risque de toxicité aiguë n'a été mis en évidence dans les études de toxicité aiguë, même en cas de prise accidentelle d'une dose représentant plusieurs fois la dose thérapeutique. Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes en association, Code ATC : G03FA.

Valérate d'oestradiol

Le principe actif de synthèse 17 β estradiol est, chimiquement et biologiquement identique à l'oestradiol endogène humain. Il remplace des œstrogènes chez les femmes ménopausées après l'arrêt de leur production et soulage les symptômes de la ménopause.

Diénogest

La substance active est un dérivé de la nortestostérone, avec une affinité *in vitro* pour le récepteur de la progestérone 10 à 30 fois moins par rapport aux autres progestatifs synthétiques. Les données *in vivo* chez l'animal ont démontré une forte activité progestative. Le diénogest n'a pas d'activité androgène, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.

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.

Information sur les études cliniques

- Soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Aménorrhée survenant chez 89% des femmes du 10ème au 12ème mois de traitement.
Des saignements irréguliers et/ou des spottings surviennent chez 21,7% des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 11% du 10ème au 12ème mois de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Valérate d'oestradiol

Absorption

Après administration orale, le valérate d'oestradiol est complètement absorbé. Le clivage en oestradiol et acide valérique se produit au cours de l'absorption intestinale ou lors du premier passage hépatique.

Des concentrations plasmatiques maximales d'oestradiol de 21 pg/ml sont atteintes environ 6 heures après administration unique de valérate d'oestradiol 1 mg/diénogest 2 mg.

Distribution

L'oestradiol est lié non spécifiquement à l'albumine sérique et spécifiquement à la SHBG (sex hormone binding globulin). Seuls environ 1 à 2% de l'oestradiol circulant est présent sous forme de stéroïde libre, 40 à 45% est lié à la SHBG. Le volume apparent de distribution de l'oestradiol après administration intraveineuse unique est d'environ 1 L/kg.

Biotransformation

Le clivage de l'oestradiol et de l'acide valérique donne naissance à l'œstradiol naturel et à ses métabolites œstrone et œstriol. L'acide valérique est très rapidement métabolisé. Après administration orale, 3 à 6% de la dose sont directement biodisponibles sous forme d'oestradiol.

Elimination

La demi-vie plasmatique de l'oestradiol circulant est d'environ 90 minutes. Cependant, après administration orale, la situation diffère. En raison de la grande masse circulante d'œstrogènes sulfates et de glucuronides, ainsi que de la recirculation entéro-hépatique, la demi-vie terminale de l'œstradiol après administration orale représente un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et se situe entre 13 et 20h environ.

Ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, et 10 % seulement par voie fécale.

Conditions à l'état d'équilibre

Après l'ingestion quotidienne, les taux plasmatiques du médicament augmentent d'environ 2,2 fois pour atteindre un état d'équilibre après 4 à 7 jours de traitement. Les concentrations plasmatiques minimales, maximales et moyennes d'œstradiol à l'état d'équilibre sont respectivement de 21 pg/ml, 43 pg/ml et 33 pg/ml. La pharmacocinétique de l'œstradiol est influencée par les taux de SHBG.

- Diénogest

Absorption

Le diénogest par voie orale est absorbé rapidement de manière quasi complète. Des concentrations plasmatiques maximales de 49 ng/ml sont atteintes environ 1,5 heures après administration unique de valérate d'oestradiol 1 mg/diénogest 2 mg. Sa biodisponibilité est environ 91 %. Les paramètres cinétiques du diénogest sont dose-dépendants pour des doses comprises entre 1 et 8 mg.

Distribution

Le diénogest est lié à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG (sex hormone binding globulin) ou à la CBG (corticoid binding globulin). 10% des concentrations plasmatiques totales du médicament sont présentes sous forme de stéroïde libre, 90% sont non spécifiquement liés à l'albumine. Le volume apparent de distribution (Vd/F) de diénogest est de 51 litres chez les femmes ménopausées.

Biotransformation

Le diénogest est presque complètement métabolisé par les voies connues de métabolisme des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont excrétés rapidement, ce qui donne le diénogest en tant que fraction principale dans le plasma représentant environ 50% des composés dérivés du diénogest circulant. La clairance totale, après administration intraveineuse de 3H-diénoest, a été évaluée à 5,1 L/h.

Elimination

La demi-vie d'élimination terminale du diénogest est de 10,5 heures chez les femmes ménopausées après administration de valérate d'oestradiol 1 mg/diénogest 2 mg. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites qui sont éliminés selon un rapport urinaire/fécal d'environ 3:1 après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie de l'excrétion des métabolites urinaires est de 14 heures. Après une administration orale, environ 86% de la

dose administrée est éliminée en 6 jours, la plus grande partie de cette quantité étant excrétée dans les 24 premières heures, principalement avec l'urine.

Conditions à l'état d'équilibre

Après l'ingestion quotidienne, les taux plasmatiques du médicament augmentent d'environ 1,3 fois pour atteindre un état d'équilibre après 3 à 4 jours de traitement. Les paramètres cinétiques du diénogest après administration répétée de valérate d'oestradiol 1 mg/diégogest 2 mg sont déduits de ceux établis après administration unique. Ainsi les concentrations plasmatiques minimales, maximales et moyennes de diénogest à l'état d'équilibre sont respectivement de 10 ng/ml, 63 ng/ml et 25 ng/ml. Les paramètres cinétiques du diénogest ne sont pas influencés par les taux de SHBG.

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques avec valérate d'oestradiol 1 mg/diégogest 2 mg chez les patientes présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Valérate d'oestradiol : Le profil de toxicité de l'oestradiol est bien connu. Il n'existe aucune donnée préclinique utile au prescripteur qui ne figure pas dans les autres rubriques du RCP.

Diégogest : Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité à dose unique, toxicité à dose répétée, génotoxicité, toxicité cancérigène potentielle pour la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Povidone K30 (E1201)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol/PEG 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation. Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/aluminium.

Présentations : Boîte de 28, 3x28 ou 6x28 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas de précautions 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 MARCHE

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE504497

LU: 2017070262

Numéro national :

LU: 0843404 : 1 x 28 comprimés

LU: 0843418 : 3 x 28 comprimés

LU: 0843421 : 6 x 28 comprimés

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

Date de première autorisation : 18/01/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2025