

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'estradiol hémihydraté équivalent à 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone.

Excipient(s) à effet notable: Lactose monohydraté 117,4 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rond, biconvexe, portant sur une face la marque "379" (7mm).
Comprimés de couleur jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de substitution (THS) pour le soulagement des symptômes de carence en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois.

L'expérience de ces indications thérapeutiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique.

La posologie est de 1 comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours.

Mode d'administration

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg est un THS continu combiné pour usage oral.
L'œstrogène et le progestatif sont donnés tous les jours sans interruption

La prise de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg doit être continue, sans interruption entre les boîtes.

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

Le traitement combiné continu peut débuter avec Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg 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 Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement.

La posologie peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique.

Les patientes passant d'une autre préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer au traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg. Les patientes passant d'une préparation combinée continue peuvent débuter le traitement à tout moment.

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

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal d'étiologie inconnue ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques connus (par ex. déficience en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p.ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- Porphyrie.
- Méningiome ou antécédents de méningiome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. 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, réaliser une anamnèse personnelle et familiale complète. L'examen clinique (incluant un examen pelvien et mammaire) doit être réalisé sur base 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. Conseiller aux femmes quelles modifications survenant au niveau de leurs seins elles doivent rapporter à leur médecin ou à leur infirmière (voir rubrique « Cancer du sein » ci-dessous). Réaliser des examens, incluant une imagerie adéquate, p. ex. une mammographie, conformes aux pratiques de dépistage actuellement acceptées et les adapter en fonction des besoins cliniques de chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation durant la grossesse ou lors d'un traitement hormonal antérieur d'une des affections suivantes, la patiente doit être étroitement surveillée. Tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- facteurs de risque pour des affections thromboemboliques (voir ci-dessous)
- facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, p.ex. cancer du sein chez un parent de 1^{er} degré
- hypertension
- affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
- lithiase biliaire
- migraines ou céphalées (sévères)
- lupus érythémateux disséminé
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- épilepsie
- asthme
- otosclérose

Méningiome

Des cas de survenue de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'estradiol/ dydrogestérone. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. En cas de diagnostic de méningiome chez un patient, tout traitement à base d'estradiol/ dydrogestérone doit être arrêté (voir rubrique 4.3). Une diminution du volume tumoral a été observée après l'arrêt du traitement.

Motifs d'interruption immédiate du traitement

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

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

Hyperplasie de l'endomètre et cancer

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre augmente lorsqu'on administre des œstrogènes seuls de manière prolongée. 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, selon la durée du traitement et 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'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 estro-progestatif combiné continu peut prévenir ce risque supplémentaire lié au THS à base d'œstrogènes seuls. Des saignements de rupture et des spotting peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. S'ils apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité.

Cancer du sein

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

Traitement oestroprogestatif combiné :

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

Traitement par œstrogènes seuls:

- L'essai WHI n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association œstrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

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

Le THS, en particulier le traitement estro-progestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut affecter négativement la détection radiologique du 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 œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes 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'étude WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Maladie thromboembolique 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 de ces incidents est plus probable durant la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8).
- 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 généralement reconnus de TEV incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge plus avancé, une chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (BMI > 30 kg/m²), la grossesse/le postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par la présence de varices dans la survenue de la 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 électorale, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne doit être réinstauré que lorsque la patiente 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 durant le jeune âge, un dépistage peut être proposé après une consultation soigneuse 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 » (par 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 nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS.
- Si une TEV se produit après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (c'est-à-dire gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie des artères coronaires

Il n'existe aucune évidence issue d'études contrôlées randomisées relatives à la protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie préalable ayant reçu une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls.

Traitement estro-progestatif combiné

Pendant l'utilisation d'un THS estro-progestatif combiné, le risque relatif de coronaropathie est légèrement accru. Étant 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 estroprogestative est très faible chez les femmes saines proches de la ménopause, mais ce nombre augmentera avec l'âge plus avancé.

Traitement à base d'estrogènes seuls

Des données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant une thérapie à base d'estrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Les traitements combinés estro-progestatif et estrogènes 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).

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 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 glécaprévir/pibrentasvir, ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

- Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, 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 4.5.

Autres conditions

- Les estrogènes peuvent induire une rétention de liquide et, par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes ayant une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement estrogénique seul ou d'un traitement hormonal de substitution, en raison de l'observation sous estrogénotherapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques pouvant être responsables de pancréatites.
- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les estrogènes augmentent la « thyroid binding globulin » (TBG) pouvant conduire à une augmentation des taux circulants totaux d'hormone thyroïdienne, mesurés selon la technique de PBI (protein-bound iodine), de T4 (colonne ou RIA = radioimmunoassay) ou de T3 (RIA). La fixation de T3 par les résines est diminuée, démontrant l'augmentation de TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne sont pas modifiées. Le taux d'autres protéines peut augmenter par exemple la protéine porteuse du cortisol (CBG), la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) pouvant conduire à une augmentation des taux circulants respectifs de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations en hormone active libre ou biologique sont inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes débutant l'utilisation d'un THS combiné continu ou à base d'estrogènes seuls après l'âge de 65 ans.
- ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

Ce traitement avec une association estrogène progestatif n'est pas un médicament contraceptif

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des œstrogènes et des progestatifs pourrait être altérée :

- Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier enzymes du P450, telles que les antiépileptiques (par ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (par ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).
- Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs puissants se comportent comme des inducteurs quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes.

- Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs.
- Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

Effet du THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes ont montré une réduction significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante en raison d'une induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire la maîtrise des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, une interaction similaire peut être attendue, ce qui pourrait conduire à une diminution de la maîtrise des crises d'épilepsie chez les femmes prenant ces deux médicaments simultanément.

Autres interactions

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.

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 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Femoston Low 0,5 mg / 2,5 mg, ce dernier doit être arrêté immédiatement.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogèstérone chez la femme enceinte. La plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'association œstrogéno-progestative.

Allaitement

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg n'est pas indiqué pendant la fertilité.

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

Le Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés chez les patients traités avec une association estradiol/dydrogesterone dans les essais cliniques sont maux de tête, douleurs abdominales, mastalgie, sensibilité des seins à la palpation et mal au dos.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant des études cliniques (n=4929) à des fréquences reprises ci-dessous. Les effets indésirables de rapports spontanés, non observés dans les études cliniques, ont été classés sous la fréquence « rare »*.

Système d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 ; <1/10	Peu fréquent: ≥ 1/1000 ; < 1/1.00	Rare ≥ 1/10000 ; < 1/1000
Infections et infestations		Candidose vaginale	Symptômes de type cystite	
Tumeurs b éni gnes, malignes et non précisées			Augmentation de la taille du léiomyome	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Dépression, nervosité	Changements dans la libido	
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine, vertiges		Méningiome*
Affections oculaires				Intolérance aux lentilles de contact*, accentuation de la courbure de la cornée*
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde
Affections vasculaires			Hypertension, maladie périphérique vasculaire, varices, thromboembolie veineuse*	Accident vasculaire cérébral*
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées, vomissements, distension abdominale (y inclus flatulence)	Dyspepsies	
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale, s'accompagnant parfois d'une asthénie ictérique ou de malaise et douleur	

Système d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent: ≥ 1/1000 ; < 1/1.00	Rare ≥ 1/10000 ; < 1/1000
			abdominale, maladie de la vésicule biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques (par ex. éruption, urticaire, prurit)		Angio-œdème, érythème noueux*, purpura vasculaire, chloasma ou mélasma qui peut persister lorsque la prise du médicament est interrompue*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Mal au dos			Crampes dans les jambes*
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastalgie, sensibilité des seins à la palpation	Troubles de la menstruation (y inclus spotting postménopausal, métrorragie, ménorragie, oligo-/aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, pertes vaginales	Gonflement des seins, symptômes de type prémenstruel	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Conditions asthéniques (Asthénie, fatigue et malaise), œdème périphérique		
Investigations		Augmentation du poids	Diminution du poids	

* Pour plus d'information, voir ci-dessous.

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 estro-progestative combinée pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après :

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

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	-13,3	1,2	2,7
Association oestroprogestative			
50	-13,3	1,6	8,0
*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²)			
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)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association oestroprogestative			
50	26,6	1,8	8,0
*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²)			
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.			

Etudes WHI US – 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 (estrogènes équiens conjugués) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

‡Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant aucun THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls est déconseillée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

En fonction de la durée de l'utilisation de l'estrogène seul et de la dose d'estrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation 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 à base d'œstrogènes seuls ou d'un THS oestro-progestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thrombo-embolie 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 de ces incidents est plus probable durant 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'estrogènes seuls ¹			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Traitement oral estro-progestatif combiné			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

¹ Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne

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

Risque d'accident vasculaire cérébral

L'utilisation d'estrogènes 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 ischémique² sur une période de 5 ans d'utilisation			
<u>Intervalle d'âge (ans)</u>	<u>Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans</u>	<u>Risque relatif et IC à 95 %</u>	<u>Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans</u>
50-59	8	1,3 (1,1- 1,6)	3 (1-5)

D'autres effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées:

Tumeurs estrogène-dépendantes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire.

Augmentation de la taille de méningiome.

Troubles du système immunitaire:

Lupus érythémateux disséminé

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypertriglycéridémie

Troubles du système nerveux:

Démence probable, chorée, exacerbation d'une épilepsie

Troubles vasculaires:

Thromboembolie artérielle

Affections gastro-intestinales :

Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Erythème multiforme

Affections du rein et des voies urinaires :

Incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein :

Modifications fibrokystiques des seins, érosion du col utérin

² Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

Affections congénitales, familiales et génétiques:

Aggravation d'une porphyrie

Investigations:

Augmentation des taux totaux d'hormones thyroïdiennes

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.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

Aussi bien l'estradiol que la dydrogestérone sont des substances dont la toxicité est faible. Des symptômes tels que nausées, vomissements, sensibilité du sein, vertiges, douleurs abdominales, somnolence/fatigue et hémorragie de privation peuvent survenir en cas de surdosage.

Il est improbable qu'un traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.

Population pédiatrique

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : système uro-génital et hormones sexuelles, œstrogènes et progestatifs, associations fixes, classe ATC : G03FA14.

Estradiol: Le principe actif est le 17 β -œstradiol de synthèse, chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il se substitue à la perte de production œstrogène chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes ménopausiques.

Dydrogestérone: La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale ayant une activité comparable à celle de la progestérone administrée par voie parentérale. Les œstrogènes favorisant la prolifération de l'endomètre, des œstrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif réduit mais n'annule pas le risque d'hyperplasie endométriale liée aux œstrogènes chez les femmes non hystérectomisées.

Information sur base des études cliniques

- Soulagement des symptômes liés au déficit en œstrogènes et des saignements
- Soulagement des symptômes ménopausaux était obtenu dans les premières semaines de traitement

Avec Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg, la réduction des bouffées de chaleur modérées à sévères était statistiquement significative par rapport au placebo, à partir de la semaine 4. Le nombre de bouffées de chaleur modérées à sévères diminuait davantage jusqu'à la fin de la période de traitement à la semaine 13.

Dans 2 études, l'aménorrhée (pas de saignement ou de spotting) a été aperçue dans 91%, respectivement dans 88% des femmes entre le 10^{ième} et 12^{ième} mois de traitement.

Des saignements irréguliers et du spotting apparaissaient chez 10% et 21% des femmes durant les 3 premiers mois de traitement et chez 9% et 12% entre le 10^{ième} et 12^{ième} mois de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Estradiol

- Absorption

L'absorption de l'œstradiol dépend de la taille des particules : l'œstradiol micronisé est facilement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Le tableau suivant fournit les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique moyenne d'œstradiol (E2), d'œstrone (E1) et de sulfate d'œstrone (E1S) pour chaque dose d'œstradiol micronisé. Les données sont présentées comme la moyenne (DS) :

Estradiol 0,5 mg				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	34.8 (30.4)	182	C _{max} (ng/ml)	6.98 (3.32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-	-
C _{av} (pg/ml)	21.5 (16.0)	-	-	-
AUC _{0-τ} (pg*h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-τ} (ng*h/ml)	82.0 (42.6)

- Distribution :

Les œstrogènes peuvent se présenter sous forme non liée ou liée. Environ 98-99% de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques dont environ 30-52% est liée à l'albumine sérique et environ 46-69% à la « sex hormone-binding globulin » (SHBG).

- Biotransformation :

Après une administration orale, l'estradiol est métabolisé de manière importante. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'activité œstrogénique, d'une manière directe ou après conversion en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir une circulation entéro-hépatique.

- Elimination :

Dans l'urine, les principaux composés sont les glucuroconjugués de l'estrone et de l'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.

Les œstrogènes sont sécrétés dans le lait des mères allaitantes.

- Variation en fonction de la dose et de la durée d'administration :

Après une administration quotidienne orale de Femoston Low, les concentrations d'estradiol atteignent un état d'équilibre après environ cinq jours.

Les concentrations à l'état d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 à 11 jours suivant le début de l'administration.

Dydrogestérone

- Absorption :

Après une administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée, avec une valeur de T_{max} comprise entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg contre perfusion intraveineuse de 7,8 mg) est de 28 %.

Le tableau suivant fournit les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique moyenne de dydrogestérone (D) et de dihydrodydrogestérone (DHD) :

<u>Dydrogestérone 2.5 mg</u>		
Paramètres	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0.759 (0.313)	18.9 (7.22)
C_{min} (ng/ml)	0.0309 (0.0209)	-
C_{av} (ng/ml)	0.117 (0.0455)	-
$AUC_{0-\tau}$ (ng*h/ml)	2.81 (1.09)	90.4 (44.1)

- Distribution :

Après une administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1 400 litres. Le taux de liaison de la dydrogestérone et de la DHD aux protéines plasmatiques est supérieur à 90 %.

- Biotransformation :

Après une administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations maximales du métabolite actif principal 20 α -dihydrodydrogestérone (DHD) sont atteintes environ 1,5 heure après l'administration. Les taux plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevés que les taux de la substance mère. Les rapports DHD/dydrogestérone des valeurs d'ASC et de C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies terminales moyennes de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures, et entre 14 et 17 heures. Les caractéristiques communes de tous les métabolites consistent en la conservation de la configuration 4,6 diène-3-one de la substance mère et en l'absence de 17 α -hydroxylation. Ces caractéristiques expliquent l'absence d'effets œstrogéniques et androgéniques de la dydrogestérone.

- **Élimination :**

Après l'administration orale de dydrogestérone marquée, une moyenne de 63 % de la dose s'élimine dans l'urine. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'excrétion est complète en 72 heures. La DHD est principalement présente dans l'urine sous la forme du glucuroconjugué.

- **Variation en fonction de la dose et de la durée d'administration :**

Les pharmacocinétiques en administration unique et multiple sont linéaires pour une dose orale de l'ordre de 2,5 à 10 mg. La comparaison des cinétiques d'une dose unique et de doses multiples révèle que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne se modifient pas en cas d'administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinente pour le prescripteur dans la population cible qui sont supplémentaires à celles déjà incluses dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Évaluation des risques environnementaux (ERE) :

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utiles ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé pelliculé

Lactose monohydraté
Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Macrogol
Alcool polyvinyl
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages calendriers de 28, 84 (3x28) ou 280 (10x28) comprimés sous plaquettes en PVC/Aluminium, emballés dans une boîte imprimée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utiles ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irlande

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

BE :
BE376074

LU :
2010080014
- 0569953: 1x28 cpr. ss blist.
- 0569967: 3x28 cpr. ss blist.
- 0569971: 10x28 cpr. ss blist.

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

Date de première autorisation : 24/08/2010
Date de dernier renouvellement: 20/03/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2025
Approbation : 08/2025