

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Femoston Conti 1 mg/5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'estradiol hémihydraté équivalent à 1 mg d'estradiol et 5 mg de dydrogestérone.

Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 114,7 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 saumon

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fractures futures, en cas d'intolérance ou de contre-indication à d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose (voir également rubrique 4.4).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Femoston Conti 1 mg/5 mg est un THS combiné continu pour voie orale.

L'œstrogène et le progestatif sont administrés chaque jour sans interruption.

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

Femoston Conti 1 mg/5 mg doit se prendre de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.

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 Conti 1 mg/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 Conti 1 mg/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 Conti 1 mg/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 de privation ou de spotting peut augmenter.

Femoston Conti 1 mg/5 mg peut se prendre indépendamment de la prise de nourriture.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Conti 1 mg/5 mg dans la population pédiatrique.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de ménopause, n'instaurer le THS que si les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, réaliser au moins annuellement une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices et ne poursuivre le THS que si les bénéfices contrebalancent les 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, 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.

Affections 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 Conti, 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 un parent de 1^{er} degré
- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (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'arrêt immédiat du traitement

Interrompre le traitement 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
- Nouvel épisode 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 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 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 ce risque supplémentaire 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 une certaine période de traitement, ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre en vue d'exclure une malignité de l'endomètre.

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 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 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'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

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 de ces incidents est plus probable pendant 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 de risque généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et 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 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 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 indépendamment 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 nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS.
- Si une TEV se développe après l'instauration de la thérapie, arrêter le traitement. 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 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 oestroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Traitement oestroprogestatif combiné :

Pendant l'utilisation d'un THS oestroprogestatif 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 oestroprogestative est très faible chez les femmes saines proches de la ménopause, mais ce nombre augmentera avec l'âge plus avancé.

Traitement à base d'œstrogènes 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'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements oestroprogestatifs 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 que le risque initial 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/paritaprévir/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 affections

- Les œstrogènes peuvent causer une rétention de liquide et les patientes ayant une dysfonction cardiaque ou rénale doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Pendant le traitement substitutif à base d'estrogènes seuls ou le traitement hormonal de substitution, surveiller étroitement les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante, 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 estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les œstrogènes augmentent les taux de TBG (*thyroid binding globulin*, globuline fixant la thyroxine), ce qui donne lieu à une augmentation des taux circulants totaux d'hormone thyroïdienne, mesurés par le test du PBI (*protein-bound iodine*, iode lié aux protéines), des taux de T4 (mesurés par colonne ou radio-immunodosage) ou des taux de T3 (mesurés par radio-immunodosage). 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, par ex. la CBG (*cortisol-binding globulin*, transcortine ou protéine porteuse du cortisol) ou la SHBG (*sex hormone-binding globulin*, protéine porteuse des stéroïdes sexuels), 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 indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes débutant l'utilisation d'un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes 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).
- Cette association oestroprogestative n'est pas un traitement contraceptif.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

- 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 P450, telles que les antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).
- 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.
- Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs.
- 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 hémorragies utérines.

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 : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Femoston Conti 1 mg/5 mg n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Femoston Conti 1 mg/5 mg, arrêter immédiatement le traitement.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'estradiol/de dydrogestérone chez la femme enceinte. Les résultats de la plupart des études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet tératogène ou toxique pour le fœtus associé à une exposition accidentelle du fœtus à des associations d'œstrogènes et de progestatifs.

Résumé des caractéristiques du produit

Allaitement

Femoston Conti 1 mg/5 mg n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fécondité

Femoston Conti 1 mg /5 mg n'est pas indiqué durant la période de fécondité.

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

Femoston Conti 1 mg/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 ≥ 1/1.00 ; <1/10	Peu fréquent: ≥ 1/10.00 ; < 1/1.00	Rare ≥ 1/10.000 ; < 1/1.000
Infections et infestations		Candidose vaginale	Symptômes de type cystite	
Tumeurs bénignes, 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 gonflement abdominal (y inclus flatulence)	Dyspepsies	

Système d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/1.00 ; <1/10	Peu fréquent: ≥ 1/10.00 ; < 1/1.00	Rare ≥ 1/10.000 ; < 1/1.000
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale, s'accompagnant parfois d'une asthénie ictérique ou un malaise et douleur abdominale, troubles 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	

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.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes 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 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 (œstrogènes équinés 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 réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru 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 post-ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 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 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'œstrogène seul et de la dose d'œstrogène, 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'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 à base d'œstrogènes seuls ou d'un THS oestroprogestatif 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 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 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'œstrogènes seuls ¹			
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)

Risque de coronaropathie

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 et 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 ² 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 sur une période de 5 ans
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement oestroprogestatif.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

Néoplasmes oestrogéno-dépendants, tant bénins que malins, p. ex. cancer de l'endomètre, cancer ovarien. Augmentation de la taille de méningiome.

Affections du système immunitaire :

Lupus érythémateux disséminé

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypertriglycémie

Affections du système nerveux :

Démence probable, chorée, exacerbation d'une épilepsie

¹ Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

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

Affections vasculaires :

Thromboembolie artérielle

Affections gastro-intestinales :

Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycémie 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:

Maladie fibrocystique du sein, érosion du col utérin

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. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système uro-génital et hormones sexuelles, progestatifs et œstrogènes, associations fixes.

Code ATC : G03 F A14.

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. Les œstrogènes préviennent la perte osseuse consécutive à la ménopause ou à une ovariectomie.

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 croissance de l'endomètre, l'utilisation 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.

Informations issues des études cliniques

- Soulagement des symptômes liés au déficit en œstrogènes et des saignements
- Soulagement des symptômes ménopausaux était obtenu pendant les premières semaines du traitement.

Une aménorrhée (absence de saignements ou spotting) survenait chez 88 % des femmes pendant les mois 10 à 12 du traitement. Des saignements irréguliers et/ou un spotting survenait chez 15 % des femmes pendant les 3 premiers mois du traitement et chez 12 % des femmes pendant les mois 10 à 12 du traitement.

Prévention de l'ostéoporose :

A la ménopause, le déficit en œstrogènes est associé à une augmentation du renouvellement osseux et à une réduction de la masse osseuse. L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse dépend de la dose administrée. L'effet protecteur semble efficace aussi longtemps que l'on poursuit le traitement. Après l'arrêt du THS, la vitesse de réduction de la masse osseuse est similaire à celle observée chez des femmes non traitées.

Les données issues de l'étude WHI et de méta-analyses révèlent que l'utilisation actuelle d'un THS, seul ou en association avec un progestatif – administré à des femmes globalement en bonne santé – réduit le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Le THS permet également prévenir les fractures chez les femmes ayant une faible densité osseuse et/ou une ostéoporose établie, mais les données à ce sujet sont limitées.

Après un an de traitement par Femoston Conti 1 mg/5 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était de 4,0 % $\pm$ 3,4 % (moyenne $\pm$ écart type). Le pourcentage de femmes présentant un maintien ou une augmentation de la DMO pendant le traitement était de 90 %.

Femoston Conti 1 mg/5 mg exerçait également un effet sur la DMO de la hanche. Après un an de traitement par Femoston Conti 1 mg/5 mg, l'augmentation était de 1,5 % $\pm$ 4,5 % (moyenne $\pm$ DS) au niveau du col du fémur, de 3,7 % $\pm$ 6,0 % (moyenne $\pm$ DS) au niveau du trochanter et de 2,1 % $\pm$ 7,2 % (moyenne $\pm$ DS) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes

présentant un maintien ou une augmentation de la DMO au niveau des 3 régions de la hanche pendant le traitement était de respectivement 71, 66 et 81 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Estradiol

- Absorption :

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

Le tableau suivant fournit les paramètres pharmacocinétiques du steady state moyen d'estradiol (E2), d'estrone (E1) et de sulfate d'estrone (E1S) pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées comme la moyenne (DS).

Estradiol 1 mg				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/ml)	9.3 (3.9)
C _{min} (pg/ml)	18.6 (9.4)	114 (50)	C _{min} (ng/ml)	2.099 (1.340)
Cav (pg/ml)	30.1 (11.0)	194 (72)	Cav (ng/ml)	4.695 (2.350)
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	725 (2)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	112.7 (55.1)

- 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.

- Élimination :

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, 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). Les données sont présentées comme la moyenne.

<u>Dydrogestérone 5 mg</u>		
Paramètres	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0.90 (0.59)	24.68 (10.89)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	1.55 (1.08)	98.37 (43.21)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	-	121.36 (63.63)

- Distribution :

Après une administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1400 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 17α-hydroxylation. Ces caractéristiques expliquent l'absence d'effets œstrogéniques et androgéniques de la dydrogestérone.

- Elimination :

Après une administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrété 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.

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 : Lactose monohydraté

Hypromellose

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

Oxydes de fer jaune et rouge (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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages calendriers de 28, 84 (3 x 28) 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

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 :
BE219992

LU :

2009070396

- 0289722 : 1x28 cpr. Ss blist.
- 0293062 : 3x28 cpr. Ss blist.
- 0886253 : 10x28 cpr. Ss blist.

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

Date de première autorisation : 18/12/2000

Date de dernier renouvellement: 08/02/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2025

Approbation : 08/2025