

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Duogestan 1mg/200 mg**, comprimés et capsules molles

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 1 mg de 17 $\beta$ -Estradiol sous forme de 1,033 mg d'estradiol hémihydrate.

Chaque capsule molle contient 200 mg de progestérone.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 80,867 mg de lactose et 0,90 mg de propylène glycol.

Chaque capsule molle contient 2 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés et capsules molles.

Duogestan 1mg/200 mg : comprimés ronds de couleur saumon et capsules ovales de couleur blanc cassé

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières menstruations naturelles sont survenues il y a au moins 6 mois.
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fractures et qui ne tolèrent pas d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose ou pour qui ces médicaments sont contre-indiqués (voir aussi rubrique 4.4).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Duogestan est une association estroprogestative à schéma thérapeutique cyclique ; c'est-à-dire :

- prendre, de préférence le soir au coucher, un comprimé d'estradiol par jour pendant 25 jours consécutifs. A partir du 12<sup>ème</sup> jour, prendre aussi une capsule de progestérone pendant les 14 jours restants de chaque cycle.
- après une pause thérapeutique de 3 à 6 jours, la séquence suivante sera reprise dans les mêmes conditions et ce, même si l'hémorragie de privation n'est pas terminée.

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 continu combiné, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle. Pour faciliter la mémorisation, il est conseillé de débiter le traitement le 1<sup>er</sup> jour de chaque mois, la pause thérapeutique se fera du 26<sup>ème</sup> au dernier jour du mois.

Par contre, si le traitement préalable est un THS continu séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Duogestan.

En règle générale, le traitement des symptômes climatiques doit être commencé avec le dosage le plus faible.

Pour l'initiation ou la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

Le THS peut être maintenu tant que le bénéfice de la correction des symptômes sévères est supérieur aux risques du traitement.

#### Mode d'administration

Voie orale.

### **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 antécédents de cancer du sein,
- Tumeurs estrogéno-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),
- Troubles thrombophiliques connus (ex. 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,
- Porphyrisme,
- Allergie à l'arachide ou au soja.

### **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 preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

#### Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable de recueillir les antécédents médicaux personnels et familiaux complets. Un examen physique (y compris de la poitrine et gynécologique) doit être réalisé en tenant compte des antécédents, des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptée à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement et qui devront être signalées au médecin traitant ou à l'infirmière (voir 'Cancer du sein' ci-dessous). Les examens, incluant des examens d'imagerie appropriés tels qu'une mammographie, doivent être réalisés selon les recommandations de dépistage en vigueur adaptées au cas individuels.

### **Conditions nécessitant une surveillance**

Si l'une des affections suivantes survient, est déjà 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 Duogestan, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose,
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous),
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1<sup>er</sup> degré d'hérédité pour le cancer du sein,
- hypertension,
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique),
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire,
- lithiase biliaire,
- migraines ou céphalées (sévères),
- lupus érythémateux disséminé,
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous),
- épilepsie,
- asthme,
- otosclérose.

### **Motifs d'arrêt immédiat du traitement**

Le traitement doit être arrêté en cas d'apparition d'une contre-indication et dans les cas suivants :

- ictère ou d'altération de la fonction hépatique
- augmentation significative de la pression artérielle
- apparition de céphalée de type migraine
- grossesse

### **Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre**

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente lors de l'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les femmes utilisant des estrogènes seuls. Elle est de 2 à 12 fois supérieure à celle observée chez les femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8). Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée au THS à base d'estrogène seul.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de ces saignements plusieurs mois après le début du traitement ou leur persistance après l'arrêt du traitement doivent faire l'objet de recherche d'une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

### **Cancer du sein**

L'ensemble des données disponibles montre une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes prenant un THS estroprogestatif combiné, ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, cette augmentation étant fonction de la durée du THS.

Traitement estroprogestatif combiné

- Une étude randomisée, contrôlée par placebo (Women's Health Initiative Study (WHI)) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes prenant un THS estroprogestatif combiné, qui devient évidente après environ 3 ans de traitement (1-4) (voir rubrique 4.8).

#### Traitement à base d'estrogène seul

- L'étude WHI n'a observé aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées prenant un THS à base d'estrogène seul. Les études observationnelles ont, pour l'essentiel, rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que celui rencontré chez les utilisatrices d'association estroprogestatives (voir rubrique 4.8).

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

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

#### **Cancer des ovaires**

Le cancer des ovaires est bien plus rare que le cancer du sein. La preuve épidémiologique issue d'une grande méta-analyse suggère un risque légèrement accru chez les femmes sous THS par l'œstrogène seul ou comme traitement estroprogestatif combiné, qui devient apparent en 5 années d'utilisation et diminue au fil du temps après l'arrêt. Certaines autres études, y compris l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation de THS combiné peut être associée à un risque similaire, voire légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

#### **Accidents thromboemboliques veineux**

- Le THS est associé à un risque accru de 1,3 à 3 fois d'accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Cet événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année de THS (voir rubrique 4.8).
- Les patientes présentant des troubles thrombophiliques connus ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux et le THS peut majorer ce risque. Par conséquent, le THS est contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- En règle générale, les facteurs de risque reconnus d'accident thromboembolique veineux sont notamment : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.

Comme chez tous les patients en post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir tout accident thromboembolique veineux après une intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité totale.

- Chez les femmes sans antécédents personnels de thromboembolie veineuse, mais dont un parent au premier degré présente des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant soigneusement de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens).  
Si un trouble thrombophilique est identifié en lien avec une thrombose chez des membres de la famille ou si le trouble est « sévère » (ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes qui suivent déjà un traitement par anticoagulants chronique, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique après initiation du THS impose l'arrêt du traitement. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la 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 apporté la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par un THS estroprogestatif combiné ou par estrogène seul.

### **Traitement estroprogestatif combiné**

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté en cas d'utilisation d'un THS estroprogestatif combiné. Étant donné que le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladies coronariennes dues à l'utilisation d'une association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.

### **Estrogène seul**

Les données contrôlées randomisées ne concluent pas à un risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées prenant un traitement par estrogène seul.

## **Accidents vasculaires cérébraux**

Les traitements par estroprogestatif combiné et par estrogène seul sont associés à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement lié à l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

## **Autres conditions**

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant l'estrogénothérapie substitutive ou le traitement hormonal substitutif, en raison de rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides plasmatique conduisant à une pancréatite observés sous estrogénothérapie en présence d'hypertriglycéridémie préexistante.
- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les estrogènes augmentent le taux de globuline fixant la thyroxine (TBG-thyroid binding globulin), ce qui conduit à une élévation du taux d'hormones thyroïdiennes circulantes totales mesurés par l'iode lié aux protéines (PBI-protein-bound iodine), des niveaux de T4 (mesurés sur colonne ou par radio-immunoassay (RIA)) et des niveaux de T3 (mesurés 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 transcortine (CBG-corticoïd binding globulin) et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG-sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions actives libres ou biologiques des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également avoir leur concentration augmentée (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe quelques preuves d'augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un THS combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.

## **Elévation du taux d'ALT**

Au cours des essais cliniques avec des patientes traitées pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALT 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'ALT 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, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALT 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 coadministration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5

Duogestan comprimés contient du lactose, du propylène glycol et du sodium

Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0.90 mg de propylène glycol par dose.

Duogestan comprimés contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par capsule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire des enzymes métabolisant les médicaments, notamment les isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdes.

Le métabolisme hépatique des estrogènes et des progestatifs peut aussi être augmenté lors de l'utilisation concomitante de la griséofulvine.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

En clinique, une augmentation du métabolisme de l'estrogène et du progestatif peut conduire à une diminution de leur effet thérapeutique et à une modification du profil de saignement utérin.

#### **Effet d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments**

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif 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 en même temps.

#### **Interactions pharmacodynamiques**

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

Au cours des essais cliniques avec l'association médicamenteuse VHC ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des ALT supérieures à 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 les CHC. De plus, chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations du taux d'ALT ont

également été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Duogestan n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Duogestan impose l'arrêt immédiat du traitement.

À ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

Duogestan 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**

Duogestan 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 (EI) les plus fréquemment rapportés étaient toujours inférieurs à 10%.  
Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par Duogestan sont les suivants :

| Classe de systèmes d'organes                            | EI fréquents<br>≥1/100, <1/10                                                        | EI peu fréquents<br>≥1/1000, <1/100                                                                                   | EI rares ≥1/10 000,<br><1/1000   |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Affections du système immunitaire                       |                                                                                      |                                                                                                                       | Réactions allergiques            |
| Affections hépatobiliaires                              |                                                                                      | Tests hépatiques modifiés                                                                                             |                                  |
| Affections psychiatriques                               | Nervosité, syndrome dépressif                                                        |                                                                                                                       | Troubles de la libido<br>Démence |
| Affections du système nerveux                           | Céphalées                                                                            | Migraine, sensation vertigineuse, somnolence                                                                          |                                  |
| Affections oculaires                                    |                                                                                      |                                                                                                                       | Troubles de la vue               |
| Affections vasculaires                                  |                                                                                      | Thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite                                                         |                                  |
| Affections gastro-intestinales                          | Douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées                                  |                                                                                                                       |                                  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           |                                                                                      | Rash cutané, prurit                                                                                                   |                                  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Crampes musculaires, douleurs dans les membres                                       | Arthralgie                                                                                                            | Myasthénie                       |
| Affections des organes de reproduction et du sein       | Dysménorrhée, ménorragies, saignements (spottings), troubles menstruels, leucorrhées | Tumeur bénigne du sein, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, endométriose, augmentation de volume mammaire | Léiomyome utérin                 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration |                                                                                      | Œdème périphérique                                                                                                    |                                  |

## Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices de traitement par estrogène seul par rapport aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus vaste étude randomisée contrôlée par placebo (étude WHI) et de la plus vaste méta-analyse des études épidémiologiques 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/m<sup>2</sup>)**

| Age au début du THS (ans)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Incidence pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) * | Risque relatif | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisant un THS après 5 ans |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>THS à base d'estrogène seul</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                 |                |                                                                   |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13,3                                                                                            | 1,2            | 2,7                                                               |
| <b>Association estroprogestative</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 |                |                                                                   |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13,3                                                                                            | 1,6            | 8,0                                                               |
| <p>* D'après les taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Remarque : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.</p> |                                                                                                 |                |                                                                   |

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Âge au début du THS (ans)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans) * | Risque relatif | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>THS à base d'estrogène seul</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                  |                |                                                                           |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 26,6                                                                                             | 1,3            | 7,1                                                                       |
| <b>Association estroprogestative</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                  |                |                                                                           |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 26,6                                                                                             | 1,8            | 20,8                                                                      |
| <p>* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.</p> |                                                                                                  |                |                                                                           |

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

| Tranche d'âge (ans)                                                                          | Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo au cours d'une période de 5 ans | Rapport de risque & IC 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS au cours d'une période de 5 ans (IC 95 %) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CEE œstrogènes seuls</b>                                                                  |                                                                                   |                             |                                                                                              |
| 50-79                                                                                        | 21                                                                                | 0,8 (0,7 – 1,0)             | -4 (-6 – 0)*                                                                                 |
| <b>CEE+MPA œstrogènes &amp; progestatif†</b>                                                 |                                                                                   |                             |                                                                                              |
| 50-79                                                                                        | 17                                                                                | 1,2 (1,0 – 1,5)             | +4 (0 – 9)                                                                                   |
| * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de |                                                                                   |                             |                                                                                              |

cancer du sein.

‡ Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, on n'a pas noté d'augmentation apparente du risque au cours des 5 premières années de 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 pour 1000 femmes non hystérectomisées et 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 cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

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

L'ajout d'un progestatif au traitement par œstrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre [RR de 1,0 (0,8-1,2)].

### **Cancer des ovaires**

L'utilisation d'un THS par l'œstrogène seul ou comme traitement estroprogestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de développer un cancer des ovaires. (voir rubrique 4.4)

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a mis en évidence un risque accru de cancer des ovaires chez les femmes qui utilisent actuellement le THS, par rapport aux femmes qui n'ont jamais utilisé le THS (RR 1,43, IC 95%: 1,31 à 1,56). Pour les femmes d'un âge compris entre 50 et 54 ans et sous THS depuis 5 ans, 1 cas supplémentaire par 2000 utilisatrices a été rapporté. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, environ 2 femmes sur 2000 seront diagnostiquées avec un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans.

### **Risque de thromboembolie veineuse**

Le THS est associé à un risque accru de 1,3 à 3 fois d'accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Cet événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année de THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

#### **Études WHI – risque supplémentaire d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans d'utilisation**

| Tranche d'âge (ans)                               | Incidence pour 1000 femmes du groupe placebo sur 5 ans | Risque relatif et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Estrogène oral seul*</b>                       |                                                        |                             |                                                    |
| 50-59                                             | 7                                                      | 1,2 (0,6-2,4)               | 1 (-3-10)                                          |
| <b>Association estroprogestative orale</b>        |                                                        |                             |                                                    |
| 50-59                                             | 4                                                      | 2,3 (1,2-4,3)               | 5 (1-13)                                           |
| * Étude réalisée chez des femmes hystérectomisées |                                                        |                             |                                                    |

### **Risque de maladie coronarienne**

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement accru chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

### **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique**

- L'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

#### **Études WHI combinées – risque supplémentaire d'AVC\* ischémique sur 5 ans d'utilisation**

| Tranche d'âge (ans)                                                           | Incidence pour 1000 femmes du groupe placebo sur 5 ans | Risque relatif et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisant un THS sur 5 ans |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 50-59                                                                         | 8                                                      | 1,3 (1,1 - 1,6)             | 3 (1-5)                                                         |
| * Aucune distinction n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques |                                                        |                             |                                                                 |

Les effets indésirables suivants ont également été observés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif:

- affections biliaires
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Duogestan.

En cas de surdosage, il faut interrompre le traitement et traiter symptomatiquement la patiente.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association/Progestérone et estrogène, code ATC : G03FA04 (système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Duogestan est une préparation combinée estroprogestative cyclique non- contraceptive qui contient de l'estradiol naturel et de la progestérone naturelle micronisée.

- ♦ Estradiol : le principe actif, le 17 $\beta$ -estradiol synthétique est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il corrige le déficit de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.
- Progestérone : L'estrogène seul stimule la croissance de l'endomètre et majore le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association à un progestatif réduit considérablement le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes non hystérectomisées.

### Information sur base des études cliniques

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et saignements
  - Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
  - Des hémorragies de privation surviennent chez 62,3 % des femmes avec une durée moyenne de 4 jours. Elles commencent généralement 1 jour avant le dernier comprimé de progestérone. Des saignements intercurrents et/ou des spottings surviennent chez 17,9 % des femmes pendant les 6 premiers mois de traitement et chez 15,9 % après 18 mois de traitement. Une aménorrhée survient dans 28,8 % des cycles, la première année de traitement (pour les spécialités cycliques ou séquentielles).
- Prévention de l'ostéoporose
  - Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. Par conséquent, le traitement préventif de l'ostéoporose doit être débuté le plus tôt possible après le début de la ménopause chez les femmes ayant des facteurs de risque de fracture ostéoporotiques. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. À l'arrêt du traitement, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non traitées. La progestérone naturelle micronisée n'a pas d'effet propre sur l'os et ne modifie pas l'effet osseux bénéfique de l'estrogénothérapie.
  - Les données de l'étude WHI et des études de méta-analyse montrent que l'utilisation actuelle du 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 des autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut aussi prévenir le risque de fracture 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 le 17β-estradiol oral, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était de  $1,8 \pm 2,3$  % avec 1 mg/j et de  $2,5 \pm 2$  % avec 2 mg/j. Le pourcentage de femmes dont la DMO lombaire s'est maintenue ou a augmenté pendant le traitement était de 100 %.
- Les effets du traitement par Duogestan sur la densité minérale osseuse au niveau de la hanche ne sont pas connus.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Comprimé d'estradiol

Après prise orale de 2 mg de 17β-estradiol, un pic de concentration plasmatique est atteint en 1,5 à 2 heures. Les taux plasmatiques de 17β-estradiol diminuent après la 2<sup>e</sup> heure pour remonter vers la 8<sup>e</sup> heure (cycle entérohépatique), puis décroissent à nouveau jusqu'à la 24<sup>e</sup> heure. Ils sont en moyenne de 50 à 100 pg/ml.

### Capsule de progestérone

#### Absorption :

La progestérone micronisée est absorbée par voie digestive.

L'élévation de la progestéronémie débute dès la première heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires ont montré qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules d'UTROGESTAN 100 mg, la progestéronémie passe en moyenne de 0,13 ng/ml à 4,25 ng/ml après 1 heure, 11,75 ng/ml à 2 heures, 8,37 ng/ml à 4 heures, 2,00 ng/ml à 6 heures et 1,64 ng/ml à 8 heures.

Il existe de sensibles variations individuelles, cependant, un même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance, ce qui permet une bonne adaptation individuelle de la posologie.

#### Biotransformation :

Dans le plasma, les métabolites principaux sont la 20 α hydroxy Δ 4 α- prégnanolone et la 5 β-dihydro-progestérone.

#### Élimination :

L'élimination urinaire se fait pour 95% sous forme de métabolites glycuconjugués dont le principal est le 3 α, 5 β -prégnanediol (pregnandiol). Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux retrouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune ovarien.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé d'estradiol

**Noyau du comprimé :** Lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, propylène glycol, povidone K30, eau purifiée

**Enrobage :** Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique type A, colorant orange (Blend PB 23072), stéarate de magnésium

## **Capsule de progestérone**

*Contenu de la capsule* : Huile de tournesol, lécithine de soja.

*Enveloppe de la capsule* : Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans dans sa plaquette scellée.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

A conserver dans l'emballage d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

25 comprimés et 14 capsules emballés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Étuis de 1 ou 3 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

Besins Healthcare  
Rue Washington 80  
1050 Ixelles  
Belgique

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

BE285433

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

Date de première autorisation : 03 Juillet 2006

Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 10/2025