

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zumenon 1 mg comprimés pelliculés

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zumenon 1 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 1 mg de β -estradiol micronisé sous forme de hémihydraté.

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient 2 mg de β -estradiol micronisé sous forme de hémihydraté.

Excipients à effet notoire:

Zumenon 1 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 119.1 mg de lactose monohydraté.

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 118.2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Zumenon 1 mg : comprimé pelliculé blanc.

Zumenon 2 mg : comprimé pelliculé rouge brique.

Les comprimés portent l'inscription "379" d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zumenon 1 mg et Zumenon 2 mg comprimés pelliculés sont indiqués pour :
Traitement hormonal de substitution (THS) pour soulager les symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées, hystérectomisées et non hystérectomisées.

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés est également indiqué pour :
L'utilisation en deuxième ligne dans la 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.

Population âgée

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale est 1 mg par jour. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée à 2 mg. 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).

Chez la femme ménopausée, l'administration d'un comprimé par jour est recommandée et ce de façon continue.

Il est impératif d'associer ce traitement, chez les patientes non hystérectomisées, à un traitement continu ou cyclique de progestatifs. Le traitement continu sera par exemple de 10 mg/jour de dydrogestérone en continu et le traitement cyclique sera par exemple de 10 à 20 mg/jour de dydrogestérone pendant 12-14 jours par cycle de 28 jours. Des saignements apparaîtront après l'arrêt du traitement progestatif, parfois dès le 12^e jour du traitement (cyclique) progestatif. Un saignement plus précoce doit inciter, dans la majorité des cas, à une augmentation de la dose du progestatif.

Sauf si une endométriose a été diagnostiquée antérieurement, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif chez les femmes hystérectomisées.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Zumenon dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Les comprimés sont pris par voie orale, de préférence toujours au même moment de la journée.

Si une dose a été oubliée, la prendre dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, poursuivre le traitement avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié.

La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter en cas d'oubli.

Zumenon peut se prendre indépendamment de la prise de nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes œstrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées.
- Saignement vaginal d'étiologie inconnue.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Accident thromboembolique veineux idiopathique ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angine de poitrine, infarctus du myocarde, par exemple).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux.

- Porphyrie.
- Une grossesse connue ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Les données 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 traitement hormonal substitutif (THS), une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Des examens physiques (en particulier pelvien et mammaire) doivent être réalisés en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à un examen médical périodique dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente. Les femmes seront informées des anomalies mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir la section 'Cancer du sein' ci-dessous). Des contrôles réguliers, y compris des techniques d'imagerie appropriées par exemple une mammographie, adaptés aux nécessités cliniques individuelles, doivent être réalisés selon les pratiques de dépistage actuelles.

Conditions nécessitant une surveillance

- Si l'un des états suivants est présent, est survenu précédemment et/ou s'est aggravé lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de prendre en compte que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par Zumenon, en particulier :
 - léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
 - antécédents thromboemboliques ou présence de facteurs de risque (voir ci-dessous)
 - facteurs de risque de tumeurs oestrogénodépendantes, (p.ex. cancer du sein chez un parent de premier degré)
 - hypertension
 - affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
 - diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
 - lithiase biliaire
 - migraines ou céphalées (sévères)
 - lupus érythémateux disséminé
 - antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
 - épilepsie
 - asthme
 - otosclérose

Motifs d'interruption immédiate du traitement

- Le THS doit être interrompu immédiatement en cas de contre-indication et dans les cas suivants
 - ictère ou détérioration de la fonction hépatique
 - augmentation significative de la pression artérielle
 - apparition 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.
- Pour des doses orales d'estradiol supérieures à 2 mg, l'ajout d'un progestatif n'a pas démontré la sureté endométriale.
- Une monothérapie œstrogénique peut induire une prémalignité ou une transformation maligne des foyers résiduels de l'endométriose. L'ajout d'un progestatif au traitement de substitution œstrogénique doit dès lors être envisagé chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriose, lorsque la présence de foyers résiduels de l'endométriose est connue.
- Des saignements de rupture et des spottings peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. S'ils apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité.

Cancer du sein

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

Traitement oestroprogestatif combiné :

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's 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'associations 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 oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes 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, dont l'étude WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé à une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Maladie thromboembolique veineuse

- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un TEV est plus probable lors de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).
- Les patientes qui ont un antécédent de TEV ou un état connu de thrombophilie présentent un risque accru de TEV. Le THS peut accroître ce risque. Le THS doit être considéré comme une contre-indication chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'oestrogènes, 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.
- Le risque de TEV peut être temporairement augmenté lors d'une immobilisation prolongée, d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale majeure. Comme pour tout patient en post-opératoire, une attention scrupuleuse doit être apportée aux mesures prophylactiques de prévention de TEV post-opératoire. Lorsqu'une immobilisation prolongée fait suite à une intervention chirurgicale élective, en particulier une chirurgie abdominale ou orthopédique des membres inférieurs, il y a lieu, dans la mesure du possible, d'envisager d'arrêter temporairement le THS quatre à six semaines avant l'intervention et de ne le reprendre que lorsque la patiente est à nouveau complètement mobile.
- 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 thrombophilique en présence d'une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS est contre-indiqué.
- Les femmes déjà sous traitement anticoagulant doivent bénéficier d'une attention particulière quant au rapport bénéfice/risque du THS.
- Si une TEV se développe après l'instauration de la thérapie, arrêter le traitement. Les patientes doivent être informées de la nécessité 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'oestrogènes seuls.

Traitement oestroprogestatif combiné :

Pendant l'utilisation d'un THS oestroprogestatif combiné, le risque relatif de coronaropathie est légèrement accru.

Etant donné qu'à la base, le risque absolu de coronaropathie dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie dus à l'utilisation de l'association oestroprogestative est très faible chez les femmes 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 (AVC)

- 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 qu'à l'état basal, le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

Elévations du taux d'ALAT

Au cours des essais cliniques menés auprès de patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association combinée ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirin, 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. De plus, également chez les patients traités par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des élévations du taux d'ALAT ont été observées chez les femmes 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'ombitasvir/le paritaprévir/le ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirin, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Voir rubrique 4.5.

Autres conditions

- Les œstrogènes peuvent causer une rétention de liquide et, par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal seront étroitement surveillées.
- Les femmes ayant une hypertriglycémie pré-existante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement œstrogénique seul ou d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous œstrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques pouvant être responsables de pancréatites.
- Les œstrogènes 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'hormones thyroïdiennes, 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'hormones actives libres ou biologiques 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 contient du lactose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Zumenon ne constitue pas un traitement contraceptif et il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive mécanique chez les patientes non hystérectomisées dont les dernières règles datent de moins de 12 mois.

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 tabac sera évité.

Le métabolisme des œstrogènes peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, telles que les antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs enzymatiques puissants des CYP450 3A4, A5, A7, se comportent comme des inducteurs quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent stimuler le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs par la voie du CYP450 3A4.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

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

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

Les œstrogènes pourraient interférer avec le métabolisme d'autres médicaments :

Les œstrogènes en soi peuvent inhiber les enzymes métabolisant les médicaments du type CYP450, par inhibition compétitive. Particulièrement en tenir compte pour les substrats ayant un index thérapeutique étroit, tels que :

- tacrolimus et ciclosporine A (CYP450 3A4, 3A3),
- fentanyl (CYP450 3A4),
- théophylline (CYP450 1A2).

Cliniquement, cela peut donner lieu à une augmentation des taux plasmatiques des substances concernées jusqu'à l'atteinte de concentrations toxiques.

Une surveillance attentive des concentrations des médicaments peut donc s'avérer indiquée pendant une période prolongée et une réduction de la posologie du tacrolimus, du fentanyl, de la ciclosporine A et de la théophylline peut s'avérer nécessaire.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques avec le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, 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. De plus, également avec le glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des élévations du taux d'ALAT ont été observées chez les femmes 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'ombitasvir/le paritaprevir/le ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirin, 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/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les femmes hystérectomisées.

Sans objet.

Chez les femmes non hystérectomisées

Zumenon n'est pas indiqué durant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Zumenon, ce dernier doit être arrêté immédiatement.

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques pertinentes sur l'exposition accidentelle du fœtus à des œstrogènes n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique.

Allaitement

Zumenon n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Zumenon 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 graves associés à l'utilisation d'un THS (traitement hormonal substitutif) sont également mentionnés dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont prise de poids, perte de poids, céphalées, douleurs abdominales, nausées, rash, prurit et saignements utérins ou vaginaux incluant saignements intermittents (spotting).

Le tableau ci-dessous, établi selon le système de classes d'organes (MedDRA SCOs), reprend les effets indésirables rapportés par les utilisatrices d'un THS.

Système d'organes MedDRA	Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000 ; <1/100	Rare: ≥ 1/10.000 ; < 1/1.000
Infections et infestations		Candidose vaginale	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids, perte de poids		
Affections psychiatriques		Dépression	Anxiété, changements dans la libido (augmentation, diminution)
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Migraine
Affections oculaires		Troubles de la vision	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées	Dyspepsies	Gonflement, vomissements
Affections hépatobiliaires		Troubles de la vésicule biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Érythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie, saignements utérins ou vaginaux incluant saignements intermittents (spotting)	Douleur/sensibilité mammaire	Dysménorrhée, perte vaginale, gonflement des seins, syndrome prémenstruel,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème	Asthénie

D'autres effets indésirables ont été rapportés sous traitement à l'estradiol (fréquence indéterminée):

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Cancer du sein^a

Néoplasmes oestrogéno-dépendants, tant bénins que malins, p. ex. cancer de l'endomètre^b, cancer ovarien^c

Augmentation de la taille du léiomyome

Affections du système nerveux

Démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4), chorée, exacerbation d'une épilepsie

Affections vasculaires

Accident vasculaire cérébral^e

Hypertension

Thrombo-embolie artérielle, p. ex. angine de poitrine et infarctus du myocarde^d (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Thrombo-embolie veineuse^f c.-à-d. de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Affections gastro-intestinales

Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycémie préexistante)

Reflux gastro-œsophagien

Affections hépatobiliaires

Troubles de la fonction hépatique, s'accompagnant parfois d'un ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Angioedème

Érythème polymorphe

Purpura vasculaire

Chloasma

Affections du rein et des voies urinaires

Incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Maladie fibrokystique des seins

^a **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'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de 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)

Âge 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)

Âge 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	20,8
*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 1000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
CEE (œstrogènes équin conjugués) seuls			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ¹
CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif[‡]			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

[‡]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.

^b 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 1000 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 1000 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)).

^c Risque de cancer ovarien

¹ Etude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein

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.

d 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 1000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1000 utilisatrices d'un THS
Traitement oral à base d'œstrogènes seuls ²			
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)

e 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).

f Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

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

Études WHI combinées – Risques supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique ³ sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas additionnels par 1000 utilisatrices sur une période de 5 ans
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

Les autres effets indésirables suivants très rares (habituellement effets de classe) ont été rapportés lors de l'administration d'un **traitement œstroprogestatif**:

- **Tumeurs œstrogéno-dépendantes** bénignes et malignes, ex. cancer de l'endomètre ;

² Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

³ Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

- Thromboembolie veineuse (c.-à-d.: thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs et embolie pulmonaire) : est plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » ;
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- Affections biliaires.

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

Nausées, vomissements, somnolence, vertiges et saignement intermittent vaginal peuvent survenir chez certaines femmes.

Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Traitement hormonal substitutif

Code ATC : G03CA03 (un œstrogène seul)

Zumenon 1 mg et 2 mg

Le principe actif est le 17 β -estradiol synthétique, chimiquement et biologiquement identique au β - estradiol endogène humain. Il se substitue à la perte de production d'œstrogène chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes ménopausiques.

Les œstrogènes préviennent la perte osseuse après la ménopause ou après une ovariectomie.

Etudes cliniques

- Soulagement des symptômes liés au déficit oestrogénique:
 - Le soulagement des symptômes de la ménopause était obtenu dès les premières semaines de traitement.
 - Les bouffées de chaleur diminuent significativement avec 1mg et 2mg de 17 β -estradiol après 4 semaines.
- Prévention de l'ostéoporose :

- Le déficit en œstrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement accru et une diminution de la masse osseuse.
- L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse dépend de la dose. La protection s'avère efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend à la même vitesse que chez les femmes non traitées.
- Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un THS, seul ou en association avec un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Les THS peuvent également prévenir des fractures chez les femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie mais l'évidence pour ceci est limitée.

Zumenon 1 mg

- Après 2 ans de traitement avec 1 mg 17 β -estradiol, l'augmentation du pourcentage moyen de la densité minérale osseuse lombaire (DMO) était de 2,7% (intervalle de confiance IC : 1,6 à 3,7%) à partir de la ligne de base. La différence moyenne par rapport au placebo était de 5% et l'augmentation du pourcentage moyen à partir de la ligne de base était de 1,6% au niveau du col du fémur et 2,6 % au niveau du massif trochantérien.
- Dans le groupe placebo, la densité minérale osseuse trabéculaire diminuait de 4,9 % par année ($p < 0,001$) après 18 mois de traitement, tandis que dans le groupe prenant du 17 bêta-estradiol micronisé, la densité osseuse avait tendance à augmenter [augmentation annuelle de 1,8 % dans le groupe sous 1 mg de 17 bêta-estradiol micronisé ($p < 0,001$ versus placebo)]

Zumenon 2 mg

- Dans le groupe placebo, la densité minérale osseuse trabéculaire diminuait de 4,9 % par année ($p < 0,001$) après un traitement de 18 mois, tandis que dans le groupe prenant du 17 bêta-estradiol micronisé, la densité osseuse avait tendance à augmenter [augmentation annuelle de 1,8 % dans le groupe sous 1 mg de 17 bêta-estradiol micronisé ($p < 0,001$ versus placebo) et de 2,5% dans le groupe sous 2 mg de 17 bêta estradiol micronisé ($p < 0,001$ versus placebo)]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Zumenon 1mg/2mg

Estradiol, estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol (sous forme de hémihydraté) est identique à l'estradiol des ovaires humains.

Après administration orale, l'estradiol micronisé est absorbé rapidement et efficacement et largement métabolisé. Les métabolites conjugués et non conjugués les plus importants sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'activité estrogénique, soit directement soit après conversion en estradiol. Les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre des 3 métabolites (estradiol, estrone et le sulfate d'estrone) après administration orale de l'estradiol micronisé ont été obtenues dans des études avec des femmes ménopausées en bonne santé.

Absorption

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

Zumenon 1mg

Le tableau suivant fournit la moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) pour une dose de 1 mg d'estradiol micronisé.

Les données sont présentées comme la moyenne arithmétique (écart-type).

<u>Estradiol 1 mg</u>				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	48 (17)	349 (129)	C _{max} (ng/ml)	10.5 (5.6)
C _{min} (pg/ml)	20.8 (11.7)	146 (75)	C _{min} (ng/ml)	2.510 (1.985)
C _{av} (pg/ml)	31.8 (15.3)	231 (106)	C _{av} (ng/ml)	5.280 (3.282)
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	751 (331)	5.487 (2.476)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	129.0 (77.8)

Zumenon 2 mg

Le tableau suivant fournit la moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) pour une dose de 2 mg d'estradiol micronisé. Les données sont présentées comme la moyenne arithmétique (écart-type).

<u>Estradiol 2 mg</u>				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S*
C _{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C _{max} (ng/ml)	25.9 (16.4)
C _{min} (pg/ml)	35.0 (13.4)	208 (102)	C _{min} (ng/ml)	5.7 (5.9)
C _{av} (pg/ml)	62.9 (15.6)	392 (142)	C _{av} (ng/ml)	13.1 (9.4)
AUC ₀₋₂₄ (pg*h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	307.3 (224.1)

* E1S : les données proviennent du dosage oral d'estradiol 2 mg + dydrogestérone 20 mg (pas d'effets cliniques significatifs rapportés de la dydrogestérone sur la cinétique de l'estradiol)

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

Dans l'urine, les principaux métabolites composés sont les glucuroconjugués de l'estrone et de l'estradiol.

La demi-vie d'élimination d'estradiol et de ses métabolites les plus importants est comprise entre 10 et 16 heures.

Les œstrogènes sont sécrétés dans le lait des mères allaitantes.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition moyenne à l'estradiol (c.à.d. ASC_{0-24} et C_{av}) à l'état d'équilibre cinétique (steady state) après un dosage oral journalier de 2 mg d'estradiol micronisé est approximativement 2 fois plus élevée qu'après un dosage oral journalier de 1 mg d'estradiol micronisé. Se basant sur la demi-vie d'élimination de l'estradiol micronisé, on peut estimer que les concentrations d'estradiol atteignent l'équilibre cinétique (steady state) approximativement dans la semaine après une administration orale quotidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données significatives de sécurité préclinique pour le prescripteur dans la population ciblée en complément de celles déjà incluses dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé pelliculé

Lactose monohydraté

Hypromellose

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage blanc de Zumenon 1 mg:

Hypromellose

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

Pelliculage rouge brique de Zumenon 2 mg:

Hypromellose

Macrogol 400

Talc

Oxyde de fer, jaune, rouge et noir (E172)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Zumenon 1 mg : 3 ans

Zumenon 2 mg : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zumenon 1 mg et Zumenon 2 mg : emballage calendrier de 28 comprimés pelliculés ou 3x28 comprimés pelliculés, sous 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 MARCHÉ

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Zumenon 1 mg comprimés pelliculés : BE233317

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés : BE198721

LU:

Zumenon 2 mg comprimés pelliculés : 2009070399

- 0183754: 3x28: cpr. ss. blister
- 0886852: 28: cpr. ss. Blister

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

Date de première autorisation: Zumenon 1 mg : 18.03.2002
Zumenon 2 mg : 17.12.1998

Date de dernier renouvellement : 20.06.2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2025

Date d'approbation: 08/2025