

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Femoston 2/10, 2mg/10mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

14 Comprimés rouge brique.

Chaque comprimé rouge brique contient 2 mg de 17 β -estradiol sous forme de hémihydrate.

14 Comprimés jaunes.

Chaque comprimé jaune contient 2 mg de 17 β -estradiol sous forme de hémihydrate et 10 mg de dydrogestérone.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Forme rond, biconvexe, portant l'inscription « 379 » sur une face.

Une plaquette contient 14 comprimés de 2 mg de couleur rouge brique et 14 comprimés de 2mg/10 mg de couleur jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif (THS) continu séquentiel pour le soulagement des symptômes de carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'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.

Population âgée

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament est un THS continu séquentiel: le 17 β -estradiol est administré tout le long du cycle. La dydrogestérone est habituellement associée de façon séquentielle pendant les derniers 14 jours de chaque cycle de 28 jours.

Les patients doivent prendre quotidiennement un comprimé par voie orale, suivant le calendrier indiqué au conditionnement.

Le traitement commence par un comprimé rouge brique par jour pour les premiers 14 jours, suivi par un comprimé jaune par jour pour les derniers 14 jours du cycle. Dès la fin d'un cycle

thérapeutique de 28 jours, le cycle suivant est entamé. Le traitement médicamenteux est à continuer sans interruption.

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 aussi rubrique 4.4). En général, le traitement combiné séquentiel devrait commencer avec Femoston 2/10. Selon la réponse clinique, la posologie peut être ajustée.

Prévention d'ostéoporose

Lors d'un traitement hormonal substitutif pour la prévention d'ostéoporose postménopause, il faut prendre en considération les effets prévus sur la masse osseuse dose-dépendant (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques) ainsi que la tolérance individuelle du traitement.

Démarrage de Femoston 2/10 :

- Les patientes passant d'une autre préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer au traitement par Femoston 2/10.
- Les patientes qui passent d'une autre préparation de THS continu combiné au Femoston 2/10 : le traitement peut démarrer à un jour au choix.
- Les femmes ayant une ménopause naturelle ou une ménopause provoquée chirurgicalement, peuvent démarrer le traitement immédiatement.

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

Femoston 2/10 peut se prendre indépendamment de la prise de nourriture.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston 2/10 dans la population pédiatrique.

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein;
- Tumeurs malignes œstrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées;
- Diagnostic ou suspicion de néoplasmes dépendants des progestatifs (par ex. méningiome) ;
- Hémorragie génitale 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;
- Porphyrurie.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Méningiome ou antécédents de méningiome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes 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 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 investigations d'imageries appropriées, par ex. 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 Femoston 2/10, en particulier:

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose;
- antécédents thromboemboliques ou présence de facteurs de risque (voir ci-dessous);
- facteurs de risque de tumeurs œstrogénodépendantes, (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.

Méningiome

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

Motifs d'interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de contre-indication et dans les cas suivants

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

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre augmente lorsqu'on administre des œstrogènes seuls de manière prolongée. On rapporte que parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre augmente de 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'ajout d'un progestatif administré de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement oestroprogestatif combiné continu permet de prévenir ce risque supplémentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.
- Des saignements de rupture et des spotting peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. S'ils apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité.

Cancer du sein

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

Traitement œstroprogestatif 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 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 œstroprogestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut influencer négativement la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

- Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

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 une 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'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer.
- Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par la présence de varices dans la survenue de la TEV.
- Comme pour tout patient 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 électorale, 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 œstroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstroprogestatif combiné :

- Pendant l'utilisation d'un THS œstroprogestatif 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 œstroprogestative 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 œstroprogestatifs 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 chez des patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir, ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
- Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5.).

Autres conditions

- Les œstrogènes peuvent induire 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 la « thyroid binding globulin » (TBG) pouvant conduire à une augmentation des taux circulants totaux d'hormone thyroïdienne, mesurés selon la technique de PBI (protein-bound iodine), de T4 (colonne ou radio-immunoessai) ou de T3 (radio-immunoessai). La capture de T3 par les résines est diminuée, démontrant l'augmentation de TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne sont pas modifiées. Le taux d'autres protéines peut augmenter par exemple la protéine porteuse du cortisol (CBG), la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG) pouvant conduire à une augmentation des taux circulants respectifs de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations en hormone active libre ou biologique sont inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent un risque accru de démence probable chez les femmes débutant l'utilisation d'un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.
- 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.

Cette association œstrogéno-progestative n'est pas un traitement contraceptif.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

- Le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier les enzymes 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 et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

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

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

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 sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses

ombitasvir/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

Femoston 2/10 n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Femoston 2/10, ce dernier doit être arrêté immédiatement.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'estradiol/de hydrogestérone chez la femme enceinte.

Des études de toxicité répétées effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Allaitement

Femoston 2/10 n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée de fertilité avec le Femoston 2/10, Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Femoston 2/10 n'est cependant pas indiqué durant la période de fécondité chez la femme.

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

Femoston 2/10 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez des patientes traitées avec l'estradiol / la hydrogestérone dans des études cliniques sont céphalées, douleurs abdominales, sensibilité et douleurs des seins et mal de dos.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec des fréquences mentionnés ci-dessous durant des essais cliniques (n=4.929):

Système d'organes	très fréquent ≥ 1/10	fréquent ≥1/100, < 1/10	peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100	rare: ≥ 1/10 000, < 1/1000
Infections et infestations		Candidose vaginale		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			Augmentation de la taille du leiomyome	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Dépression, nervosité	Changements dans la libido	
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine, vertiges		
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde

Système d'organes	très fréquent ≥ 1/10	fréquent ≥1/100, < 1/10	peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100	rare: ≥ 1/10 000, < 1/1000
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse*	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées, vomissements, flatulence.		
Affections hépatobiliaires			Perturbations des fonctions hépatiques parfois accompagnées d'asthénie ou de malaise, d'ictère et de douleurs abdominales, maladie de la vésicule biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques (par ex. éruption, urticaire, prurit)		Angio-œdème, purpura vasculaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Mal au dos			
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastalgie, sensibilité des seins à la palpation	Troubles du cycle menstruel (incluant des saignements de rupture ou spotting, métrorragie, ménorragie, oligo-/aménorrhée, cycles irréguliers, dysménorrhée, douleurs pelviennes, sécrétion cervicale.	Gonflement des seins, symptômes de type prémenstruel	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Conditions asthéniques, (Asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique		
Investigations		Augmentation du poids	Diminution du poids	

* voir ci-dessous pour plus d'informations

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 œstroprogestative combinée pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- 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 (MWS) 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 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
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 le 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 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
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
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'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

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

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
CEE (œstrogènes équinés conjugués) seuls			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)

		CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif‡	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

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

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes post-ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS.

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls est déconseillée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée de l'utilisation de l'œstrogène seul et de la dose d'œstrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)).

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS
Traitement oral à base d'œstrogènes seuls²			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
Traitement oral oestroprogestatif combiné			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

Risque de coronaropathie

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

² Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

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

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

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

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

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

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

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement œstroprogestatif (y inclus estradiol/dydrogesterone).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire :

Lupus érythémateux disséminé

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypertriglycéridémie

Affections du système nerveux :

Démence probable, chorée, exacerbation d'une épilepsie

Affections oculaires

Intolérance aux lentilles de contact, accentuation de la courbure de la cornée

Affections vasculaires :

Thromboembolie artérielle

Affections gastro-intestinales :

Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Erythème polymorphe, érythème noueux, chloasma ou mélasma qui peut persister lorsque la prise du médicament est interrompue

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Crampes dans les jambes

Affections du rein et des voies urinaires :

Incontinence urinaire

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

Affections des organes de reproduction et du sein :
Maladie fibrocystique des seins, érosion du col de l'utérus

Affections congénitales, familiales et génétiques :
Aggravation de la porphyrie

Investigations :
Augmentation des hormones thyroïdiennes totales

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.notifierunefetindesirable.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

Tant l'estradiol que la dydrogestérone sont des substances ayant une toxicité faible. Les symptômes qui peuvent survenir en cas de surdosage sont : nausées, vomissements, sensibilité des seins, étourdissements, douleurs abdominales, somnolence / fatigue et spotting. Il est peu probable qu'un traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire. Les informations mentionnées ci-dessus sont également d'application en cas de surdosage chez les enfants.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones sexuelles et modulateurs du système génital (association d'estradiol et dydrogestérone pour administration séquentielle).
Code ATC : G03FB08.

Estradiol

Le principe actif est le 17 β -estradiol de synthèse, chimiquement et biologiquement identique à l'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 une ovariectomie.

Dydrogestérone:

La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale ayant une activité comparable à celle de la progestérone administrée par voie parentérale.
Les œstrogènes favorisant la prolifération de l'endomètre, des œstrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un

progestatif réduit mais n'annule pas le risque d'hyperplasie endométriale liée aux œstrogènes chez les femmes non hystérectomisées.

Information sur base des études cliniques

- Soulagement des symptômes liés au déficit œstrogénique et saignements
- Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu pendant les premières semaines du traitement.
Des hémorragies de privation sont survenues chez 89 % des femmes avec une durée moyenne de 5 jours. Elles commençaient généralement le 28^{ième} jour du cycle. Des saignements intercurrents et/ou des spottings sont survenus chez 22 % des femmes pendant les 3 premiers mois du traitement et chez 19 % des femmes pendant les mois 10-12 du traitement. Une aménorrhée (absence de saignements ou spottings) est survenue dans 12 % des cycles pendant la première année de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose
 - La carence en œstrogènes à la ménopause est associée à un renouvellement osseux accru et à une diminution de la masse osseuse.
L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. L'effet protecteur est efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. A l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non-traitées.
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 2 ans de traitement par Femoston 2/10, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était de 6,7 % ± 3,9 % (moyenne ± écart type). Le pourcentage de femmes dont la DMO lombaire s'est maintenue ou a augmenté pendant le traitement par Femoston 2/10 était de 94,5 %. Femoston 2/10 avait également un effet sur la DMO de la hanche.
 - L'augmentation après 2 ans de traitement avec Femoston 2/10 était de 2,6% ± 5,0 % (moyenne ± écart type) au niveau du col du fémur et de 4,6% ± 5,0% (moyenne ± écart type) au niveau du trochanter et 4,1% ± 7,4% (moyenne ± écart type) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté après traitement avec Femoston 2/10 était de 71-88%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Estradiol

- Absorption :

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

Le tableau suivant fournit les paramètres pharmacocinétiques de steady state moyenne d'estradiol (E2), d'estrone (E1) et de sulfate d'estrone (E1S) pour chaque dose d'estradiol micronisé :

Les données sont des moyennes (SD) :

Estradiol 2 mg

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	103.7 (48.2)	622.2 (263.6)	C _{max} (ng/ml)	25.9 (16.4)
C _{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C _{min} (ng/ml)	5.7 (5.9)
C _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (ng/ml)	13.1 (9.4)
ASC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	307.3 (224.1)

- Distribution :

Les œstrogènes peuvent être liés ou non liés. Environ 98 – 99% de la dose de l'estradiol est liée aux protéines plasmatiques dont environ 30-52% à l'albumine et environ 46-69% à l'hormone sexuelle porteuse de globuline (SHBG).

- Biotransformation :

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

- Elimination :

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

Les œstrogènes sont sécrétés dans le lait des mères allaitantes.

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

Après une administration quotidienne orale de Femoston 2/10, les concentrations d'estradiol atteignent un état d'équilibre après environ cinq jours.

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

Dydrogestérone

- Absorption :

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

Le tableau suivant fournit les paramètres pharmacocinétiques de la moyenne steady state de dydrogestérone (D) et de dihydrodydrogestérone (DHD) :

Dydrogestérone 10 mg

Dydrogestérone 10 mg		
Paramètres	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1.80)	62.50 (33.10)
C _{min} (ng/ml)	0.13 (0.07)	3.70 (1.67)
C _{av} (ng/ml)	0.42 (0.25)	13.04 (4.77)
ASC _{0-t} (ng.h/ml)	9.14 (6.43)	311.17 (114.35)

- **Distribution :**

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

- **Biotransformation :**

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

- **Élimination :**

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que des études spécifiques de toxicité de la reproduction n'ont pas été menées chez l'animal, l'estradiol a montré des effets toxiques sur l'appareil reproducteur femelle et la glande mammaire chez le chien, le rat et la souris dans des études de toxicité répétées. Des études de la toxicité de la reproduction effectuées chez le rat ont montré que la Dydrogestone a engendré l'apparition d'anomalies telles que l'hypospadias ou l'apparition accrue de mamelons proéminents à doses élevées (au-delà de la dose humaine journalière recommandée).

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique susceptibles d'être pertinentes pour le prescripteur dans la population cible et qui pourraient être additionnelles à celles présentes dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Evaluation du risque environnemental

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé pelliculé

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

Pelliculage rouge brique: (pour 2 mg d'estradiol):

Opadry OY-6957
Hypromellose
Macrogol 400
Talc
Oxyde de fer rouge, jaune, noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Pelliculage jaune (pour 2 mg d'estradiol + 10 mg de dydrogestérone):

Opadry OY-02B22764
Hypromellose
Macrogol 400
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages calendrier de 28 ou 3 x 28 comprimés sous plaquettes PVC-Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE173336

LU: 2009070397

- 0229921 : 3*28 CPR. SS. BLIST.
- 0909961: 1x28 CPR. SS. BLIST.

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

Date de première autorisation: 15 février 1996

Date de dernier renouvellement: 13 février 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 10/2025