

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DIVINA, comprimé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé blanc :

Valérate d'estradiol ..... 2,000 mg

Pour un comprimé.

Comprimé bleu :

Valérate d'estradiol ..... 2,000 mg

Acétate de médroxyprogestérone ..... 10,000 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire :

Comprimé blanc : 82 mg de lactose (monohydraté).

Comprimé bleu : 68 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis au moins 6 mois suivant leurs dernières règles.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (voir 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**

Il s'agit d'un traitement cyclique.

Le schéma thérapeutique est le suivant : prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs dans l'ordre suivant :

- du 1<sup>er</sup> au 11<sup>ème</sup> jour, 1 comprimé blanc (estradiol),
- du 12<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour, 1 comprimé bleu (estradiol et acétate de médroxyprogestérone)

Après un arrêt thérapeutique de 7 jours, la séquence suivante sera prise dans les mêmes conditions.

Des hémorragies de privation peuvent survenir durant l'intervalle libre de traitement.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

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

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spotting et saignements.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité connue 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 malignes 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) ;

Maladies thrombophiliques connues (exemples : carences en protéine C, protéine S, ou déficience antithrombinique, 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 ;

Porphyrie.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données sur les risques associés à l'utilisation de THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du niveau faible du risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

### **Examen clinique et surveillance**

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalés au médecin traitant (voir rubrique « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie médicale comme la mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

### **Conditions nécessitant une surveillance**

Si l'une des affections suivantes survient, est 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 DIVINA, comprimé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risques de tumeurs estrogéno-dépendantes, exemple : 1<sup>er</sup> degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (exemple : adénome hépatique) ;

- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- angioedème (héréditaire ou acquis).

### **Arrêt immédiat du traitement**

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

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

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre parmi les femmes prenant des estrogènes seuls est de 2 à 12 fois plus important comparé aux non-utilisatrices et dépend de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes administrée (voir rubrique 4.8). Le risque reste élevé au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. L'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou un traitement combiné estrogène/progestatif continu, chez les femmes non hystérectomisées, prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

### **Cancer du sein**

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

Traitement estroprogestatif combiné :

- L'essai randomisée 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 estroprogestatif combiné apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par estrogènes seuls :

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogène seul. 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 estrogènes-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. Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de 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 estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes 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).

## **Accidents thrombo-embolique veineux**

- Le THS est associé à un risque relatif accru (de 1,3 à 3 fois) d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).
- Les patientes présentant des antécédents de thromboembolie veineuse ou une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risques reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, une intervention chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la grossesse/période post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale.

En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale non urgente, une interruption provisoire du THS est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- Chez les femmes sans antécédent personnel d'accidents thrombotiques mais ayant un lien de parenté du premier degré avec une personne ayant antécédents de thrombose dans sa jeunesse, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (une partie des facteurs thrombophiliques sont identifiés par ces méthodes).

Si une thrombophilie est identifiée séparément des antécédents familiaux de thrombose ou si la thrombophilie est sévère (exemples : carence en antithrombine, carence en protéine S ou en protéine C ou combinaison de ces facteurs), le THS est contre-indiqué.

- Chez les femmes ayant déjà un traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque devra être évalué avec précaution.
- Si un accident thrombo-embolique veineux se développe après l'initiation du traitement, le THS doit être arrêté. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant un événement thromboembolique (tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée).

## **Maladie coronarienne**

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique contre l'infarctus du myocarde chez les femmes souffrant ou non d'une maladie coronarienne, ayant reçu un traitement hormonal substitutif combiné estroprogestatif ou un traitement par estrogène seul.

- Traitement combiné estrogène-progestatif :

Au cours du traitement hormonal substitutif combiné, le risque relatif de maladie coronarienne augmente légèrement.

Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de nouveaux cas de maladies coronariennes, dû à l'utilisation combinée d'estrogène et d'un progestatif, est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais ce chiffre augmente avec l'âge.

- Traitement par œstrogènes seuls :

Chez la femme hystérectomisée utilisant un traitement par œstrogènes seuls, les données des études randomisées contrôlées ne montrent pas d'augmentation du risque d'apparition de maladie coronarienne.

### **Accidents vasculaires cérébraux**

Les traitements combinés œstroprogestatifs et œstrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque de 1,5 de développer un accident vasculaire cérébral.

Le risque relatif n'est pas modifié en fonction de l'âge ou du temps écoulé depuis la ménopause.

Cependant, étant donné que le risque de base de développer un AVC dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un traitement hormonal substitutif augmente alors avec l'âge (voir rubrique 4.8).

### **Autres précautions d'emploi**

- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique, par conséquent, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement par THS depuis que de rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.
- Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'œdème héréditaire ou acquis.
- Au cours du traitement par les œstrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré 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 CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
- D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Un chloasma peut apparaître occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une tendance au chloasma et prenant un THS doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets
- La prise d'un THS n'entraîne pas d'amélioration des fonctions cognitives. Il a été mis en évidence une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par œstrogène seul après l'âge de 65 ans.

### **Élévations des ALAT (alanine aminotransférase)**

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec et sans dasabuvir, 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 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, 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 l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprèvir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

## **Excipient(s)**

En raison de la présence de 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.

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

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxycarbazépine) et les anti-infectieux (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 stéroïdiennes.

Un certain nombre d'associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques en œstrogènes lorsqu'elles sont administrées de façon concomitante avec des hormones sexuelles. L'effet de ces changements peut être cliniquement significatif dans certains cas.

C'est pourquoi, il est recommandé de consulter les informations de prescription lors de traitements concomitants, y compris les antiviraux anti-VIH ou anti-VHC, pour identifier de possibles interactions et toute autre recommandation.

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

L'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatiques et après son arrêt.

### **Interactions pharmacodynamiques**

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, 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. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

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

### **Grossesse**

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

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

Aucune donnée clinique de grossesse exposée à DIVINA, comprimé n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels chez la femme ne sont pas connus.

A ce jour la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'œstrogènes et de progestatifs.

### **Allaitement**

Ce médicament 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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (études cliniques) :

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Effets indésirables rares ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Effets indésirables rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)		Néoplasmes bénins du sein et de l'endomètre		Fibrome utérin
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité		Aggravation des symptômes d'un angioedème héréditaire ou acquis
Affections du métabolisme et de la nutrition	Oedème, prise / perte de poids	Augmentation de la sensation de faim, hypercholestérolémie <sup>1</sup>		
Affections psychiatriques	Dépression, nervosité, léthargie	Anxiété, insomnie, apathie, labilité émotionnelle, difficultés de concentration, modification de l'humeur et de la libido, euphorie <sup>1</sup> , agitation <sup>1</sup>		
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges	Migraine, paresthésie, tremblement <sup>1</sup>		
Affections oculaires		Vision anormale, sécheresse oculaire <sup>1</sup>	Intolérance aux lentilles de contact	
Affections cardiaques		Palpitations		

<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées de chaleur	Hypertension <sup>1</sup> , phlébite superficielle <sup>1</sup> , purpura <sup>1</sup>	Accidents thrombo-emboliques veineux (exemple : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) <sup>2</sup>	Accidents vasculaires cérébraux ischémiques
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée <sup>1</sup> , rhinite <sup>1</sup>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, vomissements, crampes d'estomac, flatulence	Constipation, dyspepsie <sup>1</sup> , diarrhées <sup>1</sup> , troubles au niveau du rectum <sup>1</sup>		Douleurs abdominales, ballonnements (distension abdominale)
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Altération de la fonction hépatique et des sécrétions biliaires	Ictère cholestatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné, alopecie, sécheresse de la peau, troubles au niveau des ongles <sup>1</sup> , nodule cutané <sup>1</sup> , hirsutisme <sup>1</sup> , érythème noueux, urticaire	Rash	Eczéma
<b>Affections des tissus musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		Troubles au niveau des articulations, crampes musculaires		



<b>Affections des reins et du système urinaire</b>		Troubles de la miction (fréquence ou urgence accrue), incontinence urinaire <sup>1</sup> , cystite <sup>1</sup> , décoloration de l'urine <sup>1</sup> , hématurie <sup>1</sup>		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Tension /douleur mammaire, saignements irréguliers ou spotting, pertes vaginales, trouble au niveau de la vulve ou du vagin, troubles menstruels	Gonflement des seins, sensibilité au niveau des seins, hyperplasie endométriale, troubles au niveau de l'utérus	Dysménorrhée, syndrome prémenstruel	
<b>Affections générales et anomalies au site d'administration</b>	Transpiration excessive	Fatigue, tests de laboratoire anormaux <sup>1</sup> , asthénie <sup>1</sup> , fièvre <sup>1</sup> , syndrome grippal <sup>1</sup> , malaise <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Il s'agit de cas uniques rapportés dans les études cliniques. Etant donné que ces études ont été réalisées sur une faible population (n=611), il n'est pas possible de déterminer si ces effets sont peu fréquents ou rares.

<sup>2</sup> voir rubriques 4.3 et 4.4

#### **Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :**

- infarctus du myocarde,
- affections biliaires,
- affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème multiforme,
- démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4),
- pancréatite (voir rubrique 4.4).

#### **Risque de cancer du sein**

Chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif depuis plus de 5 ans, une augmentation du risque, jusqu'à deux fois, de diagnostic d'un cancer du sein a été rapportée.

- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau du risque dépend de la durée d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4).
- Les estimations de 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 dans les tableaux ci-après :

#### **Méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives la plus importante**

#### **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 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
<b>THS par estrogènes seuls</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>THS combiné estroprogestatif</b>			
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<sup>2</sup>).

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.

### Estimations 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>)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
<b>THS par estrogènes seuls</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Association estroprogestative</b>			
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<sup>2</sup>).

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 américaines WHI - Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de prise

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Risk ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 femmes ayant pris un THS depuis plus de 5 ans (IC 95 %)
<b>THS par estrogènes seuls (estrogènes conjugués équinés ECE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	- 4 (-6 – 0)*
<b>THS combiné estroprogestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone) ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)

\*étude WHI chez les femmes hystérectomisées et n'ayant pas montré une augmentation du risque de cancer du sein.

‡Quand l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque apparent durant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était augmenté par rapport aux non utilisatrices.

### Risque de cancer de l'endomètre

#### Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

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

Dans les études épidémiologiques, selon la durée et la dose du traitement par estrogènes seuls, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes, âgées de 50 à 65 ans.

L'association d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study (MWS), l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant 5 ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)).

### Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes 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 2 000 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 2 000 sur une période de cinq ans.

### **Risque d'accident thrombo-embolique veineux**

Un THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 du risque relatif de développer un accident thrombo-embolique veineux, par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

La survenue d'un tel évènement est plus probable au cours de la première année de traitement hormonal (voir rubrique 4.4).

Les résultats des études WHI sont présentés dans le tableau ci-dessous :

### **Etudes WHI – Risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux après une utilisation de plus de 5 ans**

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo depuis 5 ans	Risk ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS
<b>THS oral par estrogène*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>THS oral combiné estroprogestatif</b>			
50-59	4	2,3 (1,2- 4,3)	5 (1-13)

\* étude chez la femme hystérectomisée.

### **Risque de maladie coronarienne**

- Le risque de maladie coronarienne augmente légèrement chez les utilisatrices d'un THS combiné estroprogestatif, ayant plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

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

- L'utilisation d'un traitement par estrogène seul et combiné (estroprogestatif) est associée à une augmentation de 1,5 du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté durant l'utilisation d'un THS.

- Le risque relatif ne dépend pas de l'âge et de la durée de l'utilisation, mais comme le risque absolu (de référence) est fortement âge-dépendant, le risque global d'accident chez la femme qui utilise un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique 4.4.

### **Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'accidents vasculaires cérébraux\* après plus de 5 ans de prise**

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	Pourcentage de risque avec un indice de confiance de 95 %	Cas additionnels pour 1 000 utilisatrices d'un THS sur plus de 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3(1 – 5)

\* aucune différence n'a été établie entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique.

### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9. Surdosage**

Un surdosage en estrogènes peut provoquer des nausées, des céphalées et des saignements vaginaux. De nombreux cas d'ingestion par de jeunes enfants de contraceptifs oraux contenant de fortes doses d'estrogènes n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs graves. Le traitement du surdosage en estrogènes est symptomatique. Les fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisées dans le traitement de cancers n'ont pas entraîné d'effets indésirables graves.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle, code ATC : G03FB06 (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).**

#### **Valérate d'œstradiol :**

Le principe actif, 17 $\beta$ -œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climactériques de la ménopause.

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

#### **Acétate de médroxyprogestérone :**

L'acétate de médroxyprogestérone est un dérivé de la progestérone naturelle, la 17- $\alpha$ -hydroxy-6-méthylprogestérone. L'acétate de médroxyprogestérone se lie à des récepteurs spécifiques de la progestérone et agit sur l'endomètre pour le faire passer de l'état prolifératif à l'état sécrétoire.

Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes.

#### *Information sur les études cliniques :*

- Soulagement des symptômes liés au déficit œstrogénique :

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

- Prévention de l'ostéoporose :

- Le déficit en œstrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme 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 traitement œstrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif – principalement chez des femmes en bonne santé – diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
- Après un à deux ans de traitement par DIVINA, comprimé, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était respectivement de  $4,5 \pm 2,9$  % (moyenne  $\pm$  écart type) et de  $6,5 \pm 3,1$  % (moyenne  $\pm$  écart type). Le pourcentage de femmes dont la DMO lombaire s'est maintenue ou a augmenté pendant le traitement était de 95,8 % à un an et de 95,7 % à deux ans.
- DIVINA, comprimé avait également sur la DMO de la hanche. L'augmentation après un et deux ans était respectivement de  $1,0 \pm 3,2$  % (moyenne  $\pm$  écart type) et de  $1,8 \pm 3,9$  % (moyenne  $\pm$  écart type) au niveau du col du fémur. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du col du fémur s'est maintenue ou a augmenté après un et deux ans était respectivement 58,3 % et de 60,9 %.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'association de valérate d'œstradiol micronisé et d'acétate de médroxyprogestérone, également micronisé, ne modifie pas la biodisponibilité de l'un ou l'autre des principes actifs pris isolément.

Grâce à la micronisation et à l'estérification, l'absorption du valérate d'œstradiol est satisfaite (60 % après une heure). Après administration orale, le valérate d'œstradiol est rapidement hydrolysé, en 17  $\beta$ -œstradiol d'une part et en acide valérianique d'autre part.

L'acide valérianique suit le catabolisme classique des acides gras. Le 17  $\beta$ -estradiol subit un effet de premier passage hépatique important. La concentration sérique maximale atteinte après environ 2 heures diminue ensuite rapidement. Ainsi plus de 60 % de la dose administrée, est éliminée en moins de 24 heures. Cette élimination essentiellement urinaire (90 %) et fécale (10 %) se fait sous forme de dérivés hydrosolubles, sulfo et glucuroconjugés. La demi-vie est comprise entre 20 et 24 heures.

Lors du traitement, les taux d'estrogènes sériques (estrone et estradiol) s'élèvent nettement : l'estronémie augmentant plus que l'estradiolémie. Cette dernière atteint alors des valeurs de l'ordre de grandeur des concentrations reconnues efficaces (60 pg/ml).

L'acétate de médroxyprogestérone micronisé, actif par voie orale, est catabolisé par le foie. Ses métabolites, différents du prégnandiol et du prégnanetriol, sont éliminés par l'urine.

Après administration orale de 10 mg, la concentration sérique maximale (1 à 5 ng/ml) est obtenue après 1 à 4 heures, puis le taux sérique diminue assez rapidement (demi-vie d'élimination d'environ 24 heures). Le métabolisme hépatique de l'acétate de médroxyprogestérone n'est pas totalement élucidé, mais comparé à la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone présente une activité plus durable qui semble être due à sa capacité à résister à une inactivation hépatique.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études chez l'animal menées avec l'estradiol et l'acétate de médroxyprogestérone ont montré des effets attendus de type estrogénique et progestatif.

Toutes les données utiles pour le prescripteur sont incluses dans les autres rubriques du RCP.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Comprimé blanc :

Lactose, amidon de maïs, gélatine, talc, stéarate de magnésium.

Comprimé bleu :

Lactose, amidon de maïs, indigotine, gélatine, polyvidone K 25, talc, stéarate de magnésium.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

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

A conserver à température ambiante.

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

11 comprimés blancs + 10 comprimés bleus sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 1 ou 3 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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**

### **ORION CORPORATION**

ORIONINTIE 1  
PO BOX 65  
02200 ESPOO  
FINLANDE

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

- 34009 334 435 5 9 : 11 comprimés blancs + 10 comprimés bleus sous 1 plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 334 436 1 0 : 11 comprimés blancs + 10 comprimés bleus sous 3 plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

Première autorisation: 02/12/1991

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

31.01.22

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.