

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUOVA 1 mg/2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valérate d'estradiol 1,00 mg
Acétate de médroxyprogestérone 2,50 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté 78,9 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond à bords chanfreinés, diamètre 7 mm, plat avec le code 1+2,5 sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes non hystérectomisées ménopausées depuis plus de trois ans.

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 rubriques 4.4 et 5.1).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

DUOVA est un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu au cours duquel sont administrés quotidiennement sans interruption un estrogène et un progestatif.

Posologie

Un comprimé par jour, par voie orale, sans intervalle libre. Le comprimé doit être pris à peu près au même moment de la journée.

Il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé de DUOVA 1 mg/2,5 mg. La posologie peut ensuite être ajustée individuellement en fonction de la réponse clinique.

La dose de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone est habituellement suffisante pour prévenir les saignements intercurrents. En cas de survenue et de persistance de ces saignements et après élimination d'une anomalie de l'endomètre, la dose peut être augmentée à 5 mg (DUOVA 1mg/5 mg).

Si la dose de 1 mg de valérate d'estradiol n'est pas suffisante pour corriger les symptômes de carence estrogénique, la dose peut être augmentée à 2 mg (DUOVA 2 mg/5 mg).

Chez les femmes ménopausées en aménorrhée qui ne prennent pas de THS ainsi qu'en relais d'un THS combiné continu, le traitement par DUOVA peut être débuté n'importe quel jour. En relais d'un THS cyclique, le traitement par DUOVA doit être débuté une semaine après la fin du cycle.

L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. Par conséquent, l'effet de 1 mg de valérate d'estradiol peut être moins important que celui de 2 mg (voir rubrique 5.1).

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, le comprimé oublié doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de saignements intercurrents et de « spotting ».

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).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de DUOVA dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs 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) ;
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (voir rubrique 4.4) ;
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrurie.

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

Examen clinique et surveillance

Avant de 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 signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une 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 DUOVA, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;

- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- angioedème (héréditaire/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 ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et de la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8).

Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

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 une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, cette augmentation du risque étant dépendante de la durée du traitement.

Traitement par estroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives, montrent 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 ans (1-4) de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par estrogènes seuls

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein, ce risque étant plus faible que chez les femmes utilisatrices d'association estroprogestatifs (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'étude 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-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé 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. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine III, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfique/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.

Traitement par une association estroprogestative

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montré chez les femmes traitées par une association d'estroprogestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Les estrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.
- Au cours du traitement par les estrogènes, 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 mesurés 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-violet.
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

Elévations des taux d'ALT

Au cours d'essais cliniques chez des patientes traitées contre les infections dues au virus de l'hépatite C (VHC) avec une association ombistavir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, des élévations des taux d'ALT 5 fois plus importantes que la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol. De plus, également chez les patientes traitées par glécaprèvir/pribenstabir, les élévations des taux d'ALT ont été observées chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la contraception hormonale combinée (CHC). Les femmes prenant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, avaient un pourcentage d'élévation des taux d'ALT similaire à celles des femmes ne prenant aucun estrogène. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est requise pour l'administration concomitante avec l'association ombistavir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et aussi avec l'association glécaprèvir/pribenstabir (voir rubrique 4.4).

Excipient(s)

Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations à prendre en compte

Le métabolisme des estrogènes 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) 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 estrogènes 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 induire le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

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

Interactions pharmacodynamiques

Au cours d'essais cliniques avec l'association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir dans le traitement de l'HCV, des élévations des taux d'ALT 5 fois plus importantes que la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la CHC. Les femmes prenant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, avaient un pourcentage d'élévation des taux d'ALT similaire à celles des femmes ne prenant aucun estrogène. Cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est requise pour l'administration concomitante avec l'association ombistavir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et aussi avec l'association glécaprévir/pribenstabir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DUOVA n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par DUOVA impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les données sur un nombre limité de grossesses exposées à l'acétate de médroxyprogestérone ont montré des effets indésirables pour le fœtus. Des études conduites 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'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

DUOVA 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

DUOVA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus souvent rapporté au cours des essais cliniques avec DUOVA a été une tension mammaire, survenant chez 10,6 % des femmes traitées.

Les effets indésirables rapportés lors d'un traitement hormono-substitutif sont présentés par systèmes organes dans le tableau ci-dessous :

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables fréquents (≥1/100, <1/10) | Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000, <1/100) | Effets indésirables rares (≥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) | | Néoplasmes bénins du sein et de l'endomètre | | Fibrome utérin |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| et polypes) | | | | |
| Affections du système immunitaire | | Réaction d'hypersensibilité | | Exacerbation de l'angioedème (héréditaire et acquis) |
| Affections du métabolisme et de la nutrition | Œdèmes, prise/perte de poids | Augmentation de la sensation de faim, hypercholestérolémie ¹ | | |
| Affections psychiatriques | Dépression, nervosité, léthargie | Anxiété, insomnie, apathie, labilité émotionnelle, difficultés de concentration, modification de l'humeur et de la libido, euphorie ¹ , agitation ¹ | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées, vertiges | Migraines, paresthésie, tremblements ¹ | | |
| Affections oculaires | | Vision anormale, sécheresse oculaire ¹ | Intolérance aux lentilles de contact | |
| Affections cardiaques | | Palpitations | | |
| Affections vasculaires | Bouffées de chaleur | Hypertension ¹ , phlébite superficielle ¹ , purpura ¹ | Accidents thrombo-emboliques veineux (exemple : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ² | Accidents vasculaires cérébraux ischémiques |
| Affections respiratoires thoraciques et médiastinales | | Dyspnée ¹ , rhinite ¹ | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements, crampes d'estomac, flatulence | Constipation, dyspepsie ¹ , diarrhées ¹ , troubles au niveau du rectum ¹ | | Douleurs abdominales, ballonnements (distension abdominale) |
| Affections hépatobiliaires | | | Altération de la fonction hépatique et des sécrétions biliaires | Ictère cholestatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Acné, alopecie, sécheresse de la peau, troubles au niveau des ongles ¹ , nodule cutané ¹ , hirsutisme ¹ , érythème noueux, urticaire | Rash | Eczéma |

| | | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|--|
| Affections des tissus musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | Troubles au niveau des articulations, crampes musculaires | | |
| Affections des reins et du système urinaire | | Troubles de la miction (fréquence ou urgence accrue), incontinence urinaire ¹ , cystite ¹ , décoloration de l'urine ¹ , hématurie ¹ | | |
| Affections des organes de reproduction et des seins | Tensions/douleur mammaire, saignements irréguliers ou spotting, pertes vaginales, troubles 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 | |
| Affections générales et anomalies au site d'administration | Transpiration excessive | Fatigue, tests de laboratoire anormaux ¹ , asthénie ¹ , fièvre ¹ , syndrome grippal ¹ , malaise ¹ | | |

¹ 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.

² 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

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapporté chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les estimations de risque absolu basées sur les résultats du plus important essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus importante méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées 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/m²)

| Âge au début du THS (ans) | Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur 5 ans (50-54 ans)* | Risque relatif | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans |
|----------------------------------|---|-----------------------|--|
|----------------------------------|---|-----------------------|--|

| THS par estrogènes seuls | | | |
|--------------------------------------|------|-----|-----|
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Association estroprogestative | | | |
| 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/m²).

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 d'utilisation 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 estrogènes seuls | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Association estroprogestative | | | |
| 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/m²).

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.

Etude WHI aux Etats-Unis – Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

| Âge (ans) | Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Risque Relatif (IC 95 %) | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %) |
|---|---|---------------------------------|--|
| Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins) | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6 -0)* |
| Association estroprogestative (CEE + MPA)# | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | +4 (0-9) |

Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

*Etude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

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

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS

combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 – 1,2)).

Risque de 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 thromboembolique veineux

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

Etudes WHI – Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

| Âge (ans) | Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Risque relatif (IC 95 %) | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS |
|--|--|--------------------------|---|
| Estrogènes seuls par voie orale* | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Association estroprogestative orale | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 4,3) | 5 (1-13) |

*Etude chez des femmes hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

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

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

| Âge (ans) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Risque relatif (IC 95 %) | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans |
|-----------|---|--------------------------|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1 - 1,6) | 3 (1-5) |

*Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

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.

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 estrogènes en association fixe, code ATC : G03FA12.

Mécanisme d'action

Le principe actif, 17 β -estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain.

Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause.

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

L'acétate de médroxyprogestérone est un dérivé de la progestérone naturelle, la 17- α -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 estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association avec l'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques

Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et saignements

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

Une aménorrhée a été observée chez 91 % des femmes recevant 1 mg de valérate d'estradiol et chez 80 % des femmes recevant 2 mg de valérate d'estradiol après 10 à 12 mois de traitement.

Des saignements et/ou des « spotting » sont survenus chez 41 % des femmes recevant 1 mg de valérate d'estradiol et chez 51 % des femmes recevant 2 mg de valérate d'estradiol pendant les trois premiers mois du traitement et chez 9 % des femmes recevant 1 mg de valérate d'estradiol et chez 20 % des femmes recevant 2 mg de valérate d'estradiol après 10 à 12 mois de traitement.

Prévention de l'ostéoporose

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes 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 estrogénique 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 4 ans de traitement par les associations de DUOVA contenant la dose de 1 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire était de 6,2 \pm 0,5 % (moyenne \pm écart type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau lombaire s'est maintenue ou a augmenté durant le traitement était de 86,6 %.

Les associations de DUOVA contenant la dose de 1 mg ont également eu un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après 4 ans était de $2,9 \pm 0,4$ % (moyenne \pm écart type) au niveau du col du fémur. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau de la hanche a augmenté durant le traitement était de 80,4 %.

Après 4 ans de traitement par les associations de DUOVA contenant la dose de 2 mg, l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire était de $7,4 \pm 0,4$ % (moyenne \pm écart-type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau lombaire a augmenté durant le traitement était de 95,8 %. Les associations de DUOVA contenant la dose de 2 mg ont également eu un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après 4 ans était de $2,9 \pm 0,4$ % (moyenne \pm écart type) au niveau du col du fémur. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau de la hanche a augmenté durant le traitement était de 72,3 %.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le valérate d'estradiol est absorbé au niveau gastro-intestinal et est rapidement hydrolysé en estradiol par des estérases. Chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 65 ans, la concentration maximale d'estradiol dans le sérum (C_{max}) est atteinte en 4 à 6 heures après administration répétée d'une dose de 1 ou 2 mg de valérate d'estradiol. A la dose de 1 mg, la C_{max} est d'environ 166 pmol/l, la concentration minimale (C_{min}) d'environ 101 pmol/l et la concentration moyenne ($C_{moyenne}$) d'environ 123 pmol/l. Pour la dose de 2 mg, la C_{max} est de 308 pmol/l, la C_{min} de 171 pmol/l et la $C_{moyenne}$ de 228 pmol/l. Des concentrations comparables d'estradiol ont été observées chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

L'estradiol circulant est lié aux protéines plasmatiques, principalement à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine. L'estradiol subit un métabolisme important. Ses métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucurono- et sulfo-conjugués avec une faible proportion d'estradiol inchangé. De plus, les métabolites des estrogènes effectuent un cycle entérohépatique. Seule une petite fraction de la dose est excrétée dans les selles.

Après administration orale, l'absorption de l'acétate de médroxyprogestérone est faible en raison d'une solubilité peu importante ; les variations interindividuelles sont importantes. L'acétate de médroxyprogestérone ne subit pratiquement pas d'effet de premier passage hépatique. Après administration répétée de 2,5 mg ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, la concentration maximale dans le sérum est atteinte en moins de 2 heures. Après la dose de 2,5 mg, la C_{max} est d'environ 0,37 ng/ml, la C_{min} d'environ 0,05 ng/ml et la $C_{moyenne}$ d'environ 0,11 ng/ml. A la dose de 5 mg, la C_{max} est d'environ 0,64 ng/ml, la C_{min} d'environ 0,12 ng/ml et la $C_{moyenne}$ d'environ 0,21 ng/ml. Des concentrations comparables d'acétate de médroxyprogestérone ont été observées chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

L'acétate de médroxyprogestérone est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La demi-vie d'élimination de l'acétate de médroxyprogestérone après administration orale est d'environ 24 heures. L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé de manière importante par hydroxylation et conjugaison hépatique et est excrété dans les urines et la bile. Il existe peu de données concernant le métabolisme et l'activité pharmacologique des métabolites n'est pas connue.

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. Les deux composés ont induit des effets indésirables au cours des études de toxicité des fonctions de reproduction.

L'estradiol a notamment montré des effets embryotoxiques et induit une féminisation des fœtus mâles.

La médroxyprogestérone a montré des effets embryotoxiques et a induit des effets anti-androgéniques sur les fœtus mâles et une masculinisation des fœtus femelles.

La pertinence de ces données au cours d'une exposition humaine est inconnue (voir rubrique 4.6).

Concernant les autres effets précliniques, les profils de toxicité du valérate d'estradiol et de l'acétate de médroxyprogestérone sont bien connus. Ils ne révèlent pas d'autres risques particuliers que ceux décrits dans les autres rubriques du RCP et qui s'appliquent généralement au traitement hormonal substitutif.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 1 ou 3 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

ORION CORPORATION

ORIONINTIE 1
PO BOX 65
02200 ESPOO
FINLANDE

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

- 34009 357 849 0 2 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 1
- 34009 357 850 9 1 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 3

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

15.11.2001

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 avril 2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.