

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2017

estradiol valérate/médroxyprogestérone acétate

DIVINA, comprimé

B/1 plaquette de 10 comprimés bleus et 11 comprimés blancs (CIP : 3400933443559)

DUOVA 1 mg/2,5 mg, comprimé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 3400935784902)

DUOVA 1 mg/5 mg, comprimé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 3400935785152)

DUOVA 2 mg/5 mg, comprimé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 3400935785381)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	DIVINA comprimé : G03FB06 (progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle) DUOVA 1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg, comprimé : G03FA12 (progestatifs et estrogènes en association fixe)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	DIVINA comprimé : « - Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. - 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. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. » DUOVA 1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg, comprimé : « - 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. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale DIVINA : 2 décembre 1991 (procédure nationale) DUOVA : 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg : 15 novembre 2001 (procédure de reconnaissance mutuelle)</p> <p>Rectificatifs le 27/09/2016 et le 15/10/2015 (cf. annexe)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>2016 <u>DIVINA:</u> G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F Progestatifs et œstrogènes en association G03FB Progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle G03FB06 Medroxyprogestérone et œstrogène</p> <p><u>DUOVA:</u> G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03F Progestatifs et œstrogènes en association G03FA Progestatifs et œstrogènes en association fixe G03FA12 Medroxyprogestérone et œstrogène</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2012.

Dans son dernier avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR des spécialités DIVINA et DUOVA était important :

- dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées, chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.
- dans la 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 en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

DIVINA comprimé :

« - 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.

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

DUOVA 1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg, comprimé :

« - 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.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 DIVINA

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 29 septembre 2009 au 28 septembre 2010).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

4.2.2 DUOVA1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12 octobre 2009 au 11 octobre 2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. annexe).

- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité DIVINA est estimé à 11 407.

Le nombre de prescriptions des spécialités DUOVA est estimé à 5 806.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, sur la prévention de l'ostéoporose post ménopausique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place des spécialités DIVINA et DUOVA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 mai 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées

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

- Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.
- Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités (autres traitements hormonaux de la ménopause).
- Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

▸ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées, les traitements hormonaux de la ménopause ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DIVINA et DUOVA 1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque cette spécialité est utilisée selon les préconisations de la Commission.

5.1.2 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

► L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.

► Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.

► Uniquement pendant la durée du traitement, le rapport efficacité / effets indésirables est important en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (autres traitements hormonaux de la ménopause ayant la même indication).

► Cette spécialité est un traitement de recours.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : les THM n'ont pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DIVINA et DUOVA 1 mg/2,5 mg, DUOVA 1 mg/5 mg, DUOVA 2 mg/5 mg reste important dans la 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 en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque cette spécialité est utilisée selon les préconisations de la Commission.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps de février 2008, notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.

- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Dans la 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, ces traitements seront prescrits en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations de la Commission.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Seuls des paragraphes modifiés figurent dans ces tableaux

DIVINA– Résumé des Caractéristiques Produit		
Paragraphe concerné	Libellé précédent (décembre 2007)	Nouveau libellé suite aux : - Rectificatif du 27/09/2016, Rectificatif du 15/10/2015
3.	Comprimé pelliculé.	Comprimé pelliculé .
4.1	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. 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. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.	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	Voie orale. 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 ^{er} au 11 ^{ème} jour, 1 comprimé blanc (estradiol), • du 12 ^{ème} au 21 ^{ème} 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 débiter 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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.	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 ^{er} au 11 ^{ème} jour, 1 comprimé blanc (estradiol), • du 12 ^{ème} au 21 ^{ème} 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 débiter 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 <u>rubrique 4.4</u>). 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ; 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • 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 ; • Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ; • Porphyrurie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • Maladie 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 ; • Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; • Porphyrurie.
4.4	<p>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.</p> <p>Examen clinique et surveillance</p> <p>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.</p> <p>Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalés au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.</p> <p>Conditions nécessitant une surveillance</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ; • antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ; • facteurs de risques de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ; • hypertension artérielle ; • troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ; • diabète avec ou sans atteinte vasculaire <ul style="list-style-type: none"> • lithiase biliaire ; • migraines ou céphalées sévères ; • lupus érythémateux disséminé ; 	<p>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.</p> <p>Examen clinique et surveillance</p> <p>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.</p> <p>Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalés au médecin traitant (voir paragraphe « 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.</p> <p>Conditions nécessitant une surveillance</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ; • facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ; • facteurs de risques de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ; • hypertension artérielle ; • troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ; • diabète avec ou sans atteinte vasculaire <ul style="list-style-type: none"> • lithiase biliaire ; • migraines ou céphalées sévères ; • lupus érythémateux disséminé ;

- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

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

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

~~Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.~~

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

~~Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) » ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives ou la tibolone (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).~~

~~Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès~~

- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- **angioedème héréditaire.**

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~~ 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

~~Il existe un risque accru de développer un cancer du sein chez les femmes prenant un estrogène combiné à un progestatif et, potentiellement, chez celles prenant un THS avec estrogène seul, cela dépend de la durée de pris du THS.~~

~~Traitement combiné estrogène/progestatif :~~

~~L'étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives dans le cadre d'un THS. Ce risque devient significatif après environ 3 ans de traitement (voir rubrique 4.8).~~

~~Traitement par estrogènes seuls :~~

~~L'étude WHI n'a pas démontré d'augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées estrogène seul. D'autres études observationnelles ont surtout montré une faible augmentation du cancer du sein diagnostiqué qui est considérablement plus faible que celui encouru par les femmes utilisant des associations estro-progestatives (voir rubrique 4.8).~~

~~L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais le risque revient à la normale en quelques années (5 au plus) après l'arrêt du traitement.~~

l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux œstrogènes conjugués équinés (CEE) ou à l'œstradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous œstrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS, particulièrement les traitements combinés œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-embolique veineux

• Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices.

Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.

• Les facteurs de risques reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : ~~antécédents personnels ou familiaux~~, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²) lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Les THS, particulièrement les traitements combinés œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer des ovaires

~~Le cancer des ovaires ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un THS à base d'œstrogènes seul a été associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien (voir rubrique 4.8).~~ 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. ~~Certaines~~ D'autres études, incluant compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'ont montré que l'utilisation prolongée d'associations ~~estro-progestatives représente un risque similaire ou un peu plus faible~~ 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 facteurs de risques reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, une intervention chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), 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

~~• Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.~~

~~• Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.~~

~~En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention.~~

~~Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.~~

~~• La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt d'u THS.~~

~~En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.~~

Maladie coronarienne

~~Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des œstrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.~~

Accidents vasculaires cérébraux

~~Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des œstrogènes~~

~~traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.~~

~~• 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).~~

~~• 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 doit 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 évènement 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 estro-progestatif ou un traitement par œstrogène seul.~~

~~Traitement combiné œstrogène-progestatif :~~

~~Au cours du traitement hormonal substitutif 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'œstrogène 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 estro-progestatifs 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~~

~~conjugués équin et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 36 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.~~

~~Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équin et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.~~

Cancer des ovaires

~~Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.~~

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes ~~peuvent~~ provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de DIVINA, comprimé.

• Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement 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.

• 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 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).

- ~~Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent~~ une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA

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 estrogènes **peuvent** provoquer une rétention hydrique, **par conséquent**, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

• Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de DIVINA, comprimé.

• 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 estrogénothérapie.

• 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 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-violet.**

- **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 estrogène seul** après l'âge de 65 ans.

après 65 ans. ~~Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.~~

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

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

4.8

• Classe organe	• Fréquences	• Peu fréquent	• Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse Migraine	Aggravation épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire Hypertrophie mammaire Dysménorrhée Ménorragie Métrorragie Leucorrhée	Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin Vaginite/candidose vaginale	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau Acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Modification du poids (augmentation ou diminution) Rétention hydrique avec œdème périphérique	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Flatulence Vomissement	

• Classe organe	• Effets indésirables fréquents • (≥1/100, <1/10)	• Effets indésirables peu fréquents • (≥1/1000, <1/100)	• Effets indésirables rares • (≥1/10000, <1/1000)	• 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		Exacerbation de l'angioedème héréditaire
Affections du métabolisme et de la nutrition	Œdème, 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	Sensation vertigineuse Migraine, paresthésie, tremblement ¹	Aggravation d'une épilepsie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose	

		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 Maladie thromboembolique veineuse	Accidents thromboemboliques veineux (exemple : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ² Hypertension artérielle	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 du sein	Tension/douleur mammaire, saignements irréguliers ou spotting, pertes vaginales, trouble au niveau de la vulve ou du vagin, troubles menstruels Hypertrophie mammaire Dysménorrhée Ménorragie Métrorragie Leucorrhée	Gonflements des seins, sensibilité au niveau des seins, hyperplasie endométriale, troubles au niveau de l'utérus Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin Vaginite/candidose vaginale	Dysménorrhée, syndrome prémenstruel Galactorrhée	
		Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique	
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau Acné	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Transpiration excessive Modification du poids (augmentation ou diminution) Rétention hydrique avec œdème périphérique	Fatigue, tests de laboratoire anormaux ¹ , Asthénie ¹ , fièvre ¹ , syndrome grippal ¹ , malaise ¹	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)	
		Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Modification de la libido	
		Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Flatulence Vomissement		

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),

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21 – 1,40).

Pour les associations estro-progestatives, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC à 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21-1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
- sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
 - Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
 - entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
 - entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
 - Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
 - entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
 - entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1 000 femmes du groupe placebo : Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :

• pancréatite (voir rubrique 4.4).

Risque de Cancer du sein

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

- Toute augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapies à base d'estrogènes seuls est substantiellement plus faible que celle observée chez les utilisatrices de thérapies estro-progestatives combinées.
- Le niveau du risque dépend de la durée d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4).
- Les résultats d'une étude randomisée versus-placebo (étude WHI) ainsi que d'une étude épidémiologique (MWS) sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Million Women Study – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de prise

• Tranche d'âge (années)	• Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais pris de THS sur une période de plus de 5 ans*2	• Risk ratio et intervalle de confiance (IC) de 95%#	• Cas supplémentaires pour 1000 femmes ayant pris un THS sur une période de plus de 5 ans (IC 95%)
THS par estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estro-progestatif			
50-65	9-12	1,7	5 (5-7)

#Rapport global du risque. Le rapport du risque n'est pas constant, il augmentera avec la durée d'utilisation.
Note : Etant donné que l'incidence des cancers du sein diffère selon les pays de l'Union Européenne, le nombre de cas supplémentaires de cancers peut varier de manière proportionnelle

2* basés sur les taux d'incidence dans les pays développés.

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

• Tranche d'âge (années)	• Incidence pour 1000 femmes sous placebo depuis plus de 5 ans	• Risk ratio IC 95%	• Cas supplémentaires pour 1000 femmes ayant pris un THS depuis plus de 5 ans (IC 95%)
THS par estrogènes seuls (estrogènes conjugués équiés ECE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	4 (-6 – 0)*3
THS combiné estro-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)

3* 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

entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation. Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- tumeurs estrogène-dépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

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 cCancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS 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 1000 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 pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2))

Cancer de l'ovaire

L'utilisation à long-terme d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatif combiné (estro-progestatif) a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Dans l'étude MWS, 5 ans de prise d'un THS résultent en 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices.

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 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 :

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

• Tranche d'âge	• Incidence pour 1000	• Risk ratio IC 95%	• Cas supplémentaires pour
-----------------	-----------------------	---------------------	----------------------------

		<table border="1"> <tr> <th>(années)</th> <th>femmes sous placebo depuis 5 ans</th> <th></th> <th>1000 utilisatrices d'un THS</th> </tr> <tr> <td colspan="4">THS oral par estrogène ^{*4}</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>7</td> <td>1,2 (0,6 – 2,4)</td> <td>1 (-3 – 10)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">THS combiné estro-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>4</td> <td>2,3 (1,2 – 4,3)</td> <td>5 (1 – 13)</td> </tr> </table> <p><i>4* étude chez la femme hystérectomisée.</i></p> <p>Risque de maladie coronarienne Le risque de maladie coronarienne augmente légèrement chez les utilisatrices d'un THS combiné estro-progestatif, ayant plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).</p> <p>Risque d'accident vasculaire cérébral •L'utilisation d'un traitement par estrogène seul et combiné (estro-progestatif) 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.</p> <p>Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'accidents vasculaires cérébraux ^{*5} après plus de 5 ans de prise</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>• Tranche d'âge (années)</th> <th>• Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans</th> <th>• Pourcentage de risque avec un indice de confiance IC 95%</th> <th>• Cas additionnels pour 1000 utilisatrices d'un THS sur plus de 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50-59</td> <td>8</td> <td>1,3 (1,1 – 1,6)</td> <td>3 (1 – 5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>5* aucune différence n'a été établie entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique.</i></p> <p>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.ansm.sante.fr.</p>	(années)	femmes sous placebo depuis 5 ans		1000 utilisatrices d'un THS	THS oral par estrogène ^{*4}				50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)	THS combiné estro-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡				50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)	• Tranche d'âge (années)	• Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	• Pourcentage de risque avec un indice de confiance IC 95%	• Cas additionnels pour 1000 utilisatrices d'un THS sur plus de 5 ans	50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
(années)	femmes sous placebo depuis 5 ans		1000 utilisatrices d'un THS																											
THS oral par estrogène ^{*4}																														
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)																											
THS combiné estro-progestatif (ECE + acétate de médroxyprogestérone)‡																														
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)																											
• Tranche d'âge (années)	• Incidence pour 1000 femmes sous placebo sur plus de 5 ans	• Pourcentage de risque avec un indice de confiance IC 95%	• Cas additionnels pour 1000 utilisatrices d'un THS sur plus de 5 ans																											
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)																											
6.5	11 comprimés blancs + 10 comprimés bleus sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).	11 comprimés blancs + 10 comprimés bleus sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Boîtes de 1 ou 3 plaquettes. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.																												
10.	Décembre 2007	Décembre 2007 Octobre 2015 27 septembre 2016																												

DUOVA – Résumé des Caractéristiques Produit

Paragraphe concerné	Libellé précédent (février/mars 2011)	Nouveau libellé suite aux : - Rectificatif du 07/12/2016, - Rectificatif du 05/11/2015, - Rectificatif du 02/2015, - Rectificatif du 03/2013
2.	<p>Valérate d'estradiol 1,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 2,50 mg Pour un comprimé. Excipients : lactose monohydraté 83,00 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Valérate d'estradiol 1,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 5,00 mg Pour un comprimé. Excipients : lactose monohydraté 80,50 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Valérate d'estradiol 2,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 5,00 mg Pour un comprimé. Excipients : lactose monohydraté 79,50 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>Valérate d'estradiol 1,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 2,50 mg Pour un comprimé. Excipients à effet notoire : lactose monohydraté 83,00 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Valérate d'estradiol 1,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 5,00 mg Pour un comprimé. Excipients à effet notoire : lactose monohydraté 80,50 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Valérate d'estradiol 2,00 mg Acétate de médroxyprogestérone 5,00 mg Pour un comprimé. Excipients à effet notoire : lactose monohydraté 79,50 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
4.1	<p>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. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.</p>	<p>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.</p>
4.3	<ul style="list-style-type: none"> • •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 idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • •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 ; • •Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ; • •Porphyrie. 	<ul style="list-style-type: none"> • •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 ; • •Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; • •Porphyrie.
4.4	<p>▪ 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</p>	<p>▪ 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</p>

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.

▪ **Examen clinique et surveillance**

▪ Avant de débiter 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 paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris 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 :

- • ~~antécédent~~ ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- • facteurs de risques 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 ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-

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 débiter 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 ;
- • présence de 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.**

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 ;

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

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle ~~diminue fortement ce risque.~~

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

~~Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) » ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estroprogestatives ou la tibolone (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).~~

~~Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).~~

~~Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équinés (CEE) ou à l'estradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.~~

~~Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équinés et~~

- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

~~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 associé 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 suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée du THS.~~

Traitement par une association estroprogestative

~~Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (voir rubrique 4.8).~~

Traitement par des 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 surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (voir rubrique 4.8).~~

~~L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).~~

acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

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.

Accidents thrombo-emboliques veineux

• Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices.

Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.

• Les facteurs de risques reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²) lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

• Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

• Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.

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 risques 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 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 bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention.

Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt d'u THS.

En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équin et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équin et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 36 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équin et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt d'u 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.

	<ul style="list-style-type: none"> • Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de DIVINA, comprimé. • Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. <p>De rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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). <p>• Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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-violets. • 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. <ul style="list-style-type: none"> • Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
4.5	<p>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.</p> <p>Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) pourraient induire le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.</p> <p>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.</p>
4.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse ▪ DUOVA n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse ▪ DUOVA n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une

	<p>grossesse au cours du traitement par DUOVA impose l'arrêt immédiat du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les données sur un nombre limité de grossesses exposées à l'acétate de médroxyprogestérone ont montré des effets indésirables sur la différenciation sexuelle du 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 foetotoxique 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. 	<p>grossesse au cours du traitement par DUOVA impose l'arrêt immédiat du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 foetotoxique 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. 																																																					
4.8	<p>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 des essais cliniques avec DUOVA sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="241 571 1061 1420"> <thead> <tr> <th>• Système</th> <th>• Effets indésirables fréquents • (>1/100, <1/10)</th> <th>• Effets indésirables peu fréquents • (>1/1000, <1/100)</th> <th>• Effets indésirables rares • (>1/10000, <1/1000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gastro-intestinal</td> <td>Nausées, douleurs abdominales</td> <td>Dyspepsie, vomissements, flatulences, troubles biliaires/lithiase biliaire</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peau</td> <td></td> <td></td> <td>Alopécie, hirsutisme, rash, prurit</td> </tr> <tr> <td>SNC</td> <td>Céphalées</td> <td>Etourdissements, migraines</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Génito-urinaire</td> <td>Saignement vaginal, augmentation de volume de fibromes utérins</td> <td>Candidose vaginale</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardio-vasculaire</td> <td></td> <td>Elévation de la pression artérielle</td> <td>Accidents thrombo-emboliques veineux</td> </tr> <tr> <td>Divers</td> <td>Prise/perte de poids, œdèmes, tension mammaire, hypertrophie mammaire, modifications</td> <td>Crampes des membres inférieurs</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	• Système	• Effets indésirables fréquents • (>1/100, <1/10)	• Effets indésirables peu fréquents • (>1/1000, <1/100)	• Effets indésirables rares • (>1/10000, <1/1000)	Gastro-intestinal	Nausées, douleurs abdominales	Dyspepsie, vomissements, flatulences, troubles biliaires/lithiase biliaire		Peau			Alopécie, hirsutisme, rash, prurit	SNC	Céphalées	Etourdissements, migraines		Génito-urinaire	Saignement vaginal, augmentation de volume de fibromes utérins	Candidose vaginale		Cardio-vasculaire		Elévation de la pression artérielle	Accidents thrombo-emboliques veineux	Divers	Prise/perte de poids, œdèmes, tension mammaire, hypertrophie mammaire, modifications	Crampes des membres inférieurs		<p>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 des essais cliniques avec DUOVA d'un traitement hormono-substitutif sont présentés par systèmes organes dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="1198 571 2123 1420"> <thead> <tr> <th>• Classe de systèmes d'organes</th> <th>• Effets indésirables fréquents • ($\geq 1/100$, <1/10)</th> <th>• Effets indésirables peu fréquents • ($\geq 1/1000$, <1/100)</th> <th>• Effets indésirables rares • ($\geq 1/10000$, <1/1000)</th> <th>• Effets indésirables rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)</td> <td></td> <td>Néoplasmes bénins du sein et de l'endomètre</td> <td></td> <td>Fibrome utérin</td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td></td> <td>Réaction d'hypersensibilité</td> <td></td> <td>Exacerbation de l'angioedème héréditaire</td> </tr> <tr> <td>Affections du métabolisme et de la nutrition</td> <td>Œdèmes, prise/perte de poids</td> <td>Augmentation de la sensation de faim, hypercholestérolémie¹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Dépression, nervosité, léthargie</td> <td>Anxiété, insomnie, apathie, labilité émotionnelle, difficultés de concentration,</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	• Classe de systèmes d'organes	• Effets indésirables fréquents • ($\geq 1/100$, <1/10)	• Effets indésirables peu fréquents • ($\geq 1/1000$, <1/100)	• Effets indésirables rares • ($\geq 1/10000$, <1/1000)	• Effets indésirables rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée (ne peut 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		Exacerbation de l'angioedème héréditaire	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,		
• Système	• Effets indésirables fréquents • (>1/100, <1/10)	• Effets indésirables peu fréquents • (>1/1000, <1/100)	• Effets indésirables rares • (>1/10000, <1/1000)																																																				
Gastro-intestinal	Nausées, douleurs abdominales	Dyspepsie, vomissements, flatulences, troubles biliaires/lithiase biliaire																																																					
Peau			Alopécie, hirsutisme, rash, prurit																																																				
SNC	Céphalées	Etourdissements, migraines																																																					
Génito-urinaire	Saignement vaginal, augmentation de volume de fibromes utérins	Candidose vaginale																																																					
Cardio-vasculaire		Elévation de la pression artérielle	Accidents thrombo-emboliques veineux																																																				
Divers	Prise/perte de poids, œdèmes, tension mammaire, hypertrophie mammaire, modifications	Crampes des membres inférieurs																																																					
• Classe de systèmes d'organes	• Effets indésirables fréquents • ($\geq 1/100$, <1/10)	• Effets indésirables peu fréquents • ($\geq 1/1000$, <1/100)	• Effets indésirables rares • ($\geq 1/10000$, <1/1000)	• Effets indésirables rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée (ne peut 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		Exacerbation de l'angioedème héréditaire																																																			
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,																																																					

		de l'humeur (anxiété, dépression), modifications de la libido.							
						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 schémiques
					Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Bouffées de chaleur	Dyspnée ¹ , rhinite ¹		
					Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, crampes d'estomac, flatulence, douleurs abdominales	Constipation, Dyspepsie ¹ , diarrhées ¹ , troubles au niveau du rectum ¹ , vomissements, flatulences, troubles biliaires/lithiase biliaire		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	Alopécie, hirsutisme, rash, prurit	Eczéma
					SNC	Céphalées	Etourdissements, migraines		

		Affections des organes de reproduction et des seins Géno-urinaire	Saignement vaginal utérin; augmentation de volume de fibromes utérins; tension mammaire; hypertrophie mammaire	Candidose vaginale		Hyperplasie endométriale
		Cardio-vasculaire		Elévation de la pression artérielle	Accidents thrombo-emboliques veineux	
		Divers Affections des tissus musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Prise/perde de poids; œdèmes; tension mammaire; hypertrophie mammaire; modifications de l'humeur (anxiété, dépression); modifications de la libido.	Troubles au niveau des articulations; crampes musculaires des membres inférieurs		
		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	

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les œstrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un œstrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21 – 1,40).

Pour les associations œstro-progestatives, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les œstrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations œstrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC à 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'œstrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21-1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
 - sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
- Pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls :
- entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.

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 unique 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 œstroprogestatif :

- 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 rapportée chez les femmes ayant pris une association œstroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est nettement plus faible comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Etude Million Women Study – Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

• Age (ans)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans *	• Risque relatif #	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Association œstroprogestative			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

Risque relatif global : Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

*Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
 Pour les utilisatrices d'associations œstrogène/progestatif :
 entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
 entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.
 L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :
 o Pour 1 000 femmes du groupe placebo :
 Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
 o Pour 1 000 femmes utilisant une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :
 entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par œstrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'œstrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- tumeurs œstrogéno-dépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 et 4.4 ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

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

• Age (ans)	• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	• Risque relatif (IC 95 %)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (œstrogènes conjugués équinés)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 -0)*
Association estroprogestative (CEE + MPA)#			
50-79	14	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'œstrogènes 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'œstrogènes seuls et de la dose d'œstrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par œstrogènes 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 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 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

		<p>embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel évènement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :</p> <p>Etudes WHI – Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>• Age (ans)</th> <th>• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</th> <th>• Risque relatif (IC 95 %)</th> <th>• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Estrogènes seuls par voie orale*</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>7</td> <td>1.2 (0.6 – 2.4)</td> <td>1 (-3 -10)*</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Association estroprogestative orale</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>4</td> <td>2.3 (1.2 – 4.3)</td> <td>5 (1-13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Etude chez des femmes hystérectomisées</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>• Age (ans)</th> <th>• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</th> <th>• Risque relatif (IC 95 %)</th> <th>• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50-59</td> <td>8</td> <td>1.3 (1.1 – 1.6)</td> <td>3 (1-5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.</p> <p>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.ansm.sante.fr</p>	• Age (ans)	• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	• Risque relatif (IC 95 %)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 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)	• Age (ans)	• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	• Risque relatif (IC 95 %)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans	50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1-5)
• Age (ans)	• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	• Risque relatif (IC 95 %)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 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)																											
• Age (ans)	• Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	• Risque relatif (IC 95 %)	• Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans																											
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1-5)																											
5.1	<p>Classe pharmaco-thérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC G03FA12 (système génito-urinaire et hormones sexuelles) Valérate d'estradiol : Le principe actif, 17β-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.</p>	<p>Classe pharmaco-thérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe, Code ATC G03FA12 Le principe actif, 17β-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.</p>																												

<p>Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.</p> <p><u>Acétate de médroxyprogestérone :</u> 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.</p> <p>Les estrogènes 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 estrogènes.</p> <p><u>Information sur les études cliniques :</u> <u>Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et saignements</u> Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.</p> <p>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. 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.</p> <p><u>Prévention de l'ostéoporose</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>Après 4 ans de traitement par les associations DUOVA contenant la dose de 1 mg,</p>	<p>Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Information sur les études cliniques :</u> <u>Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et saignements</u> Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Prévention de l'ostéoporose</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>Après 4 ans de traitement par les associations 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 %.</p> <p>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 %.</p> <p>Après 4 ans de traitement par les associations de DUOVA contenant la dose de 2 mg,</p>
--	--

	<p>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 a augmenté durant le traitement était de 86,6 %.</p> <p>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 %.</p> <p>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 %.</p>	<p>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 %.</p>
5.3	<p>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 reproduction.</p> <p>L'estradiol a notamment montré des effets embryotoxiques et induit une féminisation des fœtus mâles</p> <p>La médroxyprogestérone a montré des effets embryotoxiques et a induit des effets anti-androgéniques sur les fœtus mâles et une masculinisation des fœtus femelles.</p> <p>La pertinence de ces données au cours d'une exposition humaine est inconnue (voir rubrique 4.6).</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>L'estradiol a notamment montré des effets embryotoxiques et induit une féminisation des fœtus mâles</p> <p>La médroxyprogestérone a montré des effets embryotoxiques et a induit des effets anti-androgéniques sur les fœtus mâles et une masculinisation des fœtus femelles.</p> <p>La pertinence de ces données au cours d'une exposition humaine est inconnue (voir rubrique 4.6).</p> <p>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.</p>
10.	Février 2011.	Février 2011 Décembre 2016.