ANSM - Mis à jour le : 18/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

?-estradiol hémihydraté..... 2,06 mg

Quantité correspondant à ?-estradiol..... 2,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 118,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, biconvexe, de couleur rouge brique, gravé "379" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Posologie

La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée.

Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter.

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

4.4).

OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- Cyclique, (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 3 à 8 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

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 OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- si OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins 12 à 14 jours par cycle de 28 jours. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle ;

- si OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois.

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de « spottings » et saignements.

OROMONE 2 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Population pédiatrique

L'utilisation d'OROMONE 2 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ;

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent 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) ;

- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou 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 ;

- Porphyrie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

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

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous).

Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque 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 ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent 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 et cancer de l’endomètre

Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. 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 (voir rubrique 4.8). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l’arrêt du traitement.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estro-progestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.

La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol par voie orale, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

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

Cancer du sein

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

Traitement estroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par des estrogènes seuls

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

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

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D’autres études, y compris l’essai WHI (Women’s Health Initiative), suggèrent qu’un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Accidents thrombo-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 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 contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

- Les facteurs de risque reconnus d’accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d’estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et 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 habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

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

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du 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 protection contre l’infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estrogène-progestatif ou estrogènes seuls.

Pour les associations estroprogestatives :

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estrogène + progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation d'estrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.

Pour les estrogènes seuls :

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

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

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

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire ou acquis.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurés 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'y a pas d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Augmentation des taux d'ALAT

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient

significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des estrogènes peut être diminuée :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, 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 du cytochrome P450 3A4, A5, A7, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* pourraient modifier le métabolisme des estrogènes par la voie du cytochrome P450 3A4.

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

Les estrogènes peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments :

Les estrogènes par eux même peuvent inhiber les enzymes CYP450 métabolisant les médicaments via une inhibition compétitive. Ceci doit être particulièrement pris en considération pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite, tels que :

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

Cliniquement, cela peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des substances affectées pouvant aller jusqu'à des taux toxiques. Par conséquent, une surveillance accrue des taux plasmatiques de ces médicaments pendant une période prolongée pourrait être nécessaire et une diminution de la posologie du tacrolimus, du fentanyl, de la ciclosporine A et de la théophylline peut être nécessaire.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Interactions pharmacodynamiques

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

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé, impose l'arrêt immédiat du traitement.

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

Allaitement

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables graves associés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont également mentionnés dans la rubrique 4.4.

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables qui ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, selon le système classe organe MedDRA :

Système classe organe MedDRA	Fréquent ? 1/100 à 1/10	Peu fréquent ? 1/1000 à 1/100	Rare ? 1/10000 à 1/1000	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations		Candidose vaginale		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Cancer du sein[a], tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre[b], cancer des ovaires[c], augmentation de la taille d'un leiomyome
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse	Migraine	Probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4), chorée, aggravation d'une épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation du poids, diminution du poids			
Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact	
Affections cardiaques		Palpitations		

Système classe organe MedDRA	Fréquent ? 1/100 à 1/10	Peu fréquent ? 1/1000 à 1/100	Rare ? 1/10000 à 1/1000	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires				Accident vasculaire cérébral[f], maladie thrombo-embolique artérielle, par exemple angor[e] et infarctus du myocarde[e]. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 et 4.4). Maladie thrombo-embolique veineuse[d] (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire). Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 et 4.4.
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie, saignements utérins/vaginaux incluant des spottings	Tension/douleur mammaire	Hypertrophie mammaire, dysménorrhée, perte vaginale, syndrome prémenstruel	Maladie fibrokystique du sein
Affections du rein et des voies urinaires				Incontinence urinaire, symptômes de type cystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Erythème noueux, urticaire	Hirsutisme, acné	Angioedème, érythème polymorphe, purpura vasculaire, chloasma, réactions allergiques cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaire	

Système classe organe MedDRA	Fréquent ? 1/100 à 1/10	Peu fréquent ? 1/1000 à 1/100	Rare ? 1/10000 à 1/1000	Fréquence indéterminée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Oedème	Fatigue	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Anxiété, diminution de la libido, augmentation de la libido	Dépression
Affections gastro-intestinales	Nausée, douleur abdominale	Dyspepsie	Flatulence, vomissement	Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante), reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires		Trouble de la vésicule biliaire		Altération de la fonction hépatique, parfois avec ictère

*Effets indésirables issus de notifications spontanées après commercialisation et qui n'ont pas été observés lors des études cliniques.

a. Risque de cancer du sein

- Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans
		THS par estrogènes seuls	

50	13,3	1,2	2,7
		Association estroprogestative	
50	13,3	1,6	8,0

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (EU), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans
		THS par estrogènes seuls	
50	26,6	1,3	7,1
		Association estroprogestative	
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
		Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[a]
		Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA*	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

[a] Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

b. Risque de cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

D’après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l’endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d’utilisation et de la dose d’estrogène utilisée.

L’association d’un progestatif à l’estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l’augmentation de ce risque. Dans l’étude Million Women Study, l’utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n’a pas augmenté le risque de cancer de l’endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)).

c. Risque de cancer ovarien

L’utilisation d’un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d’estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté 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 de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

d. Risque de maladie thrombo-embolique veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 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 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

Etudes WHI – Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d’utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale[b]			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Pour les associations estroprogestatives par voie orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

[b] Etude chez les femmes non hystérectomisées

e. Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

f. Risque d’accident vasculaire cérébral

L’utilisation d’estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d’accident vasculaire cérébral ischémique qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d’accident hémorragique n’est pas modifié pendant l’utilisation de THS.

Le risque relatif ne change pas avec l’âge ou l’ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d’accident vasculaire cérébral[c] après 5 ans d’utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

[c] aucune différentiation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Des nausées, des vomissements, une somnolence, des sensations vertigineuses et des saignements intercurrents peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES, code ATC : G03CA03.

Mécanisme d'action

Le principe actif, 17 ?-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 climatériques de la ménopause.

Efficacité et sécurité clinique

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements :

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

Il a été montré que les bouffées de chaleur étaient significativement réduites après 4 semaines de traitement par 1 mg et 2 mg de 17 ?-estradiol.

- Prévention de l'ostéoporose

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse.

L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif- principalement chez des femmes en bonne santé- diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo sur une durée de 2 ans conduite sur des femmes ménopausées, un effet favorable sur la densité minérale osseuse apparait avec les différentes doses de 17 ?-estradiol micronisé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'estradiol, estra-1,3,5 (10)-triene-3, 17?-diol, est identique à l'estradiol ovarien humain. Après administration orale, l'estradiol micronisé est rapidement absorbé avec un Tmax de 4 à 6 heures. L'estradiol est en grande partie métabolisé après administration orale entraînant une biodisponibilité absolue d'environ 6% ou moins. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone, qui sont les estrogènes circulants les plus abondants chez la femme ménopausée. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Les données pharmacocinétiques de ces trois substances (i.e. estradiol, estrone et sulfate d'estrone) après administration orale d'estradiol micronisé ont été obtenues au cours d'études chez les femmes ménopausée en bonne santé.

Absorption

L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules. L'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

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

Paramètres	**E2**	**E1**	**Paramètres**	**E1S***
C_{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C_{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C_{moy}(pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C_{moy} (ng/ml)	13,1 (9,4)
ASC_{0-24} (pg.h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	ASC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

*E1S : les données sont obtenues à partir de la forme orale dosée à 2 mg d'estradiol + 20 mg de dydrogestérone (aucun effet cliniquement pertinent de la dydrogestérone sur la pharmacocinétique de l'estradiol n'a été rapporté).

Distribution

Les estrogènes sont retrouvés sous forme libre ou liés. Environ 98-99% des doses d'estradiol se lient aux protéines plasmatiques, dont environ 30-52% à l'albumine et environ 46-69% à la SHBG (sex-hormone binding globulin).

Biotransformation

Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.

Élimination

Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont les glucuronides de l'estrone et de l'estradiol. La demi-vie d'élimination de l'estradiol et de ses principaux métabolites est comprise entre 10 et 16 heures. Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition moyenne de l'estradiol (i.e. ASC_{0-24} et C_{moy}) à l'état d'équilibre après une dose journalière par voie orale de 2 mg d'estradiol micronisé est environ 2 fois plus importante que celle après une dose journalière d'1 mg d'estradiol micronisé. En tenant compte de la demi-vie d'élimination de l'estradiol micronisé, on peut estimer que les concentrations d'estradiol à l'état d'équilibre sont atteintes en approximativement une semaine après une administration journalière par voie orale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE
PARK LANE, SPENCER DOCK
DUBLIN, D01YE64
IRLANDE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 342 436 7 7 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.