RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Estrofem 2 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté).

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 36,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

Comprimés pelliculés bleus, ronds, biconvexes, portant la mention NOVO 280 gravée. Diamètre : 6 mm.

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 chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fractures et qui ne tolèrent pas d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose ou pour qui ces médicaments sont contre-indiqués.

Estrofem est plus particulièrement indiqué chez les femmes qui ont été hystérectomisées et pour lesquelles un traitement estroprogestatif combiné n'est dès lors pas requis.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Estrofem est une préparation hormonale de substitution contenant uniquement un estrogène. Estrofem est administré par voie orale, à raison d'un comprimé par jour sans interruption.

Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

Si la tolérance n'est pas satisfaisante, un passage à un dosage moins élevé d'Estrofem pourrait être indiqué. Une dose quotidienne de 1-2 mg d'estradiol permet habituellement la prévention de la perte minérale osseuse ; des doses supérieures ne sont dès lors généralement pas utilisées pour la prévention à long terme de l'ostéoporose.

Chez les femmes n'ayant pas d'utérus, le traitement avec Estrofem peut débuter n'importe quel jour. Chez les femmes non hystérectomisées en aménorrhée et précédemment traitées par un THS séquentiel, le traitement avec Estrofem peut être initié le 5e jour des règles et uniquement en association avec un progestatif pendant au moins 12-14 jours ; chez les femmes précédemment traitées par un THS combiné, le traitement avec Estrofem en association avec un progestatif peut débuter n'importe quel jour. Le type de progestatif ainsi que son dosage doivent permettre une inhibition suffisante de la prolifération endométriale induite par les estrogènes (voir aussi la rubrique 4.4).

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. Chez les femmes ayant un utérus, l'oubli d'une dose peut augmenter la probabilité qu'un saignement intercurrent et du spotting surviennent.

A moins qu'une endométriose n'ait été diagnostiquée précédemment, l'adjonction d'un progestatif n'est pas recommandée chez les femmes hystérectomisées.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

– Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein
– Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées ou antécédents de ces tumeurs (par ex. cancer de l'endomètre)
– Saignement génital non diagnostiqué
– Hyperplasie de l'endomètre non traitée
– Thromboembolie veineuse ancienne ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
– Etat thrombophilique connu (par ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine (voir rubrique 4.4))
– Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (par ex. angor, infarctus du myocarde)
– Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux
– Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
– Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que lorsque les symptômes altèrent la qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et le THS ne sera maintenu que si le bénéfice est supérieur au risque.

Etant donné que l'expérience dans le traitement des femmes présentant une ménopause précoce (due à une défaillance ovarienne ou à une chirurgie) est limitée, les données relatives aux risques associés aux THS dans le traitement de la ménopause précoce sont également limitées. Cependant, compte-tenu du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice/risque pourrait être plus favorable chez ces dernières que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/suivi

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Un examen physique (y compris pelvien et mammaire) doit être réalisé en tenant compte de l'anamnèse et des contre-indications et précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est recommandé de procéder à des examens médicaux périodiques dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente. Les femmes seront informées des modifications mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir 'Cancer du sein' ci-dessous). Des examens, y compris les procédures d'imagerie appropriées, par ex. une mammographie, doivent être réalisés selon les pratiques de dépistage actuelles et adaptés aux nécessités cliniques individuelles.

Situations nécessitant une surveillance

Si l'un des états suivants est présent, est survenu précédemment et/ou s'est aggravé lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée.
Il convient de tenir compte du fait que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par Estrofem, en particulier :

- léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
- facteurs de risque de maladies thromboemboliques (voir ci-dessous)
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes par ex. antécédents familiaux de cancer du sein au 1e degré
- hypertension
- affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
- cholélithiase
- migraines ou céphalées (sévères)
- lupus érythémateux disséminé
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- épilepsie
- asthme
- otosclérose.

Motifs d'interruption immédiate du traitement

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

- ictère ou altération de la fonction hépatique
- augmentation significative de la pression artérielle
- première apparition de céphalées de type migraineux
- grossesse.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est augmenté quand des estrogènes sont administrés seuls pendant de longues périodes. En fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre rapportée parmi les utilisatrices d'estrogènes seuls oscille entre 2 et 12 fois par rapport aux non-utilisatrices (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle évite l'accroissement du risque associé à l'utilisation d'un THS contenant des estrogènes seuls.

Des saignements intercurrents et du spotting peuvent survenir durant les premiers mois de traitement chez les femmes dont l'utérus est intact. Si les saignements intercurrents ou le spotting apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure toute pathologie maligne.

Une monothérapie estrogénique peut induire une prémalignité ou une transformation maligne des foyers résiduels d'endométriose. L'adjonction d'un progestatif au traitement de substitution estrogénique doit dès lors être envisagée chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriose, lorsque la présence de foyers résiduels d'endométriose est connue.

Cancer du sein

Chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif combiné ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, l'ensemble des données montre une augmentation du risque de cancer du sein, qui dépend de la durée d'utilisation du THS.

L'étude *Women's Health Initiative* (WHI) n'a pas montré de risque accru de cancer du sein chez les femmes qui ont été hystérectomisées et traitées avec un THS contenant des estrogènes seuls. Les études observationnelles ont principalement mis en évidence une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, celui-ci étant plus faible que le risque observé chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (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, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité des images mammographiques, ce qui peut affecter négativement la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les 5 ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, dont l'étude WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Les THS sont associés à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel épisode est plus probable lors de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque accru de TEV et la prise d'un THS pourrait accroître ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont entre autres l'utilisation d'estrogènes, un âge avancé, une opération chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m^2), la grossesse/période post-partum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'une TEV.

Comme pour tout patient en période post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV post-opératoire. Si une immobilisation prolongée doit faire suite à une intervention chirurgicale élective, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente sera à nouveau complètement mobile.

Chez les femmes sans antécédents personnels de TEV mais ayant des antécédents familiaux au premier degré de thrombose à un âge précoce, un dépistage peut être proposé après en avoir attentivement présenté les limitations (seuls certains désordres thrombophiliques sont mis en évidence lors d'un dépistage).

Si un désordre thrombophilique associé à des antécédents familiaux de thrombose est identifié ou si le trouble est 'sévère' (par ex. un déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association de plusieurs déficits), les THS sont contre-indiqués.

La balance bénéfice/risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes prenant déjà un traitement anticoagulant de façon régulière doit être attentivement évaluée.

Si une TEV se produit après l'instauration du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (par ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie des artères coronaires

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, ayant ou non une maladie coronarienne, et qui ont reçu un THS estroprogestatif combiné ou un THS contenant des estrogènes seuls.

Les données des études randomisées contrôlées n'ont révélé aucune augmentation du risque de maladies des artères coronaires chez les femmes hystérectomisées prenant un traitement à base d'estrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements estroprogestatifs combinés et les estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections

Les estrogènes peuvent induire une rétention hydrosaline et, par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être étroitement surveillées.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement substitutif avec des estrogènes ou lors d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous estrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques responsables de pancréatites.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes des angio-œdèmes héréditaires et acquis.

Les estrogènes augmentent les taux de la *'thyroxine binding globulin'* (TBG) conduisant à une augmentation des taux circulants totaux d'hormones thyroïdiennes mesurés selon la technique de PBI (*protein bound iodine*), de T4 (colonne ou radio-immunoessai) ou de T3 (radio-immunoessai). La fixation de T3 sur les résines est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la protéine transporteuse du cortisol (*cortisol binding globulin, CBG*) et la protéine transporteuse des hormones sexuelles (*sex hormone binding globulin, SHBG*) peuvent être augmentés entraînant une augmentation des taux circulants respectifs de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations en hormone libre ou biologiquement active sont inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe quelques indications d'une augmentation du risque de démence probable chez

les femmes commençant à utiliser un THS combiné continu ou un THS contenant uniquement des estrogènes après 65 ans.

Augmentation de l'ALAT

Au cours des essais cliniques menés auprès de patientes traitées pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, des augmentations de l'ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, comme les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Par ailleurs, chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir, des augmentations de l'ALAT ont également été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC. Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, ont eu un taux d'élévation de l'ALAT similaire à celles ne recevant aucun estrogène. Toutefois, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec le schéma thérapeutique ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et également avec le schéma glécaprévir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

Excipients

Les comprimés d'Estrofem contiennent du lactose monohydraté. Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Estrofem contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation simultanée d'inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par ex. le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine) et les anti-infectieux (par ex. la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).
Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs puissants, se comportent comme des inducteurs quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des estrogènes.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

Effet des THS contenant des estrogènes sur d'autres médicaments

On a constaté qu'en cas d'administration concomitante, les contraceptifs hormonaux contenant des estrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Ceci peut réduire le contrôle des crises convulsives. 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 entraîner une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant simultanément les deux médicaments.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques avec l'association thérapeutique anti-VHC ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations de l'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. Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, ont eu un taux d'élévation de l'ALAT similaire à celles ne recevant aucun estrogène ; toutefois, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec le schéma thérapeutique ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et également avec le schéma glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

A ce jour, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré d'effet tératogène ni foetotoxique lié à une exposition accidentelle du fœtus à des estrogènes.

Allaitement

Estrofem n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Estrofem n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Expérience clinique

Moins de 10 % des patientes incluses dans des études cliniques ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des tensions/douleurs mammaires, des douleurs abdominales, de l'œdème et des céphalées.

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous peuvent avoir lieu lors d'un traitement par Estrofem.

Classes de systèmes/organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 ; < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 ; < 1/1 000
Affections psychiatriques		Dépression		
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections oculaires			Vision anormale	
Affections vasculaires			Embolie veineuse	
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale ou nausées	Dyspepsie, vomissement, flatulence ou ballonnement	
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash ou urticaire	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Crampes dans les jambes		
Affections des organes de reproduction et du sein		Tensions mammaires, augmentation de volume des seins ou douleurs mammaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème		
Investigations		Prise de poids		

Expérience après commercialisation

En plus des effets repris ci-dessus, les effets indésirables mentionnés ci-après ont été rapportés spontanément et pourraient être liés au traitement par Estrofem, selon un jugement d'ensemble. La fréquence de ces effets indésirables rapportés spontanément est très rare (<1/10 000, fréquence

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). L'expérience après commercialisation est sujette à la sous-déclaration des effets indésirables particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables courants et bien connus des médicaments. Les fréquences présentées doivent être interprétées dans ce contexte :

- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par ex. réaction/choc anaphylactique)
- Affections du système nerveux : aggravation d'une migraine, accident vasculaire cérébral, vertiges, dépression
- Affections gastro-intestinales : diarrhée
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie
- Affections des organes de reproduction et du sein : saignements vaginaux irréguliers*
- Investigations : augmentation de la pression artérielle.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'autres traitements estrogènes :

- infarctus du myocarde, maladie cardiaque congestive
- thromboembolie veineuse c.-à-d. thrombose veineuse profonde au niveau des jambes ou au niveau pelvien et embolie pulmonaire
- maladie de la vésicule biliaire
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire, prurit
- candidose vaginale
- tumeurs bénignes et malignes estrogénodépendantes, par ex. cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4), hyperplasie endométriale ou augmentation de la taille des fibromes utérins*
- insomnie
- épilepsie
- troubles de la libido non spécifiés
- aggravation de l'asthme
- démence probable (voir rubrique 4.4).

* chez les femmes non hystérectomisées

Risque de cancer du sein

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 grand essai randomisé contrôlé versus placebo (l'étude WHI) et de la plus grande méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	**Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)***	**Risque relatif**	**Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans**
THS à base d'estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Associations estroprogestatives			
50	13,3	1,6	8,0

* issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)
Remarque : L'incidence de base du cancer du sein variant entre les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera également proportionnellement.

Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS à base d'estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Associations estroprogestatives			
50	26,6	1,8	20,8

* issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)
Remarque : L'incidence de base du cancer du sein variant entre les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera également proportionnellement.

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

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins (ECE) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Associations estroprogestatives ECE + acétate de médroxyprogestérone**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Etude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
** Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées ayant un utérus
Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS est d'environ 5 sur 1 000.

Chez les femmes ayant un utérus, l'utilisation d'un THS contenant uniquement des estrogènes n'est pas recommandée en raison du risque accru de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée de l'utilisation des estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement contenant uniquement des estrogènes pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter cette augmentation du risque. Dans la *Million Women Study*, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant 5 ans entraîne l'apparition d'1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Les THS sont associés à un risque relatif de 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel épisode est plus probable au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après.

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

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Associations estroprogestatives par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Etude chez les femmes sans utérus

Risque de maladie des artères coronaires

Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS estroprogestatif combiné après 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un traitement à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à un risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique multiplié jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral 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 le risque de base est fortement dépendant de l'âge. Le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le surdosage peut se manifester par des nausées et des vomissements. Le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et semisynthétiques, non associés, code ATC : G03CA03

Le principe actif, le 17ß-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il se substitue à la perte de production estrogène chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.
Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse après la ménopause ou une ovariectomie.
La carence en estrogènes à la ménopause est associée à une augmentation du turn-over osseux et à une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. L'effet protecteur est efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. A l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non traitées.

Les données de l'étude WHI et des études de méta-analyse montrent que l'utilisation actuelle du THS, seul ou en association avec un progestatif – administré à des femmes globalement en bonne santé – réduit le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et des autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut aussi prévenir le risque de fracture chez les femmes ayant une faible densité osseuse et/ou une ostéoporose établie, cependant les données à ce sujet sont limitées.

Les effets d'Estrofem sur la densité minérale osseuse ont été examinés lors d'une étude clinique randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, conduite durant deux ans chez des femmes en début de ménopause (n = 166, dont 42 sous Estrofem 2 mg). Comparé aux femmes sous placebo, la prise d'Estrofem 2 mg a prévenu de manière significative la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale et des hanches. Par rapport au placebo, le pourcentage moyen de modification de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale était de 5,3 % sous Estrofem 2 mg et de 3,9 % au niveau du col fémoral. Les modifications correspondantes au niveau du col du trochanter étaient de 3,2 % après 2 ans de traitement.

Pendant le traitement, la densité minérale osseuse était maintenue ou accrue dans la zone lombaire chez 68 % des femmes sous Estrofem 2 mg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le 17ß-estradiol micronisé de Novo Nordisk contenu dans Estrofem est rapidement et efficacement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Une concentration plasmatique maximale d'environ 44 pg/ml (valeurs comprises entre 30 et 53 pg/ml) est atteinte en 4-6 heures après administration de 2 mg. La demi-vie du 17ß-estradiol est d'environ 14-16 heures. Plus de 90 % du 17ß-estradiol est lié aux protéines plasmatiques.

Le 17ß-estradiol est oxydé en estrone qui à son tour est converti en sulfate d'estrone. Ces deux transformations se font principalement dans le foie. Les estrogènes sont excrétés dans la bile et ensuite réabsorbés au niveau de l'intestin. La dégradation a lieu au cours du cycle entéro-hépatique. Le 17ß-estradiol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (90-95 %) sous forme de dérivés glucurono- et sulfoconjugués biologiquement inactifs ou, dans les selles (5 à 10 %), principalement sous forme non conjuguée.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison des différences marquées entre les espèces animales et entre les animaux et l'homme, les résultats précliniques n'ont qu'une valeur prédictive limitée quant à l'utilisation des estrogènes chez l'homme.

Lors des expérimentations animales, l'estradiol ou le valérate d'estradiol ont déjà montré un effet embryolétal à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées.

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors de ceux discutés dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le noyau du comprimé contient :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Talc
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400 et carmin d'indigo (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1x28 comprimés ou 3x28 comprimés dans des étuis-calendrier.

L'étui-calendrier de 28 comprimés comporte 3 parties :
- la base en polypropylène coloré non transparent
- le couvercle circulaire en polystyrène transparent
- le cadran central en polystyrène coloré non transparent.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE156545
LU : 2003127920 - Numéro national : 0176438

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

Date de première autorisation : 15/10/1991
Date de dernier renouvellement : 8/12/2003.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2025