RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trisequens, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Comprimé bleu : 2 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté).

Comprimé blanc : 2 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et 1 mg d'acétate de noréthistérone.

Comprimé rouge : 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté).

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé bleu contient 36,8 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé blanc contient 36,3 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé rouge contient 37,3 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

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

Comprimés pelliculés blancs, biconvexes portant la mention NOVO 281 gravée. Diamètre : 6 mm.

Comprimés pelliculés rouges, biconvexes portant la mention NOVO 282 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 dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois.

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 (voir la rubrique 4.4).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Trisequens est un THS continu séquentiel. L'estrogène est administré en continu. Le progestatif est administré de façon séquentielle pendant 10 jours de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est d'un comprimé par jour sans interruption, pris par voie orale, de préférence chaque fois au même moment de la journée en commençant par l'estrogénothérapie (comprimés pelliculés bleus) pendant 12 jours, suivie par le traitement estroprogestatif pendant 10 jours (comprimés pelliculés blancs) et 6 jours d'estrogénothérapie (comprimés pelliculés rouges). Des hémorragies de privation régulières surviennent généralement pendant la prise des comprimés rouges.

Après la prise du dernier comprimé rouge, le traitement sera poursuivi le lendemain avec le premier comprimé bleu d'un nouvel étui-calendrier.

Chez les femmes ne prenant pas de THS ou chez les femmes précédemment traitées par un produit de THS combiné continu, le traitement par Trisequens peut démarrer n'importe quel jour. Chez les femmes précédemment traitées par un autre THS séquentiel, le traitement doit débuter le jour qui suit la fin du traitement précédent.

Pour l'initiation 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 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. L'oubli d'un comprimé peut augmenter la probabilité que des saignements intercurrents et du spotting surviennent.

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)
- Maladie thromboembolique artérielle active ou ancienne (par ex. angor, infarctus du myocarde)
- Etats thrombophiliques connus (par ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine (voir rubrique 4.4))
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux
- Hypersensibilité aux substances actives 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 évaluation 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.

Les données relatives aux risques associés aux THS dans le traitement de la ménopause précoce sont 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 la section '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 Trisequens, en particulier :
– léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
– facteurs de risque de maladies thromboemboliques (voir ci-après)
– 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 au moins 10 ans.
L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 10 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'instauration d'un traitement estroprogestatif combiné continu chez les femmes non hystérectomisées empêchent l'accroissement du risque associé à l'utilisation d'un THS contenant uniquement des estrogènes.

Des saignements intercurrents et du spotting peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. Si les saignements intercurrents ou le spotting persistent après les premiers mois de traitement, 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.

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 disponibles montre une augmentation du risque de cancer du sein qui dépend de la durée d'utilisation du THS.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo, l'étude *Women's Health Initiative* (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de de survenue d'un cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, qui devient apparente après environ 3 (1-4) ans de traitement (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/m²), 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.

Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent bénéficier d'une attention particulière quant au rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un THS.

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, qui ont reçu un THS estroprogestatif combiné ou un THS contenant des estrogènes seuls. Le risque relatif de maladie des artères coronaires pendant l'utilisation d'un THS estroprogestatif combiné est légèrement accru. Le risque absolu de base de maladie des artères coronaires étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne suite à l'utilisation d'un traitement estroprogestatif est très faible chez les femmes en bonne santé qui sont proches de l'âge de la ménopause mais ce risque augmentera avec l'âge.

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.

La fonction thyroïdienne des patientes nécessitant un traitement substitutif en hormones thyroïdiennes doit être régulièrement contrôlée lors de l'utilisation d'un THS afin de s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes restent dans un intervalle acceptable.

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), 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 et 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 de Trisequens 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.

Trisequens 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 et des progestatifs 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 télaprévir).
Le ritonavir, le télaprévir 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 et des progestatifs.
Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

Des taux réduits d'estradiol ont été observés lors de l'utilisation simultanée d'antibiotiques, comme les pénicillines et la tétracycline.

Effet des THS contenant des estrogènes sur d'autres médicaments

On a constaté qu'en cas d'administration concomitante les contraceptifs oraux contenant des estrogènes diminuaient 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).

Les médicaments inhibant l'activité des enzymes hépatiques microsomales qui métabolisent les médicaments, par ex. le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des substances actives de Trisequens.

L'administration concomitante de ciclosporine peut accroître les taux sanguins de la ciclosporine, de la créatinine et des transaminases suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

Certains tests de laboratoire, comme le test de tolérance au glucose ou de la fonction thyroïdienne, peuvent être influencés par l'estrogénothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Trisequens n'est pas indiqué pendant la grossesse.
Si une grossesse survient durant le traitement par Trisequens, ce dernier doit être arrêté immédiatement.
Cliniquement, les données sur un nombre limité de femmes exposées pendant la grossesse montrent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. A des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus féminins ont été observés.
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 estroprogestatifs combinés.

Allaitement

Trisequens n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

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

4.8 Effets indésirables

Expérience clinique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques avec Trisequens étaient des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, décrits chez environ 10 % à 20 % des patientes. Les saignements vaginaux apparaissaient généralement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires disparaissaient généralement après quelques mois de traitement. Tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques randomisés avec une plus grande fréquence chez les patientes sous Trisequens ou un THS similaire par rapport au placebo et qui, de manière générale, peuvent être liés au traitement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

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
Infections et infestations		Candidose génitale ou vaginite Voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Voir aussi « Affections de la peau et des tissus sous-cutanés »	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rétention hydro-saline Voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »		
Affections psychiatriques		Dépression ou aggravation de dépression	Nervosité	
Affections du système nerveux		Céphalées, migraine ou aggravation de migraine		
Affections vasculaires			Thrombophlébite superficielle	Embolie pulmonaire Thrombophlébite profonde
Affections gastro-intestinales		Nausées Douleur abdominale, distension ou inconfort abdominal	Flatulence ou ballonnement	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Alopécie, hirsutisme ou acné Prurit ou urticaire	
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os		Douleur dorsale Crampes dans les jambes		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs ou tensions mammaires Menstruations irrégulières ou ménorragie	Œdème ou augmentation du volume des seins Aggravation ou réapparition de fibromes utérins, fibromes utérins	Hyperplasie de l'endomètre Dysménorrhée Voir aussi douleur dorsale sous « Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os » et douleur abdominale sous « Affections gastro-intestinales »	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique	Inefficacité du médicament	
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 Trisequens 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 :

- Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par ex. réaction/choc anaphylactique)
- Affections psychiatriques : insomnie, anxiété, diminution ou augmentation de la libido
- Affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral
- Affections oculaires : troubles visuels
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde
- Affections vasculaires : aggravation de l'hypertension
- Affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissements
- Affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, cholélithiase, aggravation ou réapparition de cholélithiase
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, rash, œdème angioneurotique
- Affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie de l'endomètre, prurit vulvovaginal
- Investigations : perte pondérale, élévation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration de traitements estroprogestatifs :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4)
- Yeux secs
- Changements dans la composition du film lacrymal.

Risque de cancer du sein

Un risque multiplié par maximum 2 de diagnostiquer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif combiné 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 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 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période d'utilisation 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 visible pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.			

Risque de cancer de l'endomètre

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 sur 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.
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 d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant 5 ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

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 5 ans**	**Risque relatif et IC 95 %**	**Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période d'utilisation 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 estroprogestatif et d'un traitement à base d'estrogènes seuls 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 5 ans**	**Risque relatif et IC 95 %**	**Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période d'utilisation 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

Les symptômes d'un surdosage avec des estrogènes oraux sont une sensibilité mammaire, des nausées, des vomissements et/ou des métrorragies. Un surdosage en progestatifs peut donner lieu à une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme. Le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle. Code ATC : G03FB05

Estradiol : Le principe actif, le 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il se substitue à la perte de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse après la ménopause ou une ovariectomie.

Acétate de noréthistérone : Progestatif de synthèse qui possède des actions similaires à la progestérone, une hormone sexuelle féminine naturelle. Les estrogènes favorisant la prolifération de l'endomètre, des estrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif réduit le risque d'hyperplasie endométriale liée aux estrogènes chez les femmes non hystérectomisées.

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

Des saignements de privation réguliers d'une durée moyenne de 3-4 jours sont survenus chez 93 % des femmes traitées.

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé 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 méta-analyses d'études montrent que l'utilisation actuelle d'un THS, estrogène 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. Les THS peuvent 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.

Des études de mesure de la densité minérale osseuse ont montré que Trisequens est efficace dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Après 2 ans de traitement, l'augmentation de la densité minérale osseuse est de 5,14 % au niveau de la colonne vertébrale et de 3,21 % au niveau de la hanche.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale de 17β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption digestive du produit est rapide. Il subit un important métabolisme de premier passage dans le foie et les autres organes entériques et atteint un pic de concentration plasmatique d'environ 44 pg/ml (valeurs comprises entre 30 et 53 pg/ml) dans les 6 heures suivant la prise de 2 mg. La demi-vie du 17β-estradiol est d'environ 18 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seulement environ 1-2 % sont libres. Le métabolisme du 17β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin mais également dans les organes cibles et implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, dont l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs dérivés d'estrogènes sulfo- et glucuronoconjugués. Les estrogènes sont excrétés avec la bile, hydrolysés puis réabsorbés (cycle entérohépatique) et éliminés principalement dans l'urine sous forme biologiquement inactive.

- C_{max} de l'estrogène (E2): 50 pg/ml (médiane : 47 pg/ml ; intervalle : 2-107 pg/ml)
- C_{min} (résiduelle) plasmatique de l'estrogène (E2) à 72 heures : 3 pg/ml (intervalle : 0-10 pg/ml).

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un important métabolisme de premier passage dans le foie et les autres organes entériques et atteint un pic de concentration plasmatique d'environ 9 ng/ml (valeurs comprises entre 6 et 11 ng/ml) dans l'heure suivant la prise d'1 mg. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 10 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %). Les principaux métabolites sont les isomères de la 5α-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont principalement excrétés dans l'urine sous forme de produits sulfo- ou glucuronoconjugués.

- C_{max} du progestatif (NET): 10 ng/ml (médiane : 11 ng/ml ; intervalle : 4-24 ng/ml)
- C_{min} (résiduelle) plasmatique du progestatif (NET) à 48 heures : 81 pg/ml (intervalle : 0-441 pg/ml).

Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les profils de toxicité de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone sont bien connus. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur complémentaires à celles déjà incluses dans d'autres rubriques de ce RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le noyau des comprimés bleus, blancs et rouges contient :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Talc
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Comprimés bleus : hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), carmin d'indigo (E132) et macrogol 400
Comprimés blancs : hypromellose, triacétine et talc
Comprimés rouges : hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et propylène glycol.

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. Conserver l'étui-calendrier dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

BE156134
LU : 2008039743 – Numéros nationaux : 0364214 (1x28 comprimés), 0255805 (3x28 comprimés)

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

A. Date de première autorisation : 21/11/1991
B. Date de dernier renouvellement : 03/12/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2025