

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés
FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 14,2 mg d'estérol (estetrol) (sous forme d'estérol monohydraté).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 42,9 mg de lactose monohydraté.

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 18,9 mg d'estérol (estetrol) (sous forme d'estérol monohydraté).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 37,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés

Le comprimé pelliculé est orange, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face.

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés

Le comprimé pelliculé est jaune, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, rond, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie.

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à une insuffisance estrogénique chez les femmes ménopausées non-hystérectomisées et dont les dernières règles remontent à au moins 12 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

FYLREVVY est un produit à base d'estrogènes seuls.

Posologie

Un comprimé doit être pris par voie orale, chaque jour à la même heure environ, pendant ou en dehors des repas, et si nécessaire avec un peu d'eau.

Une administration continue est recommandée.

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 également rubrique 4.4).

Femmes ayant un utérus

Le traitement doit être instauré à la dose de 14,2 mg de FYLREVVY. Si la réponse, correspondant l'atténuation des symptômes, est insuffisante, la dose peut être augmentée à 18,9 mg de FYLREVVY.

Un progestatif autorisé doit être ajouté de manière continue en complément du traitement à base d'estrogènes.

Femmes ayant subi une hystérectomie

La dose doit être de 18,9 mg de FYLREVVY.

Sauf en cas de diagnostic préalable d'endométriose, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

Initiation ou changement de traitement

Chez les femmes ne prenant pas de THS, ou chez les femmes préalablement traitées par un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS combiné continu, le traitement peut être initié n'importe quel jour. Chez les femmes préalablement traitées par un THS cyclique ou séquentiel, le traitement doit démarrer le lendemain de la fin du traitement précédent.

Conduite à tenir en cas d'oublis de comprimés

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'oubli, le traitement doit être poursuivi en prenant le comprimé suivant, sans prendre le comprimé oublié.

Les oublis de comprimés peuvent augmenter le risque de métrorragies ou de « spotting » chez les femmes ayant un utérus.

Insuffisance hépatique

L'estérol est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique 4.3).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'estérol n'est pas recommandé chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de l'estérol dans la population pédiatrique pour le THS des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de l'estérol n'ont pas été étudiées chez les femmes initiant le traitement au-delà de 65 ans.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour cette population.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Cancer du sein actuel, passé ou suspecté ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes actuelles, passées ou suspectées (par exemple, cancer de l'endomètre) ;
- Saignements génitaux non diagnostiqués ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Pathologie thromboembolique artérielle active ou récente (par exemple, angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale ;
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'étude pivot de phase III menée chez des femmes non-hystérectomisées, ayant eu leurs dernières règles au moins 12 mois avant leur entrée dans l'étude, et traitées par 18,9 mg d'estérol en continu associés à 100 mg de progestérone (P4), le taux de saignements vaginaux était de 66,8 % et le taux d'endomètre prolifératif désorganisé était de 5,4 % (voir également la rubrique 4.8). Des doses plus élevées de P4 ou d'un autre progestatif approuvé pour être ajouté au traitement estrogénique peuvent être utilisées, cependant les données relatives à la sécurité et à la tolérance en association avec l'estérol ne sont pas disponibles.

Dans le cadre du traitement des symptômes de la ménopause, l'estérol ne doit être instauré que lorsque les symptômes altèrent la qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation précise des bénéfices et des risques doit être effectuée au moins une fois par an, et le THS pourra être poursuivi tant que les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la 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 pour les femmes plus âgées.

Examen médical/surveillance

Avant d'instaurer ou de réinstaurer un THS, il convient de recueillir les antécédents médicaux personnels et familiaux complets. L'examen clinique (y compris pelvien et mammaire) doit être guidé par ces antécédents et par les contre-indications et mises en garde relatives à l'utilisation. Pendant le traitement, des examens réguliers sont recommandés, dont la fréquence et la nature doivent être adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être informées des changements au niveau de leurs seins qu'elles doivent signaler à leur médecin ou à leur infirmier/ère (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, y compris des examens appropriés par imagerie tel qu'une mammographie, doivent être pratiqués conformément aux recommandations en vigueur, et adaptés aux besoins cliniques de chaque femme.

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 faire l'objet d'une surveillance étroite. Ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par estérol, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- Facteurs de risque de trouble thromboembolique (voir ci-dessous) ;
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple premier degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- Hypertension ;
- Troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique) ;
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- Lithiase biliaire ;
- Migraine ou céphalées (sévères) ;
- Lupus érythémateux disséminé ;
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- Épilepsie ;
- Asthme ;
- Otospongiose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- Augmentation significative de la pression artérielle ;
- Apparition de céphalées de type migraineuses ;
- 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. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est de 2 à 12 fois supérieure par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes (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'ajout d'un progestatif dans le cadre d'un traitement estro-progestatif combiné continu prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois du traitement. Si des métrorragies et des « spotting » apparaissent après un certain temps de traitement, ou persistent après l'arrêt du traitement, une cause sous-jacente doit être recherchée. Cette démarche peut inclure une biopsie endométriale, afin d'exclure une tumeur maligne de l'endomètre.

Une stimulation estrogénique non compensée peut conduire à une transformation pré-maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, l'ajout de progestatifs au traitement estrogénique substitutif doit être envisagé chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, s'il est établi qu'elles présentent une endométriose résiduelle.

Cancer du sein

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

Traitement à base d'estrogènes seuls

L'étude Women's Health Initiative (WHI) n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées prenant un THS à base d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont, pour la plupart, rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein, toutefois ce risque était sensiblement inférieur à celui observé chez les femmes utilisant des traitements estro-progestatifs combinés (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse échelle ont montré qu'après l'arrêt du traitement, le risque additionnel diminue avec le temps et le temps nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée d'utilisation du THS. Lorsque le THS a été pris pendant plus de 5 ans, le risque peut persister pendant 10 ans ou plus.

Le THS, et en particulier le traitement estro-progestatif combiné, augmente la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait affecter la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS à base d'estrogènes seuls ou estro-progestatif combiné, qui apparaît dans les 5 ans suivant le début du traitement et diminue avec le temps après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'étude WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé à l'utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant des troubles thrombophiliques ont un risque accru de TEV et le THS peut majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque de TEV.

Des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin de prévenir le risque de TEV après une intervention chirurgicale, comme pour toutes les patientes post-opératoires. En cas d'immobilisation prolongée prévue à la suite d'une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais dont un parent au premier degré a 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 identifiées lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique associé à une thrombose chez des membres de la famille est identifié, ou si ce trouble est « grave » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue de TEV après l'instauration du THS impose l'arrêt du médicament. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de symptôme thromboembolique évocateur (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Les études contrôlées randomisées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une coronaropathie et recevant un THS estro-progestatif combiné ou à base d'estrogènes seuls.

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 estro-progestatifs combinés et à base d'estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, qui peut être multiplié jusqu'à 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque général d'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 affections

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

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors de la prise d'un traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides ayant conduit à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie dans cette situation.

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

Les estrogènes entraînent une augmentation de la TBG (thyroid binding globulin), conduisant à une augmentation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la thyroxine (T4) (par colonne ou par dosage radio-immunologique) ou de la triiodothyronine (T3) (par dosage radio-immunologique). 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 augmentées entraînant, respectivement, une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants. 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-I-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent un risque accru de probable démence chez les femmes débutant un THS combiné continu ou un THS à base d'estrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Elévations de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Au cours d'études cliniques menées auprès de patientes traitées pour des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) avec l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, des élévations du taux ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (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 les CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, l'élévation du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; toutefois, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Excipients

Lactose

Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Effets d'autres médicaments sur l'estétrol

L'estétrol est principalement glucuronisé par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 2B7. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre l'estétrol et l'acide valproïque, un puissant inhibiteur de l'UGT.

Les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) ne jouent pas de rôle majeur dans le métabolisme de l'estétrol. Une interaction entre l'estétrol et les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP450 est donc peu probable.

Effets de l'estétrol sur d'autres médicaments

Sur la base d'études d'inhibition *in vitro*, une interaction de l'estétrol avec le métabolisme d'autres substances actives est peu probable.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés avec le traitement combiné contre le VHC ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, des élévations du taux d'ALT supérieures à 5 fois la LSN ont été significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC. De plus, également avec le glécaprévir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations de l'ALT ont 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, et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ont présenté un taux d'élévation de l'ALT similaire à celui des femmes ne recevant pas d'estrogènes ; toutefois, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

FYLREVV n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base de l'expérience chez l'animal, des effets néfastes dus à l'action hormonale de la substance active ne peuvent être exclus.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques menées à ce jour sur l'exposition accidentelle du fœtus aux estrogènes n'indiquent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

Allaitement

FYLREVV n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

FYLREVV n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les femmes ménopausées non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois, exposées à l'estérol en association avec la progestérone, étaient : épaissement de l'endomètre (> 4 mm, 71,3 %), saignements vaginaux (66,8 %) et endomètre prolifératif désorganisé (5,4 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les femmes avec ou sans utérus étaient : sensibilité mammaire (8,7 %) et douleurs mammaires (5,6 %). En dehors des effets indésirables en lien avec l'utérus, il n'y avait aucune concernant le profil de sécurité chez les femmes avec ou sans utérus.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de l'estérol a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de phase II et de deux études cliniques de phase III (Etude 1 et Etude 2), portant sur 2 606 femmes ménopausées (1 290 femmes ont reçu 14,2 mg ou 18,9 mg d'estérol seul, 463 femmes ont reçu un placebo et 853 femmes dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois ont reçu 18,9 mg d'estérol en continu associés à 100 mg de P4).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés dans le Tableau 1. Ils sont classés par système classe organe MedDRA et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies selon la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes	Très fréquents	Fréquent	Peu fréquents
--------------------	----------------	----------	---------------

d'organes			
Infections et infestations		Candidose vulvo-vaginale	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Léiomyome utérin	
Affections du système nerveux		Vertiges	
Affections vasculaires			Thromboembolie veineuse
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales basses ^a , Douleurs abdominales, Distension abdominale, Nausées, Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		Douleurs des extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein	Hémorragie vaginale ^b , Épaississement de l'endomètre	Troubles prolifératifs de l'endomètre, Douleurs mammaires, Sensibilité mammaire, Douleurs aux mamelons, Spasmes utérins, Pertes vaginales, Prurit vulvo-vaginal	Hyperplasie de l'endomètre, Polype endométrial ^c , Adénomyose, Masse mammaire ^d , Gonflement mammaire ^e , Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Gonflement périphérique
Investigations		Prise de poids	

^a Comprend douleurs pelviennes

^b Comprend hémorragies utérines et métrorragies

^c Comprend polypes cervicaux et utérins

^d Comprend tumeurs phyllodes, kystes mammaires, anomalies détectées à la mammographie

^e Comprend hypertrophie mammaire, engorgement mammaire

Description des certains effets indésirables

Risque de cancer du sein

- Un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de développer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif combiné depuis plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les femmes prenant un traitement à base d'estrogènes seuls que chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif combiné.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus large étude randomisée contrôlée par placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives sont présentés.

Plus large méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Risque additionnel estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez les femmes ayant un

IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS à base d'estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Traitement estro-progestatif combiné			
50	13,3	1,6	8,0

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

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

Risque additionnel estimé de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez les femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS à base d'estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Traitement combiné estrogène-progestatif			
50	26,6	1,8	20,8

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

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

Études américaines WHI - risque additionnel 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 à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans (IC à 95 %)
Pour les estrogènes conjugués équinés (CEE) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Étude WHI menée auprès de femmes sans utérus, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein

‡Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

- Femmes ménopausées non-hystérectomisées

Chez les femmes non-hystérectomisées n'utilisant pas de THS, le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes.

Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Dans les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre variait de 5 et 55 cas supplémentaires pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation du traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogènes.

L'ajout d'un progestatif à un traitement à base d'estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant 5 ans n'a pas entraîné d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls, ou d'estrogènes et de progestatifs combinés, a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans prenant un THS depuis 5 ans, cela se traduit par environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Parmi les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 se verront diagnostiquer un cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

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

Études WHI - risque additionnel de TEV après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes par voie orale seuls*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrogènes-progestatifs combinés par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Étude menée chez des femmes hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les femmes de plus de 60 ans utilisant un THS estro-progestatif combiné (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral

- L'utilisation d'un traitement à base d'estrogènes seuls ou d'estrogènes + progestatifs est associée à une augmentation pouvant aller jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident 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 d'utilisation, mais 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.

Études WHI combinées - risque additionnel d'accident vasculaire cérébral* après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
------------------------	--	-----------------------------	---

			(IC à 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*aucune distinction 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

Les symptômes liés à un surdosage de produits contenant des estrogènes peuvent inclure des nausées, des vomissements, une sensibilité mammaire, des vertiges, des douleurs abdominales, une somnolence/fatigue, et des hémorragies de privation peuvent survenir. D'après les études menées avec une dose unique de 94,4 mg et des doses multiples de 37,8 mg d'estérol, une sensibilité des mamelons et des douleurs pelviennes peuvent également survenir.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, estrogènes naturels et semi-synthétiques, seuls, Code ATC : G03CA10.

Mécanisme d'action

Le principe actif, l'estérol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estérol endogène, produit pendant la grossesse par le foie du fœtus humain.

L'estérol compense la perte de production d'estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause, y compris les symptômes vasomoteurs (SVM).

Données des études cliniques

L'efficacité et la sécurité de 14,2 mg et 18,9 mg d'estérol ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques multicentriques de phase III (Etude 1 et Etude 2). Ces deux études comportaient deux Parties : la Partie 1 (randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo) était principalement axée sur l'efficacité et la Partie 2 (ouverte, à bras unique) sur la sécurité.

Soulagement des symptômes liés au déficit en estrogènes

L'efficacité de l'estérol dans le soulagement des SVM a été évaluée chez des femmes ménopausées présentant des SVM modérés à sévères, dans la Partie 1 des Etudes 1 et 2. Au total, 628 femmes ayant subi une hystérectomie (parmi lesquelles 419 ont été traitées par 14,2 mg ou 18,9 mg d'estérol et 209 par un placebo) et 591 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie (parmi lesquelles 392 ont été traitées par 14,2 mg ou 18,9 mg d'estérol et 199 par un placebo) ont été randomisées.

Les quatre co-critères primaires d'efficacité pour les deux études étaient les variations de la fréquence hebdomadaire et de la gravité moyenne des SVM modérés à sévères, mesurées à 4 et à 12 semaines par rapport à l'inclusion.

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu au cours des premières semaines de traitement et il s'est maintenu tout au long de la période de traitement.

Dans les deux études pivots, incluant des femmes non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois et des femmes hystérectomisées, des doses quotidiennes de 14,2 mg et 18,9 mg d'estérol par voie orale ont permis une réduction statistiquement significative de la fréquence hebdomadaire des SVM modérés à sévères à 4 et à 12 semaines, par rapport au placebo. Cette réduction statistiquement significative a été maintenue à 12 semaines de traitement.

Une dose quotidienne unique de 18,9 mg d'estérol par voie orale a permis une réduction statistiquement significative de la gravité des SVM modérés à sévères à 4 et à 12 semaines, par rapport au placebo. Une réduction statistiquement significative de la gravité des SVM a également été observée avec 14,2 mg d'estérol au cours des deux Parties de l'Etude 1, mais pas lors de l'Etude 2.

Les résultats (analyse post-hoc) de la variation de la fréquence hebdomadaire et de la gravité moyenne des SVM modérés à sévères issus des Partie 1 des Etudes 1 et 2 sont présentés dans le [Tableau 2](#) pour l'estérol à 14,2 mg et dans le [Tableau 3](#) pour l'estérol à 18,9 mg.

Tableau2 : Effet de l'estérol 14,2 mg sur la fréquence hebdomadaire et la gravité moyenne des SVM modérés à sévères à la semaine 4 et à la semaine 12 – Femmes non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois et femmes hystérectomisées (Etude 1, Partie 1 et Etude 2, Partie 1)

Paramètre	Etude 1, Partie 1		Etude 2, Partie 1	
	Estérol 14,2 mg	Placebo	Estérol 14,2 mg	Placebo
	N = 200	N = 200	N = 185	N = 185
Fréquence des SVM				
Inclusion				
Moyenne (écart-type)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
IC à 95 %	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
Valeur de p vs placebo	0,0181	-	0,0249	-
Variation à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
IC à 95 %	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
Valeur de p vs placebo	0,0002	-	0,0020	-
Gravité des SVM				
Inclusion				
Moyenne (écart-type)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
IC à 95 %	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
Valeur de p vs placebo	0,0096	-	0,5901	-

Variation à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
IC à 95 %	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
Valeur de p vs placebo	<0,0001	-	0,8533	-

IC : intervalle de confiance ; Moyenne des moindres carrés : variation par rapport à la moyenne minimale estimée à partir d'un modèle MMRM ; MMRM : modèle mixte à mesures répétées

Tableau 3 : Effet de l'estérol 18,9 mg sur la fréquence hebdomadaire et la gravité moyenne des SVM modérés à sévères à la semaine 4 et à la semaine 12 – Femmes non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois et femmes hystérectomisées (Etude 1, Partie 1 et Etude 2, Partie 1)

Paramètre	Etude 1, Partie 1		Etude 2, Partie 1	
	Estérol 18,9 mg	Placebo	Estérol 18,9 mg	Placebo
	N = 197	N = 200	N=186	N = 185
Fréquence des SVM				
Inclusion				
Moyenne (écart-type)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-
IC à 95 %	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
Valeur de p vs placebo	0,0002	-	0,0138	-
Variation à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
IC à 95 %	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
Valeur de p vs placebo	<0,0001	-	0,0002	-
Gravité des SVM				
Inclusion				
Moyenne (écart-type)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
IC à 95 %	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
Valeur de p vs placebo	0,0022	-	0,0075	-
Variation à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				

Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Différence des moyennes des moindres carrés vs placebo (erreur standard)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
IC à 95 %	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
Valeur de p vs placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

IC : intervalle de confiance ; Moyenne des moindres carrés : variation par rapport à la moyenne minimale estimée à partir d'un modèle MMRM ; MMRM : modèle mixte à mesures répétées

Sécurité endométriale

La sécurité endométriale de 18,9 mg d'estérol en continu associés à 100 mg de P4, a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte d'une durée d'un an (Partie 2 de l'Etude 1), chez 346 femmes ménopausées non-hystérectomisées, parmi lesquelles 325 ont eu une biopsie endométriale évaluable après 1 an. Dans la sous-population de femmes dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois, la sécurité endométriale a été évaluée chez 316 femmes, dont 298 ont eu une biopsie endométriale évaluable après 1 an.

Au cours de l'étude clinique, les évaluations des biopsies endométriales réalisées à 12 mois ou lors de la sortie prématurée de l'étude ont révélé : 1 cas d'hyperplasie endométriale sans atypie, aucun cas d'hyperplasie endométriale avec atypie et aucun cancer de l'endomètre (N = 1/325, 0,3 % ; IC bilatéral à 95 % : 0,0-1,7 %). Dans l'analyse post-hoc de la sous-population de femmes non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois (n = 298), l'estimation ponctuelle était de 0,3 % (IC bilatéral à 95 % : 0,0-1,9 %).

Profils de saignement

Dans la Partie 2 de l'Etude 1, 853 femmes non-hystérectomisées dont les dernières règles remontaient à au moins 12 mois ont reçu 18,9 mg d'estérol et 100 mg de P4 en continu pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines. Une absence de saignement ou de « spottings » a été observée chez 37,8 % des femmes au cours des mois 10-12 de traitement. Des saignements et/ou des « spottings » sont apparus chez 77,2 % des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 62,2 % au cours des mois 10-12 de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'estérol est rapidement absorbé après ingestion. Après une prise unique d'estérol sous forme de comprimé à des doses de 14,2 mg et 18,9 mg, des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 17,9 ng/mL et de 17,3 à 20,75 ng/mL, respectivement, sont atteintes entre 0,47 à 0,63 heure. L'exposition à l'estérol est similaire, avec ou sans nourriture. La concentration plasmatique maximale observée (C_{max}) de l'estérol est réduite d'environ 50 % après la prise de nourriture. Le pic de concentration plasmatique de l'estérol est atteint plus rapidement à jeun qu'après un repas (temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale observée (T_{max}) de 0,5 heure à jeun, contre 1 heure en post-prandial).

D'après les résultats de l'étude de bilan de masse, la biodisponibilité de l'estérol a été estimée à au moins 69 %.

Après administrations répétées de 14,2 mg d'estérol pris une fois par jour pendant 14 jours, le $T_{max,ss}$ médian est d'environ 0,5 heure. L'état d'équilibre est atteint après 6 à 8 jours. À l'état d'équilibre, la C_{max} , la concentration moyenne et la concentration minimale (concentration résiduelle) sont respectivement de 16,69 ng/mL, 3,08 ng/mL et 1,42 ng/mL.

Après administrations répétées de 18,9 mg d'estérol pris une fois par jour pendant 8 jours, le $T_{max,ss}$ médian est d'environ 0,5 heure. L'état d'équilibre est atteint après 6 à 8 jours. À l'état d'équilibre, la C_{max} , la concentration moyenne et la concentration minimale (concentration résiduelle) sont

respectivement de 19,6 ng/mL, 3,50 ng/mL et 1,59 ng/mL.

Distribution

La pharmacocinétique de l'estérol est caractérisée par une phase de distribution rapide ; il est distribué et probablement réabsorbé via une circulation entéro-hépatique au cours des 18 premières heures suivant son administration orale. Le volume de distribution, déterminé après administration orale d'une dose unique de 14,2 mg, était élevé, indiquant que l'estérol est largement distribué dans les tissus.

L'estérol ne se lie pas à la SHBG. L'estérol présente une liaison modérée aux protéines plasmatiques humaines (45,5 % à 50,4 %). L'estérol est réparti de manière équivalente entre les globules rouges et le plasma.

Les études *in vitro* ont montré que l'estérol est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Il est toutefois peu probable que l'administration concomitante de médicaments affectant l'activité de la P-gp et de la BCRP entraîne une interaction médicamenteuse cliniquement significative avec l'estérol.

Biotransformation

Après administration orale, l'estérol subit un métabolisme de phase 2 important, conduisant à la formation de conjugués glucuronides et sulfates. Les deux principaux métabolites, l'estérol-3-glucuronide et l'estérol-16-glucuronide, ont une activité estrogénique négligeable. L'UGT2B7 est la principale isoforme UGT impliquée dans la biotransformation de l'estérol en glucuronide direct. L'estérol subit une sulfoconjugaison, principalement par une sulfotransférase spécifique des estrogènes (SULT1E1).

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'estérol a été observée à environ 24 heures, aussi bien après administration unique qu'à l'état d'équilibre.

Après administration d'une solution orale unique de 15 mg de [¹⁴C]-estérol, environ 69 % de la radioactivité totale récupérée ont été détectés dans les urines et 21,9 % dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques d'estérol ne montrent aucune déviation cliniquement pertinente de la proportionnalité à la dose sur une plage de doses allant de 4,7 mg à 94,4 mg (administration unique).

Conditions d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint après 6 à 8 jours. Après administrations orales répétées une fois par jour de 14,2 mg ou de 18,9 mg d'estérol, les concentrations plasmatiques maximales d'estérol sont d'environ 16,69 ng/mL et 19,60 ng/mL, respectivement, et sont atteintes entre 0,18 à 2 heures. Les concentrations plasmatiques moyennes sont respectivement de 3,08 ng/mL et 3,50 ng/mL. L'accumulation est très limitée, l'aire sous la courbe (ASC) quotidienne à l'état d'équilibre étant augmentée d'environ 60 % par rapport à celle observée après dose unique, sans augmentation observée de la C_{max} .

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une étude a été réalisée après administration orale d'une dose unique de 18,9 mg d'estérol chez des femmes présentant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (classe A de

Child-Pugh), une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Les résultats montrent que les rapports de C_{max} et d' ASC_{inf} de l'estérol étaient d'environ 1,7 et 1,1, respectivement, en cas d'insuffisance hépatique légère par rapport aux femmes ayant une fonction hépatique normale ; d'environ 1,9 et 1, respectivement, en cas d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux femmes ayant une fonction hépatique normale ; et d'environ 5,4 et 1,9, respectivement, en cas d'insuffisance hépatique sévère par rapport aux femmes ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une étude visant à évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'estérol a été réalisée après administration orale d'une dose unique de 18,9 mg d'estérol chez des femmes présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 à < 90 mL/min), une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à < 60 mL/min) et une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).

La C_{max} et l' ASC_{inf} de l'estérol étaient d'environ 1,1 et 1,7, respectivement, en cas d'insuffisance rénale légère par rapport aux femmes ayant une fonction rénale normale ; d'environ 1,8 et 2,3, respectivement, en cas d'insuffisance rénale modérée par rapport aux femmes ayant une fonction rénale normale ; et d'environ 1,5 et 2,3, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère par rapport aux femmes ayant une fonction rénale normale.

La clairance rénale (CL_r) était diminuée de 20 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale légère, de 40 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale modérée et de 71 % dans le groupe présentant une insuffisance rénale sévère, par rapport au groupe ayant une fonction rénale normale.

Les résultats de l'étude indiquent que l'augmentation de l'exposition plasmatique à l'estérol chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, par rapport aux femmes ayant une fonction rénale normale, pourrait être cliniquement pertinente (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'estérol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes après administration d'une dose unique de 14,2 mg d'estérol.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité en administration répétée réalisées avec l'estérol ont mis en évidence des effets estrogéniques attendus.

En particulier, les études de toxicité sur la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez l'animal, considérés comme spécifiques de l'espèce.

L'estérol n'est pas considéré comme génotoxique. Toutefois, il est connu qu'en raison de leur action hormonale, les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'estérol peut présenter un risque pour le milieu aquatique et les eaux souterraines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Amidon de maïs
Povidone K30
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talc (E553b)
Huile de coton hydrogénée
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (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

Plaquette transparente en PVC/aluminium contenant 28 comprimés pelliculés, conditionnée dans une boîte en carton, avec étui de rangement.

Présentations

28, 84 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés

EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

FYLREVY 18,9 mg comprimés pelliculés

EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

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

Date de la première autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés
estétrol **estetrol**

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 14,2 mg d'estétrol (sous forme d'estétrol monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose monohydraté. **Voir la notice pour plus d'informations.**

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FYLREVVY 14,2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICANT – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés
estétrol **estetrol**

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'ÉTUI DE RANGEMENT

ÉTUI DE RANGEMENT

Fylrevy

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés
estétrol estetrol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 18,9 mg d'estétrol (sous forme d'estétrol monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FYLREVVY 18,9 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICANT – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés
estétrol **estetrol**

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'ÉTUI DE RANGEMENT

ÉTUI DE RANGEMENT

Fylrevy

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés
FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés
estétrol (estetrol)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que FYLREVVY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FYLREVVY
3. Comment prendre FYLREVVY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver FYLREVVY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que FYLREVVY et dans quels cas est-il utilisé?

FYLREVVY est un traitement hormonal substitutif (THS). Il contient une hormone estrogénique naturelle, l'estétrol. FYLREVVY est utilisé :

- chez les femmes ménopausées ayant subi une ablation de l'utérus (hystérectomie) ; et
- chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact (qui n'ont pas subi d'hystérectomie) et qui n'ont pas eu leurs règles depuis au moins 12 mois.

Soulagement des symptômes apparaissant après la ménopause

Au moment de la ménopause, la quantité d'estrogènes produite par le corps de la femme diminue. Cela peut provoquer des symptômes tels que des bouffées de chaleur au niveau du visage, du cou et de la poitrine. FYLREVVY soulage ces symptômes après la ménopause. FYLREVVY ne vous sera prescrit que si vos symptômes perturbent sérieusement votre vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FYLREVVY

Antécédents médicaux et examens réguliers

L'utilisation d'un THS comporte des risques qui doivent être pris en compte au moment de décider de commencer un traitement ou de le poursuivre.

L'expérience du traitement des femmes présentant une ménopause précoce (due à une insuffisance ovarienne ou à une intervention chirurgicale) est limitée. Si vous présentez une ménopause précoce, les risques liés à l'utilisation d'un THS peuvent être différents. Parlez-en à votre médecin.

Avant de commencer (ou de reprendre) un THS, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Il pourra décider de réaliser un examen clinique, pouvant inclure un

examen des seins et/ou un examen gynécologique, si nécessaire.

Une fois le traitement par FYLREVVY débuté, vous devez consulter votre médecin pour des contrôles réguliers (au moins une fois par an). Lors de ces consultations, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques liés à la poursuite du traitement par FYLREVVY.

Passez régulièrement des examens de dépistage du cancer du sein, conformément aux recommandations de votre médecin.

Ne prenez jamais FYLREVVY

Si l'un des cas suivants s'applique à vous. Si vous avez des doutes concernant l'un des points ci-dessous, **parlez-en à votre médecin** avant de prendre FYLREVVY.

Ne prenez pas FYLREVVY :

- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'**estérol** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- Si vous avez ou avez déjà eu un **cancer du sein**, ou si ce cancer est suspecté ;
- Si vous avez un **cancer sensible aux estrogènes**, tel qu'un cancer de la muqueuse de l'utérus (endomètre), ou si ce cancer est suspecté ;
- Si vous présentez des **saignements vaginaux inexplicables** ;
- Si vous présentez un **épaississement excessif de la muqueuse de l'utérus** qui n'est pas traité ;
- Si vous avez ou avez déjà eu un **caillot sanguin dans une veine** (thrombose), par exemple dans les jambes (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire) ;
- Si vous avez un **trouble de la coagulation sanguine** (tel qu'un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) ;
- Si vous avez ou avez récemment eu une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, telle qu'une **crise cardiaque**, un **accident vasculaire cérébral (AVC)** ou une **angine de poitrine** ;
- Si vous avez ou avez déjà eu une **maladie du foie** et que les résultats de vos tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale ;
- Si vous avez une maladie rare du sang appelée « porphyrie », qui est héréditaire (transmise de génération en génération).

Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant le traitement par FYLREVVY, arrêtez immédiatement de le prendre et consultez votre médecin sans délai.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre FYLREVVY.

Informez votre médecin si vous avez déjà présenté l'un des problèmes suivants avant de commencer le traitement, car ils peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par FYLREVVY. Dans ce cas, vous devrez consulter votre médecin plus fréquemment pour des contrôles :

- des fibromes au niveau de l'utérus ;
- une croissance de la muqueuse de l'utérus en dehors de l'utérus (endométriose) ou des antécédents de croissance excessive de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie endométriale) ;
- un risque accru de formation de caillots sanguins (voir « Caillots sanguins dans une veine (thrombose) ») ;
- un risque accru de développer un cancer sensible aux estrogènes (par exemple, si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère ont eu un cancer du sein) ;
- une hypertension artérielle ;
- une maladie du foie, telle qu'une tumeur bénigne du foie ;
- un diabète ;
- des calculs biliaires ;
- des migraines ou des maux de tête sévères ;
- une maladie du système immunitaire affectant plusieurs organes (lupus érythémateux systémique, LES) ;
- une épilepsie ;

- de l'asthme ;
- une maladie affectant le tympan et l'audition (otosclérose) ;
- un taux très élevé de graisses dans le sang (triglycérides) ;
- une rétention d'eau liée à des problèmes cardiaques ou rénaux ;
- un angiœdème héréditaire et acquis.

Arrêtez de prendre FYLREVVY et consultez immédiatement un médecin

Si vous remarquez l'un des signes suivants pendant la prise d'un THS :

- l'apparition de l'une des situations mentionnées dans la rubrique « Ne prenez jamais FYLREVVY » ;
 - un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), pouvant être des signes d'une maladie du foie ;
 - un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à avaler ou une urticaire, accompagnés de difficultés respiratoires, pouvant évoquer un angiœdème ;
 - une augmentation importante de votre pression artérielle (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une fatigue ou des étourdissements) ;
 - des maux de tête de type migraine apparaissant pour la première fois ;
 - si vous tombez enceinte ;
 - si vous remarquez des signes de caillot sanguin, tels que :
 - un gonflement douloureux et une rougeur des jambes ;
 - une douleur thoracique soudaine ;
 - des difficultés respiratoires ;
- Pour plus d'informations, voir « Caillots sanguins dans une veine (thrombose) ».

Remarque : FYLREVVY n'est pas un contraceptif. S'il s'est écoulé moins de 12 mois depuis vos dernières règles ou si vous avez moins de 50 ans, il peut être nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pour éviter une grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

THS et cancer

Épaississement excessif de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre) et cancer de la muqueuse de l'utérus (cancer de l'endomètre)

La prise d'un THS à base d'estrogènes seuls augmente le risque d'épaississement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et de cancer de la muqueuse de l'utérus (cancer de l'endomètre).

La prise d'un progestatif en association avec l'estrogène pendant au moins 12 jours de chaque cycle de 28 jours vous protège contre ce risque supplémentaire. C'est pourquoi votre médecin vous prescrira un progestatif séparément si vous avez encore votre utérus. Si vous avez subi une ablation de l'utérus (hystérectomie), discutez avec votre médecin pour savoir si vous pouvez prendre ce médicament en toute sécurité sans progestatif.

Chez les femmes ayant encore leur utérus et ne prenant pas de THS, environ 5 femmes sur 1 000, âgées de 50 à 65 ans, se verront diagnostiquer un cancer de l'endomètre.

Chez les femmes âgées de 50 à 65 ans ayant encore leur utérus et prenant un THS à base d'estrogènes seuls, entre 10 et 60 femmes sur 1 000 se verront diagnostiquer un cancer de l'endomètre (c'est-à-dire entre 5 et 55 cas supplémentaires), selon la dose utilisée et la durée du traitement.

FYLREVVY contient une dose d'estrogènes plus élevée que les autres THS à base d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre lorsque FYLREVVY est utilisé en association avec un progestatif n'est pas connu.

Cancer du sein

Les données montrent que la prise d'un THS associant un estrogène et un progestatif et/ou d'un THS à base d'estrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein. Le risque supplémentaire dépend de la

durée d'utilisation du THS. Ce risque supplémentaire devient apparent dans les 3 ans suivant le début du traitement. Après l'arrêt du THS, le risque supplémentaire diminue progressivement avec le temps, mais peut persister pendant 10 ans ou plus si le THS a été utilisé pendant plus de 5 ans.

Comparaisons

Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant pas de THS, en moyenne, 13 à 17 sur 1 000 se verront diagnostiquer un cancer du sein sur une période de 5 ans.

Pour les femmes âgées de 50 ans prenant un THS à base d'estrogènes seuls pendant 5 ans, on observera 16 à 17 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 0 à 3 cas supplémentaires).

Pour les femmes âgées de 50 ans prenant un THS estro-progestatif pendant 5 ans, on observera 21 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 4 à 8 cas supplémentaires).

Chez les femmes âgées de 50 à 59 ans ne prenant pas de THS, en moyenne, 27 sur 1 000 se verront diagnostiquer un cancer du sein sur une période de 10 ans.

Pour les femmes âgées de 50 ans prenant un THS à base d'estrogènes seuls pendant 10 ans, on observera 34 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 7 cas supplémentaires).

Pour les femmes âgées de 50 ans prenant un THS estro-progestatif pendant 10 ans, on observera 48 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 21 cas supplémentaires).

Examinez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous remarquez des changements tels que :

- une rétractation de la peau ;
- des modifications du mamelon ;
- toute masse que vous pouvez voir ou palper ;

De plus, il vous est conseillé de participer aux programmes de dépistage par mammographie lorsqu'ils vous sont proposés. Pour le dépistage par mammographie, il est important d'informer l'infirmier/ère ou le professionnel de santé qui réalise la radiographie que vous prenez un THS, car ce traitement peut augmenter la densité de vos seins, ce qui peut affecter le résultat de la mammographie. Lorsque la densité mammaire est augmentée, la mammographie peut ne pas détecter toutes les masses.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est rare, beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estro-progestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Le risque de cancer de l'ovaire varie en fonction de l'âge. Par exemple, chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 se verront diagnostiquer un cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans. Chez les femmes prenant un THS pendant 5 ans, on observera environ 3 cas pour 2 000 utilisatrices (soit environ 1 cas supplémentaire).

Effet du THS sur le cœur et la circulation sanguine

Caillots sanguins dans une veine (thrombose)

Le risque de formation de **caillots sanguins dans les veines** est environ 1,3 à 3 fois plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices, en particulier au cours de la première année de traitement.

Les caillots sanguins peuvent être graves et, s'ils se déplacent vers les poumons, ils peuvent provoquer une douleur thoracique, un essoufflement, une perte de connaissance, voire le décès.

Le risque de développer un caillot sanguin dans vos veines augmente avec l'âge et si l'une des situations suivantes s'applique à vous. Informez votre médecin si l'une de ces situations vous

concerne :

- vous êtes immobilisée pendant une longue période, en raison d'une intervention chirurgicale importante, d'une blessure ou d'une maladie (voir également la rubrique 3 « Si vous devez subir une intervention chirurgicale ») ;
- vous êtes en surcharge pondérale importante (IMC > 30 kg/m²) ;
- vous avez un trouble de la coagulation nécessitant un traitement au long cours par un médicament destiné à prévenir les caillots sanguins ;
- un membre proche de votre famille a déjà eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou un autre organe ;
- vous avez un lupus érythémateux systémique (LES) ;
- vous avez un cancer.

Pour connaître les signes d'un caillot sanguin, voir la rubrique « Arrêtez de prendre FYLREVVY et consultez immédiatement un médecin ».

Comparaisons

Chez les femmes dans la cinquantaine ne prenant pas de THS, en moyenne, 4 à 7 femmes sur 1 000 devraient développer un caillot sanguin dans une veine sur une période de 5 ans.

Chez les femmes dans la cinquantaine prenant un THS estro-progestatif pendant plus de 5 ans, on observera 9 à 12 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 5 cas supplémentaires).

Chez les femmes dans la cinquantaine ayant subi une ablation de l'utérus et prenant un THS à base d'estrogènes seuls pendant plus de 5 ans, on observera 5 à 8 cas pour 1 000 utilisatrices (soit 1 cas supplémentaire).

Maladie cardiaque (crise cardiaque)

Il n'existe aucune preuve que le THS prévienne une crise cardiaque.

Les femmes de plus de 60 ans qui prennent un THS estro-progestatif sont légèrement plus susceptibles de développer une maladie cardiaque que celles qui ne prennent pas de THS.

Chez les femmes ayant subi une ablation de l'utérus et prenant un traitement à base d'estrogènes seuls, il n'existe pas de risque accru de développer une maladie cardiaque.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Le risque d'AVC est environ 1,5 fois plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices. Le nombre de cas supplémentaires d'AVC liés à l'utilisation d'un THS augmente avec l'âge.

Comparaisons

Chez les femmes dans la cinquantaine ne prenant pas de THS, en moyenne, 8 femmes sur 1 000 devraient présenter un AVC sur une période de 5 ans.

Chez les femmes dans la cinquantaine prenant un THS, on observera 11 cas pour 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans (soit 3 cas supplémentaires).

Autres affections

- Le THS ne prévient pas les troubles de la mémoire. Certaines données suggèrent un risque accru de troubles de la mémoire chez les femmes débutant un THS après 65 ans. Demandez conseil à votre médecin.

Enfants et adolescents

FYLREVVY ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et FYLREVVY

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments sans ordonnance, des médicaments à base de plantes ou

d'autres produits naturels.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet de certains THS. FYLREVVY présente un faible potentiel d'interaction avec d'autres médicaments.

Le THS peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent :

- Les médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (tels que les associations ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ; ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) peuvent entraîner une augmentation des résultats des tests sanguins de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT]), chez les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant de l'éthinylestradiol. FYLREVVY contient de l'estérol à la place de l'éthinylestradiol. On ignore si une augmentation de l'ALAT peut survenir lors de l'utilisation de FYLREVVY en association avec ces traitements combinés contre le VHC.

Examens biologiques

Si vous devez effectuer une analyse de sang, informez votre médecin ou le personnel du laboratoire que vous prenez FYLREVVY, car ce médicament peut influencer les résultats de certains tests.

FYLREVVY avec des aliments et boissons

FYLREVVY peut être pris avec ou sans nourriture, si nécessaire, avec un peu d'eau.

Grossesse et allaitement

FYLREVVY est destiné uniquement aux femmes ménopausées. Si vous tombez enceinte, arrêtez de prendre FYLREVVY et contactez votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

FYLREVVY contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

3. Comment prendre FYLREVVY

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin cherchera à vous prescrire la dose la plus faible possible pour traiter vos symptômes, pendant la durée la plus courte possible.

Parlez avec votre médecin si vous pensez que cette dose est trop forte ou pas assez efficace. Chez les femmes ayant subi une ablation de l'utérus, FYLREVVY 18,9 mg doit être utilisé. Prenez un comprimé chaque jour, à peu près à la même heure, avec un peu d'eau si nécessaire. Une administration continue est recommandée.

Les femmes dont l'utérus est intact peuvent présenter des saignements vaginaux irréguliers ou des « spotting » (pertes sanguines minimales nécessitant au maximum un tampon) pendant le traitement par FYLREVVY, principalement au cours des 3 premiers mois de traitement. En cas de saignements vaginaux persistants ou importants, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez encore un utérus, FYLREVVY doit être pris en association continue avec un progestatif, conformément à la prescription de votre médecin.

Si vous avez pris plus de FYLREVVY que vous n'auriez dû

Aucun effet nocif grave n'a été signalé en cas de prise excessive de comprimés FYLREVVY.

Si vous prenez plusieurs comprimés de FYLREVVY en une seule fois, vous pouvez vous sentir mal, ressentir des douleurs dans le bas-ventre ou au niveau des mamelons, vomir ou présenter des saignements vaginaux.

Si vous avez pris trop de comprimés FYLREVVY, ou si vous découvrez qu'un enfant en a pris, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre FYLREVVY

Si vous avez oublié de prendre un comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas le comprimé oublié et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Les oublis de comprimés peuvent augmenter le risque de saignements intermenstruels ou de « spotting » chez les femmes ayant un utérus.

Si vous arrêtez de prendre FYLREVVY

Vous pouvez arrêter de prendre FYLREVVY à tout moment. Vous devez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre FYLREVVY.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez le chirurgien que vous prenez FYLREVVY. Vous devrez peut-être arrêter de prendre FYLREVVY environ 4 à 6 semaines avant l'opération, afin de réduire le risque de formation de caillots sanguins (voir rubrique 2, « Caillots sanguins dans une veine »). Demandez à votre médecin quand vous pourrez reprendre FYLREVVY.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les maladies suivantes sont rapportées plus fréquemment chez les femmes utilisant un THS que chez celles n'en utilisant pas :

- cancer du sein ;
- croissance anormale ou cancer de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie ou cancer de l'endomètre) ;
- cancer de l'ovaire ;
- caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons (thromboembolie veineuse) ;
- maladie cardiaque ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- probables troubles de la mémoire si le THS est initié après l'âge de 65 ans.

Il n'existe pas d'expérience avec les THS à base d'estérol.

Pour plus d'informations sur ces effets indésirables, voir la rubrique 2.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de FYLREVVY :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- saignements vaginaux ;
- épaissement de la muqueuse de l'utérus (épaississement de l'endomètre).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection vaginale fongique (candidose) ;
- tumeur bénigne de l'utérus (léiomyome utérin) ;
- étourdissements ;
- douleurs du bas-ventre (abdominale) ;
- douleur abdominale ;
- ballonnements ;
- nausées ;
- constipation ;
- douleurs dans les bras ou les jambes (douleurs des extrémités) ;
- croissance anormale de la muqueuse de l'utérus (endomètre prolifératif désorganisé) ;
- douleur au niveau des seins ;
- seins sensibles ;
- douleurs au niveau des mamelons ;
- contractions de l'utérus ;
- pertes vaginales ;
- démangeaisons de la vulve ou du vagin (prurit vulvo-vaginal) ;
- fatigue intense (asthénie) ;
- prise de poids.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- caillots sanguins nocifs dans une veine, par exemple :
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde) ;
 - dans un poumon (c'est-à-dire embolie pulmonaire) ;
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticaire) ;
- épaissement excessif de la muqueuse de l'utérus (hyperplasie endométriale) ;
- polypes (petites excroissances) de l'utérus ;
- développement de la muqueuse de l'utérus (endomètre) dans la couche musculaire de l'utérus (adénomyose) ;
- grosseur au niveau des seins ;
- gonflement des seins ;
- kyste ovarien (poches de liquide dans les ovaires) ;
- gonflement des bras ou des jambes (œdème périphérique).

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec d'autres THS :

- maladie de la vésicule biliaire ;
- divers troubles cutanés :
 - décoloration de la peau, en particulier du visage ou du cou, connue sous le nom de « masque de grossesse » (chloasma) ;
 - nodules cutanés rougeâtres et douloureux (érythème noueux) ;
 - éruption cutanée avec rougeurs en forme de cible ou lésions (érythème polymorphe).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver FYLREVY

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient FYLREVVY

- La substance active est l'estérol.

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 14,2 mg d'estérol (sous forme d'estérol monohydraté).

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 18,9 mg d'estérol (sous forme d'estérol monohydraté).

- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique (voir rubrique 2, « FYLREVVY contient du lactose et du sodium »), amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage du comprimé : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talc (E553b), huile de coton hydrogénée, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente FYLREVVY et contenu de l'emballage extérieur

FYLREVVY 14,2 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont orange, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face.

FYLREVVY 18,9 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont jaunes, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte gravé sur une face.

FYLREVVY se présente sous forme de plaquettes transparentes en PVC/aluminium de 28 comprimés pelliculés, conditionnées dans une boîte en carton, avec un étui de rangement.

Présentations : 28, 84 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hongrie

Fabricant

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Hongrie

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.