

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1) Dénomination de la spécialité :

Velbienne 2mg/1mg, Comprimés pelliculés.

2) Composition qualitative et quantitative :

Principe actif :

Diénogest.....2.00 mg

Valérate d'estradiol.....1.00 mg

Excipients :

Lactose monohydrate

Amidon de maïs

Amidon pré-gélatinisé

Povidone K-30

Stéarate de magnésium

Pelliculage : Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane

Macrogol/PEG 3350 Talc (E553b) Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

3) Forme(s) pharmaceutique(s) et présentation(s) :

Comprimé pelliculé: Boîte de 28 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Alu.

4) Données cliniques :

7-1/ Indications thérapeutiques :

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an et non hystérectomisées.

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

7-2/ Posologie et mode d'administration :

Mode d'administration

Voie orale.

Posologie :

· Instauration du traitement par Velbienne 2 mg / 1 mg

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle.

S'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel continu, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

S'il s'agit d'un relais d'un THS cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour de la période sans traitement.

· Posologie

La posologie est d'un comprimé par jour. Chaque plaquette contient 28 jours de traitement.

· Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. Il s'agit d'un traitement continu, sans interruption, c'est-à-dire qu'il faut commencer une plaquette dès que la plaquette précédente est terminée.

Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence à la même heure.

En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris dès que possible. Si la dernière prise remonte à plus de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 7.4).

7-3/ Contre-indications :

- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- tumeurs malignes oestrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- thrombophilie connue (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 7.4)
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- porphyrie ;
- hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients.

7-4/ Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées.

Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfique / risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels

et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris d'imagerie médicale comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Velbienne 2 mg/1 mg, comprimé enrobé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevée que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (voir rubrique 7.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisée, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou un traitement continu combiné estro-progestatif prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.

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

Cancer du sein

L'ensemble des données suggèrent que la prise d'un THS combiné (estrogène/progestatif) et possiblement d'un THS à base d'œstrogène seul augmente le risque de cancer du sein ; ce risque dépend du temps de prise du THS.

THS combiné estrogène / progestatif :

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques concluent de façon cohérente à un risque augmenté de cancer du sein, chez les femmes qui prennent un THS combiné estrogène/progestatif, devenant significatif après environ 3 ans (voir rubrique 7.8).

THS à base d'estrogène seul :

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul. Les études observationnelles ont le plus souvent rapporté une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, substantiellement inférieur à celui rapporté chez les femmes traitées par THS combiné estrogène/progestatif.

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais retourne au niveau de base en quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement. Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

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

L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un THS à base d'estrogène seul a été associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien (voir rubrique 7.8). Certaines études, incluant l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation prolongée de THS combinés peut conférer un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 7.8).

Accidents thrombo-emboliques veineux

· Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thrombo-embolique veineux (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 7.8).

· Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 7.3).

· Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure ou immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

· Afin de prévenir le risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée consécutive à une chirurgie non urgente, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

· Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thrombo-embolique veineux mais avec un parent au premier degré présentant des antécédents de thrombose survenue à un âge relativement jeune, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie

concernant ses limites (seule une proportion des thrombophilies sont identifiées par dépistage).

Si une thrombophilie est identifiée en rapport avec les antécédents familiaux de thrombose ou si la thrombophilie est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

- Chez les femmes traitées au long cours par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, avec ou sans maladie coronarienne, qui ont reçu un THS combiné estrogène/progestatif ou à base d'estrogène seul.

THS combiné estrogène / progestatif :

Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS combiné estrogène/progestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation de THS à base d'estrogène et de progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause ; ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

THS à base d'estrogène seul :

Les données randomisées contrôlées n'ont pas montré de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les THS combinés (estrogène/progestatif) et les THS à base d'estrogène seul sont associés à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 7.8).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de Velbienne 2 mg/1 mg.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
- De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

· Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

· L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné ou à base d'estrogène seul après 65 ans.

· Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

7-5/ Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Le métabolisme des estrogènes et du dienogest peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés en association avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et du dienogest.

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

7-6/ Fertilité, Grossesse et Allaitement :

Grossesse

Velbienne 2 mg/1 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Velbienne 2 mg/1 mg, impose l'arrêt immédiat du traitement.

Aucune donnée clinique de grossesse exposée au dienogest n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction qui pourrait être liée à l'effet progestatif du dienogest (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

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

Allaitement

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

7-7/ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié.

7-8/ Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques comportant au moins six cycles de traitement par Velbienne 2 mg/1 mg (n = 1834 femmes) sont : des saignements intercurrents (24 %) et des tensions ou douleurs mammaires (13 %).

Système d'organes	Fréquent 3 1/100 à < 1/10	Peu fréquent 3 1/1000 à < 1/100	Rare 3 1/10 000 à < 1/1000
Infections et infestations	Muguet	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Anémie	-
Affections du système immunitaire	-	Réactions d'hypersensibilité	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Variations pondérales	Modifications des lipides sanguins Hyperglycémie	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Anxiété Humeur dépressive	Insomnie Nervosité Altération de la libido	Dépression
Affections du système nerveux	Migraine Céphalées Etourdissements/fatigue	-	-
Affections oculaires	-	-	Troubles visuels
Affections cardiaques	-	-	Palpitations
Affections vasculaires	Hypertension / majoration d'une hypertension	Thromboses veineuses Thrombophlébite Hypotension Douleurs veineuses Douleurs des membres inférieurs	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Diarrhées Nausées	Gastrite Constipation Ballonnements	Dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Augmentation des gamma-GT	-	Perturbation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Exanthème Eczéma Dermatite acnéiforme Hypersudation Alopécie	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	Crampes musculaires	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Epaississement de l'endomètre Vulvovaginite Augmentation du volume mammaire Bouffées de chaleur	Kystes fibreux mammaires Modification des sécrétions vaginales	Augmentation du volume de myome utérin Infection fongique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Œdèmes des membres inférieurs	-

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque jusqu'à deux fois d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.
- Toute augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapie à base d'estrogène seul est substantiellement plus faible que celle observée chez les utilisatrices de combinaisons estrogène/progestatif.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 7.4).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (étude MWS - Million Women Study) sont présentés ci-après :

Etude MWS - risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS après une période de 5 ans*	Risque ratio et IC 95%#	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95%)
THS à base d'estrogène seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estrogène / progestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés. # Risque ratio global. Le risque ratio n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation. Note : l'incidence de fond du cancer du sein étant différent pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.			

Etudes US WHI - risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95%)
estrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
estrogène / progestatifs (CEE + MPA)#			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
CEE : estrogènes conjugués équinés ; MPA : acétate de médroxyprogestérone * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein. # Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu 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 plus élevé que chez les femmes non utilisatrices.			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

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

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 7.4). Selon la durée du traitement à base d'estrogène seul et la dose d'estrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque.

Dans l'étude MWS, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation à long terme de THS à base d'estrogène seul ou de THS combiné estrogène/progestatif a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer de l'ovaire.

Dans l'étude MWS, 5 ans d'utilisation de THS ont résulté en un cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 7.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après:

Etudes WHI - risque supplémentaire de TEV après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
THS oral à base d'estrogène seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné estrogène/progestérone			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie des artères coronaires :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estrogène/progestatif après l'âge de 60 ans (voir rubrique 7.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un traitement à base d'estrogène seul ou d'un traitement combiné estrogène/progestatif est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique.

Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base de l'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC, chez les femmes qui utilisent un THS, augmente avec l'âge (voir rubrique 7.4).

Etudes WHI combinées – risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune différenciation faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence après 65 ans (voir rubrique 7.4).

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème (voir rubrique 7.4).

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.

7-9/ Surdosage :

Aucun risque de toxicité aiguë n'a été mis en évidence dans les études de toxicité aiguë, même en cas de prise accidentelle d'une dose représentant plusieurs fois la dose thérapeutique.

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

8-1/ Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION (Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Code ATC : G03FA

Valérate d'estradiol

Le principe actif de Valbienne 2 mg/1 mg, 17 β estradiol de synthèse est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climateriques de la ménopause.

Dienogest

Le dienogest est un dérivé de la nortestostérone, dont l'affinité *in vitro* pour les récepteurs des progestatifs est 10 à 30 fois plus faible que celle des autres progestatifs de synthèse. Les études *in vivo* animal ont montré une forte activité progestative. *In vivo*, le dienogest est dépourvu d'activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques

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

Une aménorrhée (absence de saignement et de spotting) survient chez 83 à 86 % des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

Des saignements irréguliers et/ou des spottings surviennent chez 28 à 33 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 14 à 17 % du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

8-2/ Propriétés pharmacocinétiques générales :

Valérate d'estradiol

Après administration orale, le valérate d'estradiol est complètement absorbé. Le clivage en estradiol et acide valérique se produit au cours de l'absorption intestinale ou lors du premier passage hépatique.

Il en résulte la formation d'estradiol naturel et de ses métabolites, l'estrone et l'estriol.

L'acide valérique est très rapidement métabolisé. Après administration orale, 3 à 6 % de la dose sont directement biodisponibles sous forme d'estradiol.

Les concentrations plasmatiques de valérate d'estradiol s'élèvent 30 à 60 minutes après l'administration de 2 mg ; le pic plasmatique étant atteint au bout de 2 à 10 h, avec un rapport estrone-estradiol de 4/1.

La demi-vie plasmatique de l'estradiol circulant est d'environ 90 minutes. Ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, et 10 % seulement par voie fécale.

Après administration répétée de Velbienne 2 mg/1 mg, les concentrations moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre sont d'environ 61 pg/ml. La Cmax est de 105 pg/ml et la concentration minimale de 51 pg/ml.

Dienogest

Le dienogest est absorbé rapidement de manière quasi complète, sa biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1–2 h après administration orale.

Après administration répétée de Velbienne 2 mg/1 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de dienogest sont d'environ 26 ng/ml. La Cmax est de 66 ng/ml et la concentration minimale de 11 ng/ml.

La liaison du dienogest aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %. Aucune liaison aux protéines spécifiques de transport, telles que la SHBG et la CBG n'a été observée.

La demi-vie plasmatique du dienogest varie entre 6,5 et 12 h. L'accumulation de dienogest est donc très faible après 3 cycles de traitement (le facteur d'accumulation, calculé à partir de la ASC (0-24 h), est de 1,3). La clairance totale (Cl /F) du dienogest après administration orale de Velbienne 2 mg/1 mg chez la femme ménopausée est d'environ 3,2 l/h. Près de 86 % de la dose administrée sont éliminés dans les 6 jours suivant l'ingestion, dont environ 60 % dans les premières 24 h.

Les paramètres cinétiques du dienogest sont dose-dépendants pour des doses comprises entre 1 et 8 mg. Après administration répétée de Velbienne 2 mg/1 mg, l'état d'équilibre est atteint au bout de la 3^{ème} administration, avec des concentrations moyennes voisines de 26 ng/ml.

Les paramètres cinétiques du dienogest de Velbienne 2 mg/1 mg après administration répétée sont déduits de ceux établis après administration unique.

Le dienogest est essentiellement métabolisé par hydroxylation et conjugaison, donnant naissance à des métabolites presque totalement inactifs sur le plan endocrinien. Ces métabolites sont très rapidement éliminés du plasma ; aucun métabolite important à part le dienogest non modifié n'est retrouvé dans le plasma humain.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes présentant une affection rénale ou hépatique.

6) Données Pharmaceutiques :

9-1/ Incompatibilité :

Sans objet.

9-2/ Durée de conservation :

Durée de conservation : 2 ans.

9-3/ Conditions de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation.

9-4/ Nature du conditionnement primaire :

Comprimés pelliculés : Boite de 28 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/ PVDC / Alu.

9-5/ Précautions particulières d'élimination des médicaments utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments :

Les produits inutilisés ou déchets doivent être éliminés selon les directives locales pertinentes.

7) Conditions de prescription et de délivrance :

Tableau A (liste I).