

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé blanc :

Estradiol ..... 1,00 mg

Sous forme d'estradiol hémihydraté ..... 1,03 mg

pour un comprimé pelliculé

Comprimé gris :

Estradiol ..... 1,00 mg

Sous forme d'estradiol hémihydraté ..... 1,03 mg


Dydrogestérone ..... 10,00 mg

pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rond, biconvexe, imprimé 379 d'un côté et  de l'autre, de couleur blanche (comprimés ne contenant que de l'estradiol) ou de couleur grise (comprimés contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone).

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

CLIMASTON 1 mg/10 mg est un THS continu séquentiel.

Pendant les 14 premiers jours du cycle de 28 jours, prendre 1 comprimé contenant 1 mg d'estradiol par jour ; pendant les 14 jours suivants, prendre 1 comprimé contenant 1 mg d'estradiol et 10 mg de dydrogestérone.

Un nouveau cycle commence immédiatement après un cycle de 28 jours. Les patientes doivent prendre un comprimé par jour par voie orale, selon la séquence indiquée sur le conditionnement. Le traitement sera ininterrompu et continu.

Les jours de la semaine sont imprimés au dos des blisters. Commencer par prendre les comprimés blancs situés en regard de la flèche 1. Prendre ensuite les comprimés situés en regard de la flèche 2.

### Initiation du traitement par CLIMASTON 1 mg/10 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 traitement hormonal substitutif combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Chez les femmes traitées préalablement par un THS cyclique ou continu séquentiel, le traitement doit commencer le jour suivant la fin du traitement précédent.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spotting ou de saignements.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

#### 1. Traitement des symptômes post-ménopausiques

CLIMASTON 1 mg/10 mg :

Le traitement commence en général avec CLIMASTON 1 mg/10 mg. Ensuite, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels selon l'efficacité ou la réponse au traitement. Si les troubles liés au déficit estrogénique ne sont pas améliorés, le dosage peut être augmenté en utilisant CLIMASTON 2 mg/10 mg.

#### 2. Prévention de l'ostéoporose

Le THS pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique doit prendre en compte les effets attendus sur la masse osseuse qui sont dose-dépendants (voir rubrique 5.1) et la tolérance individuelle au traitement.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- Tumeurs dépendantes des progestatifs connues ou suspectées ;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique 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) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrie.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

#### **Examen clinique et surveillance**

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

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant. Les examens, y compris 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 CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ;

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

#### **Arrêt immédiat du traitement :**

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

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

#### **Hyperplasie endométriale**

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

#### **Profils des saignements**

Des métrorragies et des "spottings" peuvent généralement 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 doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

#### **Cancer du sein**

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives ou la tibolone (voir rubrique 4.8).

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée du traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E<sub>2</sub>) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

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.

#### **Accidents thrombo-emboliques veineux**

- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation : 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation : 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.

- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (Indice de Masse Corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée quatre à six semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

### **Maladie coronarienne**

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

### **Accidents vasculaires cérébraux**

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

### **Cancer des ovaires**

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5-10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

### **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 CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé.
- 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 (mesurés sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison, telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
- D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

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).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

##### **Précautions d'emploi**

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

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

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

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

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

CLIMASTON 1 mg/10 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

CLIMASTON 1 mg/10 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par CLIMASTON 1 mg/10 mg impose l'arrêt immédiat du traitement.

En clinique, les données sur un nombre important de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables de la dydrogestérone sur le fœtus.

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.

CLIMASTON 1 mg/10 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

CLIMASTON 1 mg/10 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et lors du suivi après commercialisation :

<b>Système organe /classe (MedDRA)</b>	<b>Fréquents &gt;1/100, &lt;1/10</b>	<b>Peu fréquents &gt;1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Rares &gt;1/10000, &lt;1/1000</b>	<b>Très rares &lt;1/10000 incluant des notifications isolées</b>
Infections et infestations		Candidose vaginale, syndrome de type cystite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant cystes et polypes)		Augmentation de la taille d'un léiomyome		
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire				Réaction d'hypersensibilité
Affections psychiatriques		Dépression, modification de la libido, nervosité		
Affections du système nerveux central	Migraine, céphalée,	Sensations vertigineuses		Chorée
Affections oculaires			Accentuation de la courbure de la cornée, irritation par les lentilles de contact	
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde
Affections vasculaires		Thromboembolie veineuse*, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices		Accident vasculaire cérébral
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale, flatulences	Dyspepsies		Vomissements
Affections hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire	Altération de la fonction hépatique, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales	

Systeme organe /classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)		Œdème de Quincke, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes des membres inférieurs	Douleur dorsale		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs/tension mammaires, saignements intercurrents et spottings, douleurs pelviennes	Modification de l'érosion cervicale, de la sécrétion cervicale, dysménorrhée, ménorragies, métrorragies	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel	
Affections congénitales, familiales et génétiques				Aggravation d'une porphyrie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Œdèmes périphériques		
Investigations	Augmentation du poids, diminution du poids			

\* pour des informations complémentaires : voir ci-dessous.

### Cancer du sein :

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80% ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95% : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95% : 1,21 – 1,40).

Pour les associations estro-progestatives, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95% : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95% : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95% : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95% : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :

- Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation,

- Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

Pour les utilisatrices d'associations œstrogène/progestatif :

- Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation,
- Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1000 femmes du groupe placebo :  
Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1000 femmes utilisant une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :  
Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4).

#### **Cancer de l'endomètre :**

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par œstrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'œstrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue fortement ce risque.

**Maladie thrombo-embolique veineuse** (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire) : plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe) :

#### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Tumeurs dépendantes des œstrogènes, bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire ;

Augmentation de la taille des tumeurs dépendantes des progestatifs (par exemple méningiome).

#### Affections du système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypertriglycéridémie

#### Affections du système nerveux

Probable démence, exacerbation d'une épilepsie

#### Affections vasculaires

Maladie thrombo-embolique artérielle

#### Affections gastro-intestinales

Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie pré-existante)

#### Investigations

Augmentation des hormones thyroïdiennes totales

### **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec CLIMASTON 1 mg/10 mg.



L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. En théorie, des symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence et sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.

Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes, pour administration séquentielle.**

Classification ATC : G03FB08

#### **Estradiol :**

La substance active, estradiol, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain et par conséquent est classée comme estrogène humain. L'estradiol est l'estrogène primaire et la plus active des hormones ovariennes. Les estrogènes endogènes sont impliqués dans certaines fonctions de l'utérus et des organes annexes, notamment dans la prolifération de l'endomètre et les modifications cycliques du col de l'utérus et du vagin.

Les estrogènes sont connus pour jouer un rôle important dans le métabolisme osseux et lipidique. De plus, les estrogènes affectent également le système nerveux autonome et peuvent avoir des actions psychotropes positives indirectes.

#### **Dydrogestérone :**

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 :**

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

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

Lors du traitement par CLIMASTON 2 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez environ 90 % des femmes, avec une durée moyenne de 5 jours. Elles commencent généralement le jour de prise du dernier comprimé de progestatif. Des saignements intercurrents et/ou des spotting surviennent chez environ 10 % des femmes. Au cours de la première année de traitement, une aménorrhée (absence de saignements ou spotting) survient chez 5 à 15 % des femmes par cycle.

Lors du traitement par CLIMASTON 1 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez 75 à 80 % des femmes. Le jour de survenue et la durée des saignements ainsi que le nombre de femmes ayant des saignements intercurrents ont été identiques à ce qui a été observé avec CLIMASTON 2 mg/10 mg. Cependant, il y avait plus de femmes présentant une aménorrhée par cycle (10 à 25 % par cycle).

- Prévention de l'ostéoporose :

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et à une diminution de la masse osseuse. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

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

L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement.

Après 2 ans de traitement par CLIMASTON 2 mg/10 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a été de 6,7 % ± 3,9 % (moyenne ± écart-type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 94,5 %.

Après 2 ans de traitement par CLIMASTON 1 mg/10 mg, l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire a été de  $5,2 \% \pm 3,8 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) et le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 93,0 %.

CLIMASTON a montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après deux ans de traitement avec 1 mg d'estradiol a été de  $2,7 \% \pm 4,2 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) au niveau du col du fémur,  $3,5 \% \pm 5,0 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) au niveau du trochanter et de  $2,7 \% \pm 6,7 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) au niveau du triangle de Ward, après 2 ans de traitement avec 2 mg d'estradiol, ces valeurs étaient respectivement de  $2,6\% \pm 5,0 \%$  ;  $4,6\% \pm 5,0 \%$  et  $4,1\% \pm 7,4 \%$ .

Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté a été de 67 à 78 % après traitement avec 1 mg d'estradiol et 71 à 88 % après traitement avec 2 mg d'estradiol.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Estradiol

Après administration orale, l'estradiol, composé de particules dont la taille a été réduite à moins de 5  $\mu\text{m}$ , est rapidement et activement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Les métabolites primaires non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone.

Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Les estrogènes sont excrétés dans la bile et réabsorbés par l'intestin. Ils sont dégradés au cours du cycle entéro-hépatique. Les estrogènes sont excrétés dans les urines sous forme de glucuronides et de composés sulfates biologiquement inactifs (90 à 95 %), ou dans les fécès (5 à 10 %) principalement sous forme non conjuguée.

Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

La C<sub>moyenne</sub> est de 28 pg/ml, la C<sub>min</sub> est de 20 pg/ml et la C<sub>max</sub> est de 54 pg/ml. Le rapport E1/E2 (estrone/estradiol) est de 7.0.

### Dydrogestérone

Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. L'élimination est complète en 72 heures.

La dydrogestérone est totalement métabolisée. Le principal métabolite, la 20  $\alpha$ -dihydrodydrogestérone (DHD), est présent dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17 $\alpha$ . Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique.

Après administration orale de dydrogestérone, les concentrations plasmatiques de DHD sont plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (AUC) et la C<sub>max</sub> sont respectivement de l'ordre de 40 et 25.

La dydrogestérone est rapidement absorbée. Les valeurs du T<sub>max</sub> de la dydrogestérone et de la DHD varient entre 0,5 et 2,5 heures.

Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures.

La C<sub>moyenne</sub> de la dihydrodydrogestérone est de 13 ng/ml, la C<sub>min</sub> est de 4,1 ng/ml et la C<sub>max</sub> de 63 ng/ml. La C<sub>moyenne</sub> de la dydrogestérone est de 0,38 ng/ml, la C<sub>min</sub> est inférieure à 0,1 ng/ml et la C<sub>max</sub> est de 2,5 ng/ml.

Contrairement à la progestérone, la dydrogestérone n'est pas éliminée dans les urines sous forme de prégnandiol. Il est ainsi possible de déterminer la production de progestérone endogène par le dosage du prégnandiol urinaire.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins qui ne figurent pas déjà dans d'autres rubriques du RCP.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

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

Pelliculage :

pour le comprimé blanc (contenant que de l'estradiol) : OPADRY Y-1-7000 blanc (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171)).

pour le comprimé gris (contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone) : OPADRY II gris 85F27664 (Polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172)).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 (échantillon), 28, 84 (3 X 28) ou 280 (10 X 28) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ou (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

### SOLVAY PHARMA

42 RUE ROUGET DE LISLE

BP 22

92151 SURESNES CEDEX

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

- 352 643-5 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC); boîte de 1 plaquette
- 352 644-1 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC); boîte de 3 plaquettes

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

**Estradiol, dydrogestérone**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Comprimé blanc :

Estradiol ..... 1,00 mg  
Sous forme d'estradiol hémihydraté ..... 1,03 mg

pour un comprimé pelliculé

Comprimé gris :

Estradiol ..... 1,00 mg  
Sous forme d'estradiol hémihydraté ..... 1,03 mg  
Dydrogestérone ..... 10,00 mg

pour un comprimé pelliculé

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Boîte de 1 ou 3 plaquettes de 28 comprimés.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Un examen est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement.

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

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

## 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

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

### Titulaire

**SOLVAY PHARMA**  
42 RUE ROUGET DE LISLE  
BP 22  
92151 SURESNES CEDEX

### Exploitant

**SOLVAY PHARMA**  
42 RUE ROUGET DE LISLE  
BP 22  
92151 SURESNES CEDEX

### Fabricant

SANS OBJET

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

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

## PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

Estradiol, hydrogestérone

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

Titulaire

**SOLVAY PHARMA**

Exploitant

**SOLVAY PHARMA**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.



## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé**  
**Estradiol, dydrogestérone**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

#### Indications thérapeutiques

CLIMASTON 1 mg/10 mg est un Traitement Hormonal Substitutif ou THS continu séquentiel. CLIMASTON 1 mg/10 mg convient aux femmes ménopausées qui n'ont plus leurs règles et aux femmes qui changent de THS cyclique ou séquentiel pour un THS continu sur les conseils de leur médecin.

CLIMASTON 1 mg/10 mg contient de l'estradiol et de la dydrogestérone. Ces hormones remplacent l'estradiol et la progestérone que vos ovaires produisent de la puberté à la ménopause. L'estrogène naturel produit par votre corps est aussi appelé estradiol. L'estradiol remplace l'estrogène naturel de votre corps, contrôlant ainsi les symptômes de la ménopause. Les femmes qui ont encore un utérus doivent normalement prendre une forme de progestérone (un progestatif) car les estrogènes seuls peuvent causer des problèmes en raison d'un développement exagéré de la muqueuse de l'utérus. La dydrogestérone est un progestatif qui est très similaire à la propre progestérone de la femme. La prise de dydrogestérone aide à prévenir le développement exagéré de la muqueuse utérine.

CLIMASTON 1 mg/10 mg est utilisé pour :

- traiter les symptômes de déficit en estrogène chez les femmes ménopausées et
- prévenir l'ostéoporose (amaigrissement des os).

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

**Ne prenez jamais CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :**

- êtes allergique (hypersensible) à l'estradiol, à la dydrogestérone ou à l'un des autres composants de CLIMASTON 1 mg/10 mg,
- avez, avez eu ou si votre médecin pense que vous pourriez avoir un cancer du sein,
- avez ou si votre médecin pense que vous pourriez avoir une tumeur qui est liée aux taux d'estrogènes dans votre sang (tel qu'un cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre)),
- avez ou si votre médecin pense que vous pourriez avoir une tumeur dépendante des progestatifs (néoplasmes),
- avez des saignements vaginaux dont le diagnostic n'est pas établi,
- avez un développement exagéré de la muqueuse utérine non traité (hyperplasie endométriale),
- avez ou avez eu des caillots de sang dans les veines ou les poumons (maladie thrombo-embolique veineuse),
- avez ou avez eu récemment une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, par exemple angine de poitrine, crise cardiaque,
- avez une maladie du foie ou avez eu une maladie du foie qui n'est pas complètement guérie,
- avez un trouble pigmentaire du sang (porphyrie),
- êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

*Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

**Arrêtez d'utiliser CLIMASTON 1 mg/10 mg et consultez votre médecin dès que possible si vous avez l'une des affections ou l'un des symptômes suivants :**

- si vous développez l'une des affections mentionnées dans la rubrique « Ne prenez jamais »,
- si vous développez un jaunissement de la peau (jaunisse),
- si vous avez des problèmes de foie,
- si votre pression artérielle augmente considérablement,
- si vous avez des maux de tête de type migraine,
- si vous débutez une grossesse.

**Faites attention avec CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

Avant de débuter ou de recommencer un THS, votre médecin vous interrogera à propos de vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Un examen clinique sera également effectué pouvant inclure un examen de vos seins et un examen pelvien.

Si vous prenez des estrogènes depuis plusieurs années, vous pouvez avoir un risque accru de développer un cancer du sein. Par conséquent vous devez contrôler régulièrement vos seins (auto-examen) et informer votre médecin de tout changement. Votre médecin vous dira quels sont les signes à rechercher.

Des tests de dépistage incluant une mammographie (une radio des seins) doivent être pratiqués selon les recommandations médicales en vigueur. Votre médecin vous informera de la fréquence de ces tests.

Des contrôles périodiques sont recommandés pendant l'utilisation de THS. Votre médecin vous informera de la fréquence de ces contrôles. Des contrôles plus fréquents peuvent être nécessaires si vous avez ou avez eu (notamment lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal précédent) l'une des affections mentionnées ci-dessous, ces affections pouvant réapparaître ou s'aggraver sous THS :

- grossesses dans l'utérus (fibromes),
- croissance de la muqueuse utérine en dehors de l'utérus (endométriome),
- antécédent ou facteurs de risque de caillots sanguin dans les veines ou les poumons (troubles thrombo-emboliques),
- risque accru de développer des tumeurs liées aux taux d'estrogènes dans le sang (par exemple si vous avez un parent proche ayant eu un cancer du sein),
- pression artérielle élevée,
- troubles du foie,
- diabète,
- calcul biliaire (lithiase biliaire),
- migraine ou maux de tête sévères,
- lupus érythémateux disséminé (maladie du système immunitaire qui affecte plusieurs organes du corps),
- développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale),
- épilepsie,
- asthme,
- maladie affectant le tympan et l'audition (otospongiose).

Veillez indiquer également à votre médecin si vous avez ou avez eu les affections suivantes qui nécessiteront une surveillance étroite :

- maladie du cœur,
- insuffisance rénale,
- taux élevé de graisses dans le sang (hypertriglycéridémie).

Des saignements inattendus ou spotting peuvent apparaître généralement les premiers mois après le début du traitement par un THS mais s'ils persistent pendant plusieurs mois ou s'ils persistent après l'arrêt du THS, informez votre médecin.

Les THS peuvent augmenter le risque de cancer du sein, de développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale), de caillots sanguins dans les veines ou les poumons (maladie thrombo-embolique veineuse), d'accident vasculaire cérébral, de cancer des ovaires et de démence. Demandez conseil à votre médecin.

CLIMASTON 1 mg/10 mg n'est pas indiqué chez les femmes qui peuvent être enceintes. En cas de doute, utilisez un contraceptif non hormonal. Consultez votre médecin.

Des modifications du taux de certaines protéines et hormones dans le sang peuvent apparaître. L'action des hormones sur le corps n'est pas modifiée. Vous devez informer votre médecin que vous prenez un THS si vous devez faire un examen sanguin.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament, un traitement à base de plantes, un alicament ou un complément alimentaire obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez informer votre médecin et prendre des précautions particulières si vous prenez un des médicaments suivants :

- anticonvulsivants (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne),
- anti-infectieux (tels que rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz),
- ritonavir, nelfinavir (traitements des infections par VIH [SIDA]),
- préparations à base de plantes contenant du millepertuis (certaines préparations à base de plantes utilisées notamment dans les symptômes de la ménopause contiennent l'extrait de la plante appelée millepertuis).

Ces médicaments peuvent empêcher CLIMASTON 1 mg/10 mg d'agir correctement, ce qui peut entraîner des saignements ou des spotting.

### *Interactions avec les aliments et les boissons*

CLIMASTON 1 mg/10 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

#### **Grossesse et allaitement**

CLIMASTON 1 mg/10 mg est indiqué uniquement chez la femme ménopausée.

Ne prenez pas CLIMASTON 1 mg/10 mg si vous êtes enceinte. Si vous n'êtes pas sûre d'être enceinte, vous devez effectuer un test de grossesse. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez arrêter de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg et en parlez à votre médecin.

Ne prenez pas CLIMASTON 1 mg/10 mg si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### *Sportifs*

Sans objet.

### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

L'effet de CLIMASTON sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. Il est improbable qu'il y ait un effet.

### *Liste des excipients à effet notoire*

#### **Informations importantes concernant certains composants de CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé contient du lactose (sucre du lait). Si vous avez été informé que vous êtes intolérant à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Cela inclut certains troubles héréditaires rares qui affectent la façon dont votre corps utilise le lactose.

### **3. COMMENT PRENDRE CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

**Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

Prenez un comprimé par jour, sans interruption entre les boîtes. Avalez le comprimé avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

La posologie usuelle initiale est :

Pendant les jours 1 à 14 du cycle	1 comprimé contenant 1 mg d'estradiol par jour
Pendant les jours 15 à 28 du cycle	1 comprimé contenant 1 mg d'estradiol et 10 mg de dydrogestérone par jour

A la fin des 28 jours du cycle, vous devez commencer immédiatement le traitement suivant.

Si vous ne prenez pas de THS ou de traitement combiné continu actuellement, commencez CLIMASTON 1 mg/10 mg à n'importe quel moment.

Si vous utilisez actuellement un THS cyclique (ce qui implique la prise de comprimés d'œstrogène et de progestatif pendant 28 jours maximum), commencez par prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé le jour suivant l'arrêt du traitement, c'est-à-dire à la fin de la phase progestative.

Votre médecin veillera à vous prescrire la dose la plus faible pendant une durée la plus courte possible pour traiter vos symptômes. Votre médecin peut augmenter la dose ultérieurement, si nécessaire.

CLIMASTON 1 mg/5 mg est le dosage le plus faible de CLIMASTON. CLIMASTON 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg sont des dosages plus forts.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus de CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Si vous ou quelqu'un d'autre prend trop de comprimés de CLIMASTON 1 mg/10 mg, il est peu probable que cela vous soit néfaste. Des nausées (sensation d'être malade), des vomissements, une somnolence et des sensations vertigineuses peuvent apparaître. Aucun traitement n'est nécessaire mais si vous êtes inquiète, demandez conseil à votre médecin.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

**Si vous oubliez de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

Prenez le comprimé oublié dès que vous vous en apercevez. Si cela fait plus de 12 heures depuis la dernière prise, prenez la dose suivante à l'heure habituelle sans prendre le comprimé oublié. Ne prenez pas de dose double. Des saignements ou des spotting peuvent apparaître si vous oubliez une dose.

**Si vous arrêtez de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé :**

N'arrêtez pas de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg sans en parler auparavant à votre médecin.

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 INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes :

Très fréquent :	Chez plus de 1 patiente traitée sur 10
Fréquent :	Chez moins de 1 patiente traitée sur 10 mais plus de 1 patient traité sur 100
Peu fréquent :	Chez moins de 1 patiente traitée sur 100 mais plus de 1 patient traité sur 1000
Rare :	Chez moins de 1 patiente traitée sur 1000 mais plus de 1 patient traité sur 10000
Très rare :	Chez moins de 1 patiente traitée sur 10000, incluant les cas isolés

Fréquents :

- migraine ; maux de tête ;
- sensation d'être malade (nausées) ; douleurs abdominales ; gaz (flatulence) ;
- crampes dans les jambes ;
- douleur ou tension des seins ; règles irrégulières (métrorragies) ou spotting post-ménopause ; douleur pelvienne ;
- sensation de faiblesse (asthénie) ;
- modification du poids.

Peu fréquents :

- syndrome de type inflammation de la vessie (cystite) ; muguet au niveau vagin (infection vaginale due à un champignon appelé Candida albicans) ;
- augmentation de la taille des grosseurs dans l'utérus (fibromes de plus grand volume) ;
- dépression ; modification de la libido ; nervosité ;
- sensation de vertiges ;
- augmentation de la pression sanguine (hypertension) ; rétrécissement des vaisseaux sanguins dans les jambes ou les bras diminuant le débit sanguin (maladie vasculaire périphérique) ; varices ; caillots sanguins dans les jambes ou les poumons (maladie thromboembolique veineuse) ;
- dyspepsie ;
- maladie de la vésicule biliaire ;
- réactions allergiques cutanées (telles que éruption, démangeaisons importantes (prurit) ou urticaire) ;
- douleur du dos ;
- modification du col de l'utérus (érosion du col utérin) ; écoulement provenant du col de l'utérus (pertes utérines) ; règles douloureuses (dysménorrhée) ; règles importantes (ménorragie) ;
- masse de liquide sous la peau apparaissant généralement comme un gonflement des chevilles (œdème périphérique).

Rares :

- modification de la surface des yeux (accentuation de la courbure de la cornée) ; intolérance aux lentilles de contact ;
- troubles du foie qui peuvent entraîner un jaunissement de la peau (jaunisse), une sensation de faiblesse (asthénie), un malaise général et une douleur abdominale ;
- gonflement des seins ; syndrome prémenstruel.

Très rares :

- pas assez de cellules rouges sanguines (anémie) ;
- réactions d'hypersensibilité ;

- mouvements musculaires anormaux (chorée) ;
- crise cardiaque (infarctus du myocarde) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vomissements ;
- gonflement de la peau autour du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer (angioedème) ; plaques rouges ou marron sur la peau érythème polymorphe/nouveaux) ; tâches ou points violacés sur la peau (purpura vasculaire) ; décoloration de la peau qui peut persister à l'arrêt du médicament (chloasma ou mélasme) ;
- aggravation d'une porphyrie (maladie pigmentaire du sang rare) ;

Il existe un risque légèrement augmenté de développer les maladies suivantes chez les femmes prenant un THS :

- cancer du sein
- développement exagéré ou cancer de la muqueuse utérine (hyperplasie ou cancer de l'endomètre)
- caillots sanguins dans les jambes ou les poumons (troubles thromboemboliques veineux)

Autres effets indésirables rapportés lors de l'utilisation d'un THS :

- tumeurs qui peuvent être affectées par les taux d'estrogènes, telles que cancer de l'endomètre, cancer des ovaires
- augmentation de la taille des tumeurs qui peuvent être affectées par les taux de progestatifs (par exemple méningiome)
- lupus érythémateux disséminé (une maladie dans laquelle le système immunitaire fonctionne mal et qui affecte plusieurs organes et tissus du corps)
- augmentation de certaines graisses du sang (hypertriglycéridémie)
- probable démence (il n'y a pas de preuve concluante concernant sa possible apparition)
- aggravation d'une épilepsie
- maladie thrombo-embolique artérielle
- inflammation du pancréas (pancréatite) (chez les femmes avec une hypertriglycéridémie pré-existante)
- augmentation des hormones thyroïdiennes totales

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

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

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?**

**Les substances actives sont** : l'estradiol et la dydrogestérone

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de 14 comprimés blancs contenant 1 mg d'estradiol par comprimé pour les 14 premiers jours du cycle et de 14 comprimés gris contenant 1 mg d'estradiol et 10 mg de dydrogestérone pour les 14 derniers jours du cycle.

**Les autres composants sont :**

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

Pelliculage :

pour le comprimé blanc (contenant que de l'estradiol) : OPADRY Y-1-7000 blanc (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171)).

pour le comprimé gris (contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone) : OPADRY II gris 85F27664 (Polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172)).

*Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est ce que CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés blancs et de comprimés pelliculés gris ; boîte de 14, 28, 84 (3 X 28) ou 280 comprimés.

Les comprimés sont gravés « 379 » sur une face et « S » pour Solvay sur l'autre

Les comprimés sont conditionnés dans un film PVC recouvert d'un film aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

**SOLVAY PHARMA**  
42 RUE ROUGET DE LISLE  
BP 22  
92151 SURESNES CEDEX

**Exploitant**

**SOLVAY PHARMA**  
42 RUE ROUGET DE LISLE  
BP 22  
92151 SURESNES CEDEX

**Fabricant**

**SOLVAY BIOLOGICALS B.V.**  
VEERWEG 12  
8121 AA OLST  
PAYS BAS

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[à compléter par le titulaire]

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.