

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.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

Prendre 1 comprimé par jour pendant 28 jours dans l'ordre suivant :

- les 14 premiers jours, prendre 1 comprimé contenant de l'estradiol,
- puis les 14 jours suivants, 1 comprimé contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone.

Un nouveau cycle commence dès le 29^{ème} jour, le traitement sera donc ininterrompu et continu. CLIMASTON 1 mg/10 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

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.

1. Traitement des symptômes post-ménopausiques

CLIMASTON 1 mg/10 mg, CLIMASTON 2 mg/10 mg :

Le traitement commence en général avec CLIMASTON 1 mg/10 mg. Ensuite, la posologie doit 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.

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).

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

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple: cancer de l'endomètre) ;
- 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 ;
- Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ;
- 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 (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). 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 : 1^{er} 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 ;
- céphalée 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.

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

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 de 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 équinés (CEE) ou à l'estradiol (E₂) 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 équinés 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 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 (IMC > 30 kg/m²), 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 les 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 4 à 6 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 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 à 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 (thyroïd binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés 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.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Précautions d'emploi

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs 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, oxcarbazépine) 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 et des progestatifs.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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 pas d'effet 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 :

Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents >1/100, <1/10	Peu fréquents >1/1000, <1/100	Rares >1/10000, <1/1000	Très rares <1/10000 incluant des notifications isolées
Infections		Syndrome de type cystite, candidose vaginale		
Tumeurs bénignes, malignes et indéterminées		Augmentation de la taille d'un léiomyome		
Troubles du système sanguin et lymphatique				Anémie hémolytique
Troubles psychiatriques		Dépression, modification de la libido, nervosité		
Troubles du système nerveux central	Céphalée, migraine	Sensations vertigineuses		Chorée
Troubles oculaires			Irritation par les lentilles de contact, accentuation de la courbure de la cornée	
Troubles cardiaques				Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires		Hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices, thromboembolie veineuse		Accident vasculaire cérébral
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, douleur abdominale, flatulences	Dyspepsies		Vomissements
Troubles hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire	Altération de la fonction hépatique, parfois avec asthénie ou malaise, ictère, douleurs abdominales	
Maladies de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques, éruption, urticaire, prurit		Chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire, œdème de Quincke
Troubles ostéo-musculaires et du tissu conjonctif	Crampes des membres inférieurs	Douleur dorsale		

Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents >1/100, <1/10	Peu fréquents >1/1000, <1/100	Rares >1/10000, <1/1000	Très rares <1/10000 incluant des notifications isolées
Troubles du système génital et des seins	Douleurs/Tension mammaires, saignements intercurrents et spotting, douleurs pelviennes	Modification de l'érosion cervicale, de la sécrétion cervicale, dysménorrhée, ménorragies, métrorragies	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel	
Troubles congénitaux et familiaux/génétiques				Aggravation d'une porphyrie
Atteinte de l'état général et réactions locales	Asthénie	Œdèmes périphériques		
Examens	Augmentation / Diminution du poids			

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 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans,
- sur 1 000 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 estrogène/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 estrogène/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 1 000 femmes du groupe placebo :
 - Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.

- Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/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 estrogènes 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 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes 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'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

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

- tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- 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. ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. En théorie, des symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence, 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

PROGESTATIFS ET ESTROGENES, POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE

Classification ATC : G03FB08 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estradiol :

Le principe actif, 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 climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

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

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 % ± 3,8 % (moyenne ± 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 % ± 4,2% (moyenne ± écart-type) au niveau du col du fémur, 3,5 % ± 5,0 % (moyenne ± écart-type) au niveau du trochanter et de 2,7 % ± 6,7 % (moyenne ± 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% ± 5,0 % ; 4,6% ± 5,0 % et 4,1% ± 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 µm, 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 de ce 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 concentration moyenne (Cmoyenne) est de 28 pg/ml, la concentration minimale (Cmin) de 20 pg/ml et la concentration maximale (Cmax) 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 sont excrétés dans les urines. L'élimination est complète en 72 heures.

La dydrogestérone est totalement métabolisée. Le métabolite principal, la 20α-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 α . Ceci explique l'absence d'activité œstrogénique 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 courbe (AUC) et la Cmax sont respectivement de l'ordre de 40 et 25.

La dydrogestérone est rapidement absorbée : les valeurs du Tmax 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 Cmoyenne de la dihydrodydrogestérone est de 13 ng/ml, la Cmin est de 4,1 ng/ml et la Cmax de 63 ng/ml. La Cmoyenne de la dydrogestérone est de 0,38 ng/ml, la Cmin est inférieure à 0,1 ng/ml et la Cmax 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

Des doses élevées supraphysiologiques (surdosages prolongés) d'œstradiol ont été associées au développement de tumeurs dans les organes cibles œstrogéno-dépendants chez toutes les espèces de rongeurs étudiées.

Les changements observés avec la dydrogestérone dans les études de toxicité animale sont caractéristiques des substances apparentées à la progestérone. Les données in vitro et in vivo n'ont mis en évidence aucun effet mutagène de la dydrogestérone. Dans les études à long terme, les doses administrées chez le rat et la souris étaient suffisantes pour produire des changements hormono-induits mais n'avaient pas de potentiel carcinogène.

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'œstradiol) : OPADRY Y-1-7000 blanc (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171)).

pour le comprimé gris (contenant de l'œstradiol 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

Boîtes de 1 x 28 comprimés et de 3 x 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Les jours de la semaine sont imprimés au dos des plaquettes thermoformées. Utiliser d'abord les comprimés figurant au regard de la flèche 1. Puis prendre les comprimés figurant en regard de la flèche 2.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SOLVAY PHARMA

42 RUE ROUGET DE LISLE
BP 22
92151 SURESNES CEDEX

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

- 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

SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. VAN HOUTENLAAN 36
1381 CP WEESP
PAYS-BAS

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, dydrogestérone

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 quel 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

Ce médicament est préconisé dans le traitement des troubles dus à un déficit en estrogènes lié à la ménopause. C'est un traitement hormonal substitutif ou THS.

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans la prévention de l'ostéoporose liée à la ménopause, chez la femme ayant un risque accru de fracture et présentant soit une intolérance soit une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

Le choix de ce traitement doit être discuté avec votre médecin.

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

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.

Contre-indications

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

- antécédents ou maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles en cours (phlébite, embolie pulmonaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- cancer du sein, de l'utérus, ou tout autre cancer estrogéno-dépendant,

- hyperplasie de l'endomètre (développement exagéré de la muqueuse utérine),
- saignements vaginaux non diagnostiqués,
- certaines maladies du foie,
- allergie connue à l'un des composants,
- porphyrie (maladie héréditaire).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

Un examen médical est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement. A intervalles réguliers (au moins une fois par an), votre médecin sera amené à discuter avec vous des bénéfices et des risques associés à un traitement hormonal substitutif afin d'évaluer si vous devez poursuivre ou arrêter votre traitement.

Un examen clinique régulier des seins sera effectué par votre médecin, en particulier en cas d'antécédents de cancer du sein dans votre famille ou si vous présentez des kystes ou des nodules des seins. Votre médecin pourra également être amené à vous prescrire une mammographie. Prévenez votre médecin si vous constatez une modification de vos seins pendant le traitement.

Les femmes qui utilisent un traitement hormonal substitutif ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un cancer du sein ou de l'utérus, et peut-être un accident cardiovasculaire ou un accident vasculaire cérébral.

Signalez à votre médecin toute maladie survenant en cours de traitement. Dans les situations suivantes, le traitement de la ménopause n'est pas contre-indiqué mais nécessite une surveillance particulière : hypertension artérielle, diabète, endométriose (affection caractérisée par la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus), fibrome utérin, troubles hépatiques ou biliaires, épilepsie, migraine ou maux de tête sévères, insuffisance rénale ou cardiaque, asthme, lupus (maladie sévère atteignant notamment la peau), otospongiose (affection de l'oreille entraînant une baisse de l'audition).

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des signes suivants:

- réactions allergiques (respiration difficile, oppression thoracique, éruption généralisée à type d'urticaire, démangeaisons) ;
- jaunisse (au niveau des yeux et de la peau) ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- douleur inhabituelle dans les jambes, faiblesse dans les membres ;
- douleur de la poitrine, pouls irrégulier, essoufflement soudain ;
- perte de connaissance, confusion, maux de têtes sévères inhabituels, vertiges, troubles visuels, élocution ralentie ou perte de la parole ;
- grossesse ;
- grosseur au niveau des seins.

Prévenez votre médecin si vous devez rester alitée ou si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Si les symptômes de déficit en estrogènes liés à la ménopause persistent malgré le traitement, parlez-en à votre médecin.

Si des saignements abondants surviennent, consultez votre médecin.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament notamment des anti-convulsivants, des anti-tuberculeux ou des traitements du SIDA tels que : la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz ou des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous prenez ce médicament, interrompez le traitement et parlez-en à votre médecin.

La découverte d'une grossesse exposée par mégarde à ce médicament n'en justifie pas l'interruption.

Sportifs

Sans objet.

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

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

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

Lactose monohydraté

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

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau sans être croqués.

La posologie usuelle est de 1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs en commençant par les comprimés blancs pendant 14 jours, puis en continuant avec les comprimés gris pendant 14 jours. A la fin des 28 jours de traitement, enchaîner directement avec les 28 jours de traitement suivants.

Si vous avez toujours vos règles, il est recommandé de commencer le traitement le premier jour des règles.

Des saignements cycliques réguliers surviennent chez la plupart des femmes en général en fin de phase estroprogestative (comprimés gris) ou en tout début de phase estrogénique (comprimés blancs).

Ces saignements sont normaux et peu abondants. Si des saignements abondants ou irréguliers surviennent, consultez votre médecin.

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 :

Les signes de surdosage sont habituellement une sensation de douleur au niveau des seins, un gonflement du ventre, des flatulences, des nausées, des vomissements, une irritabilité, des saignements. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

En cas de persistance des signes, demandez l'avis de 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 :

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, puis poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Si vous n'avez pas pris de comprimé plusieurs jours de suite, des saignements irréguliers peuvent apparaître.

En cas de doute, consultez votre médecin.

Risque de syndrome de sevrage

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

A l'arrêt du traitement, les signes de déficit en estrogènes liés à la ménopause peuvent réapparaître.

DANS TOUS LES CAS, CONFORMEZ-VOUS STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

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.

Sont fréquemment observés au cours d'un traitement hormonal de la ménopause:

- une tension des seins,
- des saignements génitaux,
- des douleurs et gonflements abdominaux,
- des nausées,
- des maux de tête,
- des règles douloureuses,
- des pertes vaginales.

Sont rarement observés :

- des vomissements,
- des perturbations du bilan hépatique (foie), un ictère (jaunisse), une affection de la vésicule biliaire,
- des perturbations de la libido,
- des troubles cutanés.

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.

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

N'utiliser pas CLIMASTON 1 mg/ 10 mg, comprimé pelliculé si vous constatez des signes de détérioration.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

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

Les substances actives sont :

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

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 ; boîte de 1 ou 3 plaquettes de 28 comprimés.

Le comprimé blanc contient un estrogène (l'estradiol).

Le comprimé gris contient un estrogène (l'estradiol) et un progestatif (la dydrogestérone).

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 PHARMACEUTICALS B.V.

C.J. VAN HOUTENLAAN 36

1381 CP WEESP

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.