

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

14 comprimés blancs :

Chaque comprimé contient 1 mg de 17 β -estradiol (sous forme hémihydratée).

14 comprimés gris :

Chaque comprimé contient 1 mg de 17 β -estradiol (sous forme hémihydratée) et 10 mg de dydrogestérone.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté : 119,1 mg par comprimé pelliculé blanc et 110,2 mg par comprimé pelliculé gris.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé, rond, biconvexe (7 mm), imprimé 379 d'un côté, de couleur blanche (comprimés à 1 mg) ou de couleur grise (comprimés à 1 mg/10 mg).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

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 (voir aussi rubrique 4.4).

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 par voie orale.

L'estrogène est administré continuellement. Le progestatif est ajouté pendant les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, de façon séquentielle.

Le traitement commence avec 1 comprimé blanc par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé gris pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours.

CLIMASTON 1 mg/10 mg doit être pris de façon continue sans arrêt entre les plaquettes.

Pour débuter 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).

En général, le traitement combiné séquentiel commence avec CLIMASTON 1 mg/10 mg.

Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement.

Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour.

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

CLIMASTON 1 mg/10 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Population pédiatrique

L'utilisation de CLIMASTON 1 mg/10 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

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 ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- 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 ;
- Porphyrurie,
- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

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.

Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

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, incluant une imagerie médicale telle qu'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 ;
- 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 ;
- méningiome.

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 et cancer de l'endomètre

Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. 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 (voir rubrique 4.8). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estro-progestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.

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 doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS.

Pour les associations estro-progestatives :

- Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient significative après environ 3 ans (voir rubrique 4.8).

Pour les estrogènes seuls :

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estro-progestatives (voir rubrique 4.8).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer des ovaires

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (Indice de Masse Corporelle > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, 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.
- Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thrombo-emboliques mais ayant des antécédents familiaux (1^{er} degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. 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 protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estro-progestatif ou estrogènes seuls.

Pour les associations estro-progestatives :

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estro-progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de traitements estro-progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.

Pour les estrogènes seuls :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les traitements combinés estro-progestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- 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. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Cette association estro-progestative n'est pas contraceptive.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des estrogènes et des progestatifs peut être diminuée :

- Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs 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 et des progestatifs.
- D'un point de vue clinique, 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.

4.6. Fertilité, 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.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogesterone chez la femme enceinte. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à une association estro-progestative.

Allaitement

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

Fertilité

CLIMASTON 1 mg/10 mg n'a pas d'indication au cours de la période de fertilité.

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 les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par l'association estradiol/dydrogesterone lors des essais cliniques sont : maux de tête, douleurs abdominales, douleur/tension mammaire et douleur dorsale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques (n = 4929) aux fréquences indiquées ci-dessous. *La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés spontanément et non observés lors des essais cliniques est « rare ».

| Système organe / classe (MedDRA) | Très fréquents ≥1/10 | Fréquents ≥1/100 à <1/10 | Peu fréquents ≥1/1000 à <1/100 | Rares ≥1/10000 à <1/1000 |
|---|---------------------------------|--|--|--|
| Infections et infestations | | Candidose vaginale | Symptômes de type cystite | |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | | | Augmentation de la taille d'un léiomyome | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | Anémie hémolytique* |
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité | |
| Affections psychiatriques | | Dépression, nervosité | Modification de la libido | |
| Affections du système nerveux central | Céphalée | Migraine, sensations vertigineuses | | Meningiome* |
| Affections oculaires | | | | Accentuation de la courbure de la cornée*, irritation par les lentilles de contact* |
| Affections cardiaques | | | | Infarctus du myocarde |
| Affections vasculaires | | | Thrombo-embolie veineuse, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices | Accident vasculaire cérébral* |
| Affections gastro-intestinales | Douleur abdominale | Nausées, vomissements, distension abdominale (incluant flatulences) | Dyspepsies | |
| Affections hépatobiliaires | | | Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales, troubles de la vésicule biliaire | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit) | | Angioedème, purpura vasculaire, érythème noueux*, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement* |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Douleur dorsale | | | Crampes dans les jambes* |

| | | | | |
|---|----------------------------|---|---|--|
| Affections des organes de reproduction et du sein | Douleurs/tension mammaires | Troubles des règles (incluant spottings post-ménopausiques, métrorragies, ménorragies, oligo-aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, sécrétions cervicales | Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Maladie asthénique (asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique | | |
| Investigations | | Augmentation du poids | Diminution du poids | |

Cancer du sein :

Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estro-progestatif pendant plus de 5 ans.

Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estro-progestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :

Etude Million Women Study (MWS) – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

| Age (année) | Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisées de THS pendant une période de 5 ans ^a | Risque relatif et intervalle de confiance (IC) 95% | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%) |
|--|--|--|---|
| Pour les estrogènes seuls | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,2 | 1 - 2 (0 - 3) |
| Pour les associations estro-progestatives | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,7 | 6 (5 - 7) |

risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.
Note : L'incidence des cancers du sein étant différentes dans les pays de l'EU, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement

^a données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés

Etude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

| Age (année) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans | Risque relatif et IC 95% | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%) |
|---|---|--------------------------|---|
| Pour les estrogènes conjugués équinés (CEE) seuls | | | |
| 50 - 79 | 21 | 0,8 (0,7 - 1,0) | -4 (-6 - 0) ^b |
| Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA* | | | |
| 50 - 79 | 14 | 1,2 (1,0 - 1,5) | +4 (0 - 9) |

*Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

^b Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées avec un utérus :

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.

L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95% 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thrombo-embolique veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

Etudes WHI – Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d'utilisation

| Age (année) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans | Risque relatif et IC 95% | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS |
|--|---|--------------------------|---|
| Pour les estrogènes seuls par voie orale ^c | | | |
| 50 - 59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Pour les associations estro-progestatives par voie orale | | | |
| 50 - 59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 – 13) |

^c Etude chez les femmes non hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estro-progestatifs de plus de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral

L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estro-progestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.

Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée d'utilisation. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral^d après 5 ans d'utilisation

| Age (année) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans | Risque relatif et IC 95% | Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS |
|-------------|---|--------------------------|---|
| 50 - 59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

^d aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Tumeurs dépendantes des estrogènes, bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille d'un méningiome.

Affections du système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypertriglycéridémie.

Affections du système nerveux

Probable démence, chorée, exacerbation d'une épilepsie.

Affections vasculaires

Maladie thrombo-embolique artérielle

Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Erythème polymorphe.

Affections rénales et urinaires

Incontinence urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein

Maladie fibrokystique du sein, érosion cervicale.

Affections congénitales, familiales et génétiques

Aggravation d'une porphyrie.

Investigations

Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. Des symptômes tels que nausées, vomissements, tension mammaire, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, somnolence/fatigue et saignement de privation peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.

Population pédiatrique

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, code ATC : G03FB08.

Estradiol :

La substance active, 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 climatiques de la ménopause.

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

Dydrogestérone :

La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.

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 1 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez 76% des femmes et durent en moyenne 5 jours. Les hémorragies de privation commencent généralement le jour de la dernière prise du comprimé de la phase progestative (c'est-à-dire le 28^{ème} jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont survenus chez 23% des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 15% des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement. Des aménorrhées (absence de saignement ou de spotting) surviennent dans 21% des cycles durant la 1^{ère} année de traitement.

- 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. 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.

Pour 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 1 mg/10 mg a montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après deux ans de traitement avec CLIMASTON 1 mg/10 mg 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. 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 CLIMASTON 1 mg/10 mg.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Estradiol

Absorption

L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

| Estradiol 1 mg | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|---------------|
| Paramètres | E2 | E1 | Paramètres | E1S |
| C _{max} (pg/ml) | 71 (36) | 310 (99) | C _{max} (ng/ml) | 9,3 (3,9) |
| C _{min} (pg/ml) | 18,6 (9,4) | 114 (50) | C _{min} (ng/ml) | 2,099 (1,340) |
| C _{moy} (pg/ml) | 30,1 (11,0) | 194 (72) | C _{moy} (ng/ml) | 4,695 (2,350) |
| ASC ₀₋₂₄ (pg.h/ml) | 725 (270) | 4767 (1857) | ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml) | 112,7 (55,1) |

Distribution

Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liée. Environ 98 – 99% de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques, dont environ 30 – 52% à l'albumine et 46 – 69% à la sex-hormone binding globulin (SHBG).

Biotransformation

Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites 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. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.

Élimination

Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.

Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

Dose-dépendance et temps-dépendance

Après administration orale journalière de CLIMASTON, les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours.

Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours.

Dydrogestérone

Absorption

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un T_{max} compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28%.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) à l'état d'équilibre. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

| Dydrogestérone 10 mg | | |
|--------------------------|-------------|---------------|
| Paramètres | D | DHD |
| C _{max} (ng/ml) | 2,54 (1,80) | 62,50 (33,10) |

| | | |
|------------------------------|-------------|-----------------|
| C _{min} (pg/ml) | 0,13 (0,07) | 3,70 (1,67) |
| C _{moy} (pg/ml) | 0,42 (0,25) | 13,04 (4,77) |
| ASC _{0-t} (ng.h/ml) | 9,14 (6,43) | 311,17 (114,35) |

Distribution

Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90% aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 α -dihydrodydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. 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. 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 estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.

Élimination

Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjugée.

Dose-dépendance et temps-dépendance

Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (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 1 mg estradiol) : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171).

Pour le comprimé gris (contenant 1 mg estradiol et 10 mg de dydrogestérone) : polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 84 ou 280 (10 x 28) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

MYLAN MEDICAL SAS

42, RUE ROUGET DE LISLE
92150 SURESNES

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 ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

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

Cette présentation contient 1 mg d'estradiol par comprimé pour les 14 premiers jours du cycle (comprimés blancs). Pour la seconde partie de 14 jours d'un cycle de 28 jours, un comprimé contient 1 mg d'estradiol et 10 mg de dydrogestérone (comprimés gris).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s) 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 VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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

Sans objet.

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

MYLAN MEDICAL SAS

42 RUE ROUGET DE LISLE

92150 SURESNES

Exploitant

MYLAN MEDICAL SAS

42 RUE ROUGET DE LISLE

92150 SURESNES

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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 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 MARCHÉ

MYLAN MEDICAL SAS

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU 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 DU 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 cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Le nom complet de ce médicament est CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé. Dans cette notice, le nom abrégé CLIMASTON est utilisé.

Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

CLIMASTON est un traitement hormonal substitutif (THS). Il contient deux types d'hormones féminines, un estrogène, l'estradiol et un progestatif, la dydrogestérone. CLIMASTON est utilisé chez les femmes ménopausées qui n'ont plus leurs règles depuis plus de 6 mois.

CLIMASTON est utilisé :

Pour soulager les symptômes apparaissant après la ménopause

Pendant la ménopause, la quantité d'estrogènes produits par le corps de la femme diminue et peut entraîner des symptômes tels qu'une chaleur au niveau du visage, du cou et de la poitrine (bouffées de chaleur). CLIMASTON soulage ces symptômes après la ménopause. Votre médecin vous prescrira CLIMASTON uniquement si ces symptômes affectent de façon importante votre qualité de vie.

Dans la prévention de l'ostéoporose

Après la ménopause, certaines femmes peuvent avoir des os qui deviennent fragiles (ostéoporose). Les différents choix de traitement doivent être discutés avec votre médecin. Si vous avez un risque accru de fractures dues à l'ostéoporose et si d'autres médicaments ne vous conviennent pas, votre médecin pourra vous prescrire CLIMASTON pour prévenir l'ostéoporose après la ménopause.

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

Antécédents médicaux et examens réguliers

L'utilisation d'un THS entraîne des risques qui doivent être pris en compte au moment de décider s'il convient de prendre, ou de poursuivre votre traitement.

L'expérience chez la femme ayant une ménopause précoce (due à une insuffisance ovarienne ou à une opération chirurgicale) est limitée. Si vous avez une ménopause précoce, les risques liés à l'utilisation d'un THS sont différents. Veuillez en parler à votre médecin.

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 nécessaire.

Après avoir débuté le traitement par CLIMASTON, vous devrez consulter régulièrement votre médecin pour faire des examens (au moins une fois par an). Lors de ces examens, votre médecin sera amené à discuter avec vous des bénéfices et des risques si vous continuez le traitement par CLIMASTON.

Faites des examens réguliers des seins, comme recommandé par votre médecin.

Ne prenez jamais CLIMASTON si l'une des conditions suivantes s'applique à vous. Si vous avez des doutes sur un des points ci-dessous, parlez-en à votre médecin avant de prendre CLIMASTON.

Ne prenez jamais CLIMASTON :

- si vous avez ou avez eu un **cancer du sein** ou en cas de suspicion,
- si vous avez un **cancer sensible aux estrogènes**, tel qu'un cancer de la muqueuse utérine (*endomètre*) ou en cas de suspicion,
- si vous avez des **saignements vaginaux** de cause inconnue,
- si vous avez un **développement exagéré de la muqueuse utérine** (*hyperplasie endométriale*) non traité,
- si vous avez ou avez eu **des caillots de sang dans les veines** (*thromboses*), dans les jambes (*thrombose veineuse profonde*), ou dans les poumons (*embolie pulmonaire*),
- si vous avez **des troubles de la coagulation** (*tels qu'un déficit en protéine C, protéine S ou en antithrombine*),
- si vous avez ou avez eu récemment une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, par exemple **crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou angine de poitrine**,
- si vous avez ou avez eu une **maladie du foie** et que les tests hépatiques ne sont pas retournés à la normale,
- si vous avez un trouble rare du sang appelé « porphyrie » qui est transmis par votre famille (maladie héréditaire),
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'estradiol, à la dydrogestérone ou à l'un des composants de ce médicament (listés en rubrique 6).

Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois lors de l'utilisation de CLIMASTON, arrêtez le traitement immédiatement et consultez votre médecin.

Avertissements et précautions

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

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CLIMASTON si vous avez eu l'une des affections suivantes, car elles pourraient réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par CLIMASTON. Dans ce cas, vous devez consulter votre médecin pour faire des examens plus réguliers :

- fibromes dans l'utérus,
- croissance de la muqueuse utérine en dehors de l'utérus (*endométriose*) ou antécédent de développement exagéré de la muqueuse utérine (*hyperplasie endométriale*),
- tumeur du cerveau qui peut être affectée par les taux de progestatifs (*méningiome*),
- risque accru de développer des caillots sanguins (voir « Caillots sanguins dans une veine (*thrombose*) »),
- risque accru de développer un cancer sensible aux estrogènes (par exemple si vous avez une mère, une sœur ou une grand-mère ayant eu un cancer du sein),
- pression artérielle élevée,
- troubles du foie, tels qu'une tumeur bénigne du foie,
- diabète,
- lithiase biliaire,
- migraine ou maux de tête sévères,
- maladie du système immunitaire qui affecte plusieurs organes du corps (*lupus érythémateux disséminé, LED*),
- épilepsie,
- asthme,

- maladie affectant le tympan et l'audition (*otospongiose*),
- taux très élevé de graisses dans votre sang (*triglycérides*),
- rétention liquidienne due à des troubles du cœur ou des reins.

Arrêtez de prendre CLIMASTON et consultez immédiatement votre médecin :

Si vous notez l'une des affections suivantes lors du traitement par THS :

- l'une des affections mentionnées dans la rubrique « Ne prenez jamais CLIMASTON »,
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*), qui peut être le signe d'une maladie du foie,
- votre pression artérielle augmente considérablement (les symptômes peuvent être maux de tête, fatigue, sensations vertigineuses),
- des maux de tête de type migraine qui apparaissent pour la première fois,
- si vous débutez une grossesse,
- si vous notez des signes de caillots sanguins, tels que
 - gonflement douloureux et rougeur des jambes,
 - douleur soudaine dans la poitrine,
 - difficulté à respirer.

Pour plus d'information, voir « Caillots sanguins dans une veine (*thrombose*) ».

Note : CLIMASTON n'est pas contraceptif. Si vous avez eu vos dernières règles depuis moins de 12 mois ou si vous avez moins de 50 ans, vous pourriez toujours avoir besoin d'un contraceptif en plus pour prévenir une grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

THS et cancer

Développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre)

La prise d'estrogènes seuls augmentera le risque de développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et de cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre).

Le progestatif dans CLIMASTON vous protège de ce sur-risque.

Saignements inattendus

Vous allez avoir des saignements une fois par mois (appelés saignements de privation) pendant le traitement par CLIMASTON. Cependant, si vous avez des saignements irréguliers ou des gouttes de sang (spotting) en dehors de vos saignements mensuels qui :

- continuent après les 6 premiers mois de traitement,
- commencent après avoir pris CLIMASTON pendant plus de 6 mois,
- continuent après l'arrêt de CLIMASTON

consultez votre médecin dès que possible.

Cancer du sein

Des données suggèrent que la prise de THS combiné estro-progestatif et probablement aussi la prise d'estrogènes seuls peut augmenter le risque de cancer du sein. Ce sur-risque dépend de la durée d'utilisation du THS et apparaît après quelques années. Cependant, il retourne au niveau normal après quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Comparaison :

Si l'on considère les femmes âgées de 50 à 79 ans qui ne prennent pas de THS, en moyenne 9 à 17 femmes sur 1000 se verront diagnostiquer un cancer du sein au cours d'une période de 5 ans. Pour les femmes âgées de 50 à 79 ans qui prennent un THS estro-progestatif pendant une période de 5 ans, le nombre de cas sera de 13 à 23 sur 1000 utilisatrices (soit 4 à 6 cas supplémentaires).

- **Contrôlez régulièrement vos seins et informez votre médecin si vous notez des changements, tels que :**
 - capitons de la peau,
 - modifications du mamelon,
 - tout gonflement que vous pouvez voir ou sentir.

De plus, il vous est recommandé de participer aux programmes de dépistage par mammographie, lorsqu'ils vous sont proposés. Pour la mammographie de dépistage, il est important d'informer l'infirmière/le professionnel de santé effectuant la mammographie (rayon-x) que vous utilisez un THS, celui-ci pouvant augmenter la densité mammaire et ainsi influencer sur les résultats de l'examen. En cas de densité mammaire augmentée, il se peut que la mammographie ne permette pas de détecter toutes les masses.

Cancer des ovaires

Le cancer des ovaires est rare (beaucoup plus rare que le cancer du sein). L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien.

Le risque de cancer ovarien varie en fonction de l'âge. Par exemple, chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez 2 femmes sur 2000 en moyenne sur une période de 5 ans. Chez les femmes ayant pris un THS pendant 5 ans, il y aura environ 3 cas sur 2000 utilisatrices (soit environ un cas supplémentaire).

Effets du THS sur le cœur ou la circulation

Caillots sanguins dans une veine (thrombose)

Le risque de **caillots sanguins dans les veines** est environ 1,3 à 3 fois plus élevé chez les utilisatrices de THS que chez les non utilisatrices, en particulier pendant la première année d'utilisation.

Les caillots sanguins peuvent être graves, et si un caillot va jusqu'aux poumons, il peut causer une douleur dans la poitrine, un essoufflement, un évanouissement ou même la mort.

Vous avez plus de risques d'avoir un caillot sanguin dans vos veines si vous vieillissez et que l'une de ces conditions s'applique à vous. Informez votre médecin si l'un de ces situations s'applique à vous :

- vous ne pouvez pas marcher pendant une longue période suite à une intervention chirurgicale importante, une blessure ou une maladie (voir aussi rubrique 3, Si vous devez subir une intervention chirurgicale),
- vous êtes obèse (IMC > 30 kg/m²),
- vous avez des problèmes de coagulation qui nécessitent un traitement à long terme avec un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins,
- vous avez un parent proche qui a eu des caillots sanguins dans la jambe, les poumons ou un autre organe,
- vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED),
- vous avez un cancer.

Pour les signes de caillots sanguins, voir « Arrêtez de prendre CLIMASTON et consultez immédiatement votre médecin ».

Comparaison :

Si l'on considère les femmes d'une cinquantaine d'années qui ne prennent pas de THS, en moyenne 4 à 7 femmes sur 1000 ont un risque d'avoir un caillot sanguin, au cours d'une période de 5 ans. Pour les femmes d'une cinquantaine d'années qui prennent un THS estro-progestatif pendant une période de 5 ans, le nombre de cas sera de 9 à 12 sur 1000 utilisatrices (soit 5 cas supplémentaires).

Maladie cardiaque (crise cardiaque)

Il n'y a pas de preuves que le THS participe à la prévention d'une crise cardiaque. Les femmes de plus de 60 ans, prenant un THS estro-progestatif, ont légèrement plus de risques d'avoir une maladie cardiaque que celles qui n'en prennent pas.

Accident vasculaire cérébral

Le risque d'accident vasculaire cérébral est multiplié par environ 1,5 chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Le nombre de cas supplémentaires d'accident vasculaire cérébral dû à l'utilisation de THS augmente avec l'âge.

Comparaison :

Si l'on considère les femmes d'une cinquantaine d'années qui ne prennent pas de THS, en moyenne 8 femmes sur 1000 ont un risque d'avoir un accident vasculaire cérébral, au cours d'une période de 5 ans. Pour les femmes d'une cinquantaine d'années qui prennent un THS pendant une période de 5 ans, le nombre de cas sera de 11 sur 1000 utilisatrices (soit 3 cas supplémentaires).

Autres conditions

Le THS ne prévient pas la perte de mémoire. Il y a des signes de risque accru de perte de mémoire chez les femmes qui commencent à utiliser un THS après 65 ans. Demandez conseils à votre médecin.

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu l'une des affections suivantes car il devra vous surveiller de façon plus stricte :

- maladie du cœur,
- insuffisance rénale,
- taux plus élevés que la normale de certaines graisses du sang (hypertriglycéridémie).

Enfants

CLIMASTON ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Autres médicaments et CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent empêcher CLIMASTON d'agir correctement, ce qui peut entraîner des saignements irréguliers. Cela concerne les médicaments suivants :

- médicaments pour l'**épilepsie** (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne),
- médicaments pour la **tuberculose** (tels que rifampicine, rifabutine),
- traitements des **infections par VIH** [SIDA] (tels que ritonavir, nelfinavir, névirapine, éfavirenz),
- préparations à base de plantes contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*).

Tests de laboratoire

Si vous avez besoin d'un bilan sanguin, informez votre médecin ou les employés du laboratoire que vous prenez CLIMASTON car ce médicament peut affecter les résultats de certains tests.

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé avec des aliments et boissons

CLIMASTON peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

CLIMASTON est indiqué seulement chez la femme ménopausée.

Si vous devenez enceinte,

- **arrêtez de prendre CLIMASTON et contactez votre médecin.**

CLIMASTON ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de 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.

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé contient du lactose.

Si vous avez été informée par votre médecin que vous êtes intolérante à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

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

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

Début du traitement par CLIMASTON.

Ne commencez pas le traitement par CLIMASTON moins de 6 mois après vos dernières règles.

Vous pouvez commencer CLIMASTON n'importe quel jour :

- si vous ne prenez pas de THS actuellement,
- s'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, ce qui signifie que vous prenez un comprimé ou utilisez un patch contenant un estrogène et un progestatif tous les jours.

Commencez par prendre CLIMASTON le jour suivant la fin du cycle de 28 jours :

- s'il s'agit d'un relais d'un traitement THS « cyclique » ou « séquentiel », ce qui signifie que vous prenez un comprimé ou utilisez un patch d'estrogène durant la première partie de votre cycle et après que vous prenez un comprimé ou utilisez un patch contenant un estrogène et un progestatif pendant 14 jours.

Mode d'administration

- Avalez le comprimé avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre le comprimé pendant ou en dehors des repas.
- Essayez de prendre votre comprimé au même moment chaque jour afin d'être sûr d'avoir une quantité de produit constante dans votre corps. Cela vous aidera aussi à ne pas oublier de prendre vos comprimés.
- Prenez un comprimé par jour, sans interruption entre les boîtes. Les jours de la semaine sont indiqués sur le blister pour vous aider à vous rappeler à quel moment prendre les comprimés.

Posologie

- Votre médecin veillera à vous prescrire la dose la plus faible pour traiter vos symptômes pendant une durée la plus courte possible. Si vous avez l'impression que la dose est trop forte ou trop faible, parlez-en à votre médecin.
- Si vous prenez CLIMASTON en prévention de l'ostéoporose, votre médecin ajustera la posologie, en fonction de votre masse osseuse.
- Prenez 1 comprimé blanc par jour pendant les 14 premiers jours puis 1 comprimé gris par jour pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre chirurgien que vous prenez CLIMASTON. Il sera peut-être nécessaire d'arrêter le traitement environ 4 à 6 semaines avant l'opération afin de réduire le risque de caillots sanguins (voir rubrique 2. Caillots sanguins dans une veine). Demandez à votre médecin quand vous pourrez reprendre CLIMASTON.

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, il est peu probable que cela vous soit néfaste. Vous pouvez avoir la sensation d'être malade (être nauséuse) ou être malade (avoir des vomissements), avoir une tension ou des douleurs aux seins, une sensation vertigineuse, des douleurs abdominales, une somnolence/fatigue, ou des saignements de privation. Aucun traitement n'est nécessaire. Cependant, si vous êtes inquiète, demandez conseils à votre médecin.

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 ?

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

Les pathologies suivantes sont rapportées plus fréquemment chez les femmes prenant un THS que chez les femmes qui n'en prennent pas :

- cancer du sein
- grosseur anormale ou cancer de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale ou cancer de l'endomètre)
- cancer des ovaires
- caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons (thrombo-embolisme veineux)
- maladie cardiaque
- accident vasculaire cérébral
- probable perte de mémoire si le THS est débuté après 65 ans.

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

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patiente sur 10) :

- maux de tête,
- douleurs abdominales,
- douleur dorsale,
- tension ou douleur des seins.

Fréquents (peuvent affecter au plus 1 patiente sur 10) :

- muguet au niveau du vagin (infection vaginale due à un champignon appelé Candida albicans),
- sensation de dépression, nervosité,
- migraine. Si vous avez des maux de tête de type migraine qui apparaissent pour la première fois, arrêtez de prendre CLIMASTON et consultez votre médecin immédiatement,
- sensations vertigineuses,
- sensation d'être malade (nausées), vomissements, ballonnement (gonflement du ventre) incluant des gaz (flatulences),
- réactions allergiques cutanées (telles que éruption, démangeaisons importantes (prurit) ou urticaire),
- troubles de règles tels que règles irrégulières, spotting, règles douloureuses (dysménorrhée), règles plus importantes ou moins importantes,
- douleur pelvienne,
- écoulement vaginal,
- sensation de faiblesse, de fatigue ou de malaise,
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts (œdème périphérique),
- augmentation du poids.

Peu fréquents (peut affecter au plus 1 patiente sur 100) :

- symptômes de type cystite,
- augmentation de la taille des grossesses dans l'utérus (fibromes),
- réactions d'hypersensibilité telles qu'une dyspnée (asthme d'origine allergique),
- modification de la libido,
- caillots sanguins dans les jambes ou les poumons (maladie thromboembolique veineuse ou embolie pulmonaire),
- pression artérielle élevée (hypertension),
- troubles de la circulation (maladie vasculaire périphérique),
- veines élargies et déformées (varices),
- indigestion,
- troubles du foie accompagnés parfois d'un jaunissement de la peau (jaunisse), d'une sensation de faiblesse (asthénie), d'un malaise général et de douleurs abdominales. Si vous remarquez un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, arrêtez de prendre CLIMASTON et consultez votre médecin immédiatement,
- maladie de la vésicule biliaire,
- gonflement des seins,
- syndrome prémenstruel,
- diminution du poids.

Rares (peuvent affecter au plus 1 patiente sur 1000) :

*La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés après commercialisation et non observés lors des essais cliniques est « rare ».

- maladie résultant de la destruction des cellules rouges sanguines (anémie hémolytique)*,
- méningiome (tumeur du cerveau)*,
- modification de la surface des yeux (accentuation de la courbure de la cornée)*, impossibilité de porter vos lentilles de contact (intolérance aux lentilles de contact)*,
- crise cardiaque (infarctus du myocarde),
- accident vasculaire cérébral*,
- gonflement de la peau autour du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer (angioedème),
- taches ou points violacés sur la peau (purpura vasculaire),

- nodules de la peau, rougeâtres et douloureux (érythème noueux)*, décoloration de la peau, en particulier sur le visage ou le cou appelée masque de grossesse (chloasma ou mélasme)*,
- crampes dans les jambes*.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres THS :

- tumeurs bénignes ou malignes qui peuvent être affectées par les taux d'estrogènes, telles que cancer de l'endomètre, cancer des ovaires (voir rubrique 2 pour plus d'informations),
- augmentation de la taille des tumeurs qui peuvent être affectées par les taux de progestatifs (par exemple méningiome),
- maladie du système immunitaire qui affecte plusieurs organes du corps (lupus érythémateux disséminé),
- probable démence,
- aggravation d'une épilepsie,
- mouvements musculaires que vous ne pouvez pas contrôler (chorée),
- caillots sanguins dans les artères (maladie thrombo-embolique artérielle),
- inflammation du pancréas (pancréatite) chez les femmes ayant des taux élevés de certaines graisses du sang (hypertriglycéridémie),
- éruption en forme de rougeurs ou de plaies (érythème polymorphe),
- incontinence urinaire,
- seins douloureux/présentant des nodules (maladie fibrokystique du sein),
- modification du col de l'utérus (érosion du col utérin),
- aggravation d'une maladie pigmentaire rare du sang (porphyrie),
- taux élevés de certaines graisses du sang (hypertriglycéridémie),
- augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

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

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.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé

- Les substances actives sont : l'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et la dydrogestérone.
 - Chaque comprimé blanc contient 1 mg d'estradiol
 - Chaque comprimé gris contient 1 mg d'estradiol et 10 mg de dydrogestérone.
- Les autres composants du noyau sont :

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

Les autres composants du pelliculage :

Dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, macrogol 400 et hypromellose.

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

Les comprimés pelliculés sont ronds, biconvexes et gravés 379 sur une face.

Chaque blister contient 28 comprimés.

CLIMASTON contient des comprimés de 2 couleurs différentes. Chaque blister contient 14 comprimés blancs (pour les 14 premiers jours du cycle) et 14 comprimés gris (pour les 14 derniers jours du cycle).

Les comprimés sont conditionnés dans un film PVC recouvert d'un film aluminium. Boîte de 28, 84 ou 280 (10 x 28) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN MEDICAL SAS

42 RUE ROUGET DE LISLE

92150 SURESNES

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN MEDICAL SAS

42 RUE ROUGET DE LISLE

92150 SURESNES

Fabricant

ABBOTT 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 : Conformément à la réglementation en vigueur.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

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