



**“Encore une fois  
je me sens mieux, merci”**



Climaston® THM avec ou sans règles



## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** - **Estradiol (sous forme hémihydraté)**: 2 mg Pour un comprimé pelliculé rose. - **Estradiol (sous forme hémihydraté)**: 2 mg - **Dydrogesterone**: 10 mg Pour un comprimé pelliculé jaune. 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 rose (comprimés à 2 mg) ou de couleur jaune (comprimés à 2 mg/10 mg). **4. DONNÉES 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 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 2 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 rose par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé jaune pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours. CLIMASTON 2 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). 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 2 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 2 mg/10 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas. **Population pédiatrique** : L'utilisation de CLIMASTON 2 mg/10 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

**4.3. Contre-indications** - Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients. - Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein. - Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre). - 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. - 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. Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. **Examen clinique et surveillance** Avant de débuter 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 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 2 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 "spotting" 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 bien plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5-10 ans) d'un estrogène seul était associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien (voir rubrique 4.8). Certaines études, dont la WHI, suggèrent qu'une utilisation prolongée d'un THS combiné estroprogestatif pourrait entraîner un risque similaire ou légèrement plus faible (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/m<sup>2</sup>), 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 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. - Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thrombo-emboliques mais ayant des antécédents familiaux (1er 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 œstrogènes et des progestatifs. D'un point de vue clinique, l'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins. **4.6. Grossesse et allaitement** **Grossesse** CLIMASTON 2 mg/10 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par CLIMASTON 2 mg/10 mg impose l'arrêt immédiat du traitement. 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 une association œstro-progestative. Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association œstradiol/dydrogesterone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. **Allaitement** CLIMASTON 2 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 2 mg/10 mg n'a aucun effet ou qu'un d'effet limité sur l'aptitude à conduire des véhicules ou 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 à <1/10	Peu fréquents ≥1/1000 à <1/100	Rares ≥1/10000 à <1/1000	Très rares <1/10000
Infections et infestations		Syndrome de type cystite, candidose vaginale		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisée (incluant cystes et polypes)		Augmentation de la taille d'un léiomyome		
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire				Réaction d'hypersensibilité
Affections psychiatriques		Dépression, modification de la libido, nervosité		
Affections du système nerveux central	Céphalée, migraine	Sensations vertigineuses		Chorée, méningiome
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact, accentuation de la courbure de la cornée	
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde
Affections vasculaires		Thrombo-embolie veineuse*, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices		Accident vasculaire cérébral
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale, flatulences	Dyspepsies		Vomissements
Affections hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire	Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)		Cœdème de Quincke, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes des membres inférieurs	Douleur dorsale		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs/tension mammaires, métrorragies et spotting post-ménopausiques, douleurs pelviennes	Modification de l'érosion cervicale, de la sécrétion cervicale, dysménorrhée, ménorragies	Gonflement des seins syndrome de type prémenstruel	
Affections congénitales, familiales et génétiques				Aggravation d'une porphyrie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Cœdèmes périphériques		
Investigations	Augmentation du poids, diminution du poids			

\*Pour des informations complémentaires, voir ci-dessous.

#### 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 œstro-progestatif pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations œstro-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 <sup>a</sup>	Risque relatif et intervalle de confiance (IC) 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
<b>Pour les œstrogènes seuls</b>			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
<b>Pour les associations œstro-progestatives</b>			
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'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement			

<sup>a</sup> 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			
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%)
<b>Pour les estrogènes conjugués équinés (CEE) seuls</b>			
· 50 - 79	· 21	· 0,8 (0,7 – 1,0)	· -4 (-6 – 0) <sup>b</sup>
<b>· Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA*</b>			
· 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.

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

**Risque de cancer de l'endomètre :** 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 prolongée d'estrogènes seuls ou de traitements combinés estro-progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien. Dans l'étude Million Women Study, un cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices a été observé lors de l'utilisation pendant 5 ans d'un THS. **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
<b>· Pour les estrogènes seuls par voie orale<sup>c</sup></b>			
· 50 - 59	· 7	· 1,2 (0,6 – 2,4)	· 1 (-3 – 10)
<b>· Pour les associations estro-progestatives par voie orale</b>			
· 50 - 59	· 4	· 2,3 (1,2 – 4,3)	· 5 (1 – 13)

<sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> 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)

<sup>d</sup> 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, exacerbation d'une épilepsie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Maladie fibrokystique du sein. **Affections vasculaires :** Maladie thrombo-embolique artérielle. **Affections gastro-intestinales :** Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie pré-existante). **Investigations :** Augmentation des hormones thyroïdiennes totales. **Affections rénales et urinaires :** Incontinence urinaire. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec CLIMASTON 2 mg/10 mg. L'estradiol et la dydrogesterone sont deux substances peu toxiques. En théorie, des symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence et sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire. Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes, pour administration séquentielle. Classification ATC : G03FB08 Estradiol :** La substance active, 17  $\beta$ -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. **Dydrogesterone :** La dydrogesterone 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 : Lors du traitement par CLIMASTON 2 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez environ 89 % 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<sup>ème</sup> jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont survenus chez 22 % des femmes au cours de la première année de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) survient dans 12 % des cycles durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement. Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines 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. 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  $6,7 \pm 3,9 \%$  (moyenne  $\pm$  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 %. CLIMASTON 2 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 2 mg/10 mg a été de  $2,6 \pm 5,0 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) au niveau du col du fémur,  $4,6 \pm 5,0 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) au niveau du trochanter et de  $4,1 \pm 7,4 \%$  (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 71 à 88 % après traitement avec CLIMASTON 2 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) après administration d'une dose unique, pour 2 mg d'estradiol :

	· E2	· E1		· E1S
· Cmax (pg/ml)	· 45	· 354	· Cmax (ng/ml)	· 18,5
· ASCt (pg*h/ml)	· 1289	· 8649	· ASC 0-24 (ng*h/ml)	· 285

• **Distribution:**

Les estrogènes sont retrouvés sous forme libre ou faiblement liés à l'albumine sérique par une liaison non spécifique ou spécifiquement liés à la SHBG (sex-hormone binding globulin) avec une forte affinité. Le pourcentage de liaison avec la SHBG varie entre 9 et 37% chez les femmes en préménopause et entre 23 et 53% chez les femmes en ménopause confirmée recevant des estrogènes conjugués. • **Métabolisme:** 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. **Dydrogesterone** • **Absorption:** Après administration orale, la dydrogesterone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogesterone (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 dydrogesterone (D) et de la dihydrodydrogesterone (DHD) après administration d'une dose unique :

**Dydrogesterone 10 mg**

	· D	· DHD
· Cmax (ng/ml)	· 2,10	· 53,0
· ASCinf (ng*h/ml)	· 7,72	· 322,0

• **Distribution:** Après administration intraveineuse de dydrogesterone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogesterone et la DHD sont liées à plus de 90% aux protéines plasmatiques. • **Métabolisme:** Après administration orale, la dydrogesterone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20  $\alpha$ -dihydrodydrogesterone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogesterone. Les rapports DHD/dydrogesterone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la Cmax sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogesterone 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 $\alpha$ . Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogesterone. • **Élimination:** Après administration orale de dydrogesterone 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 glucuroconjuguée. • **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 dydrogesterone 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 qui ne figurent pas déjà dans d'autres rubriques du RCP. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients** Lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, **Pelliculage:** Pour le comprimé rose: OPADRY OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172)). Pour le comprimé jaune: OPADRY OY-02B22764 jaune (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172)). **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, à l'abri de la lumière. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 1.

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

**ABBOTT PRODUCTS SAS**  
42, RUE ROUGET DE LISLE  
92150 SURESNES

**8. FABRICANT**

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

**9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 25/10/2012**