ANSM - Mis à jour le : 31/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol (sous forme hémihydratée)..... 2 mg

Pour un comprimé pelliculé rose.

Estradiol (sous forme hémihydratée)..... 2 mg

Dydrogestérone..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé jaune.

Excipient à effet notoire : lactose.

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. 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 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

Posologie

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 spottings ou de saignements.

Population pédiatrique

L'utilisation de CLIMASTON 2 mg/10 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

CLIMASTON 2 mg/10 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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.

- Méningiome ou antécédents de méningiome.

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 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

Des cas de survenue de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de dydrogestérone/estradiol. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. En cas de diagnostic de méningiome chez un patient, tout traitement à base de dydrogestérone/estradiol doit être arrêté (voir rubrique 4.3). Une diminution du volume tumoral a été observée après l'arrêt du traitement.

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

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement estro-progestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estro-progestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement

(voir rubrique 4.8).

Traitement par des 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 généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs. (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

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

Cancer de l'ovaire

Le cancer 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 estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes 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, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), 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 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.

- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiocœdème héréditaire ou acquis.

- 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.

- Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- Cette association estro-progestative n'est pas contraceptive.

Augmentation des taux d'ALAT

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

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 plantes 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.

Effet des THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des crises chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l’infection par le VHC par l’association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d’ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l’éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d’ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l’éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l’éthinylestradiol, comme l’estradiol, et l’association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d’ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n’utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d’être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, 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.

Il n’y a pas de données pertinentes concernant l’utilisation de l’association estradiol/dydrogestérone 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 2 mg/10 mg n’a pas d’indication au cours de l’allaitement.

Fertilité

CLIMASTON 2 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 2 mg/10 mg n’a aucun effet ou 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/dydrogestérone 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		Méningiome*
Affections oculaires				Irritation par les lentilles de contact, accentuation de la courbure de la cornée*
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde

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**
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*

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
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	

Risque de 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.

- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estro-progestatives.

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

- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans

		THS par estrogènes seuls	
50	13,3	1,2	2,7
		Association estro-progestative	
50	13,3	1,6	8,0

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (EU), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans
		THS par estrogènes seuls	
50	26,6	1,3	7,1
		Association estroprogestative	
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

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 Equins (CEE) seuls	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[a]
		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.

[a] 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 ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Une mêta-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, 95%, CI 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[b]			
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)

[b] 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[c] 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)

[c] aucune différentiation 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 : https://signalement.social-sante.gouv.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.

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

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, progestatifs et estrogènes, pour administration séquentielle, code ATC : G03FB08.

Estradiol :

La substance active, 17 ?-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

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

Dydrogestérone :

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 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 28ème jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 22% des femmes au cours de la 1ère année de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) survient dans 12% des cycles durant la 1ère 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.

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

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% ± 5,0% (moyenne ± écart-type) au niveau du col du fémur, 4,6% ± 5,0% (moyenne ± écart-type) au niveau du trochanter et de 4,1% ± 7,4% (moyenne ± 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) à l'état d'équilibre, pour 2 mg d'estradiol. Les données sont présentées sous forme de moyenne (SD) :

Estradiol 2 mg

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C_{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C_{min} (pg/ml)	6,1 (6,3)
C_{moy} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C_{moy} (ng/ml)	13,1 (10,0)
ASC_{0-24} (pg*h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	ASC 0-24 (ng*h/ml)	307,3 (224,1)

Distribution

Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liés. 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 SHBG (sex-hormone binding globulin).

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 Tmax 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 (SD) :

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_{inf} (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 ?-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 Cmax 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?. 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 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 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).

Evaluation du risque environnemental

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utiles ne doivent pas être éliminés au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

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 (E 172), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer jaune (E 172)).

Pour le comprimé jaune : OPADRY OY- 02B22764 jaune (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (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 précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1.

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 3.

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (Polypropylène) ; boîte de 1.

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (Polypropylène) ; boîte de 3.

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (Polypropylène) avec distributeur (CYCOLAC).

- 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (Polypropylène) ; boîte de 3 avec distributeur (CYCOLAC).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utiles ne doivent pas être éliminés au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE
PARK LANE, SPENCER DOCK
DUBLIN, D01YE64

IRLANDE

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

- 34009 343 852 4 7 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 1.

- 34009 343 853 0 8 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 3.

- 34009 343 854 7 6 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (polypropylène) ; boîte de 1.

- 34009 343 855 3 7 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (polypropylène) ; boîte de 3.

- 34009 343 857 6 6 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (polypropylène) avec distributeur (CYCOLAC).

- 34009 343 858 2 7 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes en recharge (polypropylène) ; boîte de 3 avec distributeur (CYCOLAC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I