

1. DENOMINATION

CLIMENE, comprimé enrobé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

	<i>Comprimés blancs</i>	<i>Comprimés roses</i>
Valérate d'estradiol micronisé	2,000 mg	2,000 mg
Acétate de cyprotérone micronisé		1,000 mg

Pour un comprimé enrobé de 140 mg

Pour les excipients voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques :

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

CLIMENE est une association cyclique d'estrogène et de progestatif.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

Prendre 1 comprimé par jour sans interruption pendant 21 jours dans l'ordre suivant :

- 1 comprimé blanc (valérate d'estradiol) du 1er au 11ème jour,
- 1 comprimé rose (valérate d'estradiol + acétate de cyprotérone) du 12ème au 21ème jour.

Après un intervalle libre de tout traitement de 7 jours, la séquence suivante sera prise dans les mêmes conditions.

Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent survenir.

Le traitement peut débuter n'importe quel jour. Cependant, en cas de passage d'un traitement hormonal substitutif séquentiel à CLIMENE, il est recommandé de commencer le traitement après les saignements, c'est-à-dire le jour auquel était programmé le début d'un nouveau cycle de traitement avec une hormonothérapie substitutive séquentielle.

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 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

En cas d'oubli, le comprimé oublié devra être pris dans un délai de 12 heures. La dose suivante ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spotting ou saignements.

4.3. Contre-indications :

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ;
- porphyrie.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

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

Examen clinique et surveillance :

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

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par CLIMENE, comprimé enrobé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risques thrombo-emboliques (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 ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

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

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

Hyperplasie endométriale :

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

Des métrorragies et des "spottings" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

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

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

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E₂) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif.

Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

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

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

Accidents thrombo-emboliques veineux :

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

- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré.
Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.
En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention.

Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global.

Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux :

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

Cancer des ovaires :

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

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de Climène, comprimé enrobé.
- 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 (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS.
Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez des femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

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

Précautions d'emploi :

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

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

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

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

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

4.6. Grossesse et allaitement :

Grossesse :

CLIMENE n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par CLIMENE impose l'arrêt immédiat du traitement.

En clinique, les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables de l'acétate de cyprotérone sur le fœtus.

A ce jour la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement:

CLIMENE 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 :

Sans objet.

4.8. Effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (études cliniques). Ils sont classés par système organe selon la classification MedDRA.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du Système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse Migraine	Aggravation d'une épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire Hypertrophie mammaire Dysménorrhée Ménorragie Métrorragie Leucorrhée	Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin Vaginite/Candidose vaginale	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau Acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Modification du poids (augmentation ou diminution) Rétention hydrique avec œdème périphérique	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Flatulence Vomissement	

Cancer du sein :

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

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

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

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

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

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous : La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
- sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
 - Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
 - entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
 - entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
 - Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
 - entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
 - entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

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

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

Pour 1000 femmes du groupe placebo :

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

Le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Cancer de l'endomètre

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

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

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

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement œstro-progestatif :

- tumeurs œstrogéno-dépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (c.a.d : thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3. «Contre-indications» et 4.4. «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4 Mise en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.9. Surdosage

Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une irritabilité, des nausées, des vomissements et/ou des métrorragies. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION

Classification ATC : G03 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles).

CLIMENE contient une association cyclique de valérate d'œstradiol micronisé et d'acétate de cyprotérone micronisé.

Estradiol :

Le principe actif, le 17 β - œstradiol est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climériques de la ménopause.

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

Acétate de cyprotérone :

L'acétate de cyprotérone dérivé de la 17-OH-progestérone est un progestatif puissant à longue durée d'action, et forte activité antigonadotrope. Il est dépourvu d'activité androgénique. L'adjonction d'acétate de cyprotérone, en seconde partie du traitement, permet d'exercer un effet protecteur vis à vis du risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

Les œstrogènes 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 œstrogènes.

Information sur les études cliniques :

- Soulagement des symptômes liés au déficit œstrogénique

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

- Prévention de l'ostéoporose :

Le déficit en œstrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une

diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

L'association de valérate d'estradiol 17- β micronisé et d'acétate de cyprotérone micronisé ne modifie pas la biodisponibilité de l'un ou l'autre des principes actifs pris isolément.

Le valérate d'estradiol et l'acétate de cyprotérone sont complètement absorbés par voie orale. Lors de l'absorption et du premier passage hépatique, le valérate d'estradiol subit une hydrolyse complète en 17- β estradiol et acide valérique, qui suit le catabolisme classique des acides gras.

Après administration unique, le Cmax est atteint en 1-3 heures, pour les deux principes actifs. Le retour de la concentration plasmatique de l'estrogène aux valeurs de base se produit entre 6 et 24 heures. Les taux plasmatique d'estradiol induits par le traitement sont de l'ordre de ceux considérés comme efficaces pour la prévention de l'ostéoporose (50 à 100 pg/ml).

La concentration plasmatique de l'acétate de cyprotérone diminue en 2 phases dont les demi-vies sont de 3-4 heures et de 2-4 jours. En administration répétée, les concentrations plasmatiques d'acétate de cyprotérone peuvent être augmentées de 2 à 4 fois.

L'estradiol est éliminé à 90 % par l'urine et 10 % par les fèces avec une demi-vie d'un jour. L'acétate de cyprotérone est éliminé sous forme de métabolites à 30 % par le rein et 70 % par voie biliaire avec une demi-vie de 2 jours.

5.3 Données de sécurité précliniques :

Les études de toxicité aiguë et les études en administration répétée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les tests classiques de mutagenèse in-vivo et in-vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré in-vivo à l'animal, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être préneoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Lactose, amidon de maïs, povidone (K25), talc, stéarate de magnésium, saccharose, povidone (K90), macrogol 6 000, carbonate de calcium, cire E*, glycérol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, pigment à l'oxyde de fer rouge.

La cire E* est obtenue par estérification partielle d'un mono acide aliphatique saturé extrait de la lignite naturelle avec de l'éthylène glycol.

6.2 Incompatibilités :

Sans objet.

6.3 Durée de conservation :

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation :

Sans objet.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :

21 comprimés (11 comprimés blancs et 10 comprimés roses) sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

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

Bayer Santé

220 avenue de la Recherche

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N° vert) : 0 800 87 54 54

8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

336 043-7: 21 comprimés (11 comprimés blancs et 10 comprimés roses) sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ; boîte de 1.

336 044-3: 21 comprimés (11 comprimés blancs et 10 comprimés roses) sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ; boîte de 3.

9. DATE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/ RENOUELEMENT

Février 1993 / Mars 2003

10. DATE D'APPROBATION/REVISION : 25 Août 2009

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Coll. Prix : 7,75 €. CTJ= 0.37 euros/jour

V01/12

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.



Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com.