

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLIMODIENE 2 mg/2 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valérate d'estradiol 2,00 mg
Dienogest 2,00 mg

Pour un comprimé enrobé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimés enrobés, ronds et brillants, de couleur rose pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an et non hystérectomisées.

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.

La posologie est d'un comprimé par jour. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence au même moment.

Un cycle d'administration correspond à 28 jours. Il s'agit d'un traitement continu, sans interruption, c'est-à-dire qu'il faut commencer une plaquette dès que la plaquette précédente est terminée.

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle. Par contre, s'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

Oubli d'un comprimé :

En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris dès que possible. Si la dernière prise remonte à plus de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières 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 CLIMODIENE 2 mg/2 mg, comprimé enrobé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque 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). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

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

Cancer du sein

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

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

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués 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 du 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. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

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 CLIMODIENE.
- 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 les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

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

Le métabolisme des estrogènes et du diénoGEST peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les

anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

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

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

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

CLIMODIENE n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par CLIMODIENE, impose l'arrêt immédiat du traitement.

Aucune donnée clinique de grossesse exposée au dienogest n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Ce médicament 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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables graves associés à l'utilisation d'un THS sont décrits dans la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques comportant au moins six cycles de traitement par CLIMODIENE (n = 1834 femmes) sont : des saignements intercurrents (24 %) et des tensions ou douleurs mammaires (13 %).

	Effets indésirables fréquents (> 1 % mais < 10 %)	Effets indésirables peu fréquents (> 0,1 % mais < 1 %)	Effets indésirables rares (> 0,01 % mais < 0,1 %)
Affections du système nerveux	Céphalées, migraine, étourdissements/fatigue, anxiété, humeur dépressive	Insomnie, nervosité	Dépression, troubles visuels
Affections cardiovasculaires	Hypertension/majoration d'une hypertension	Thrombophlébite, thromboses veineuses, douleurs des membres inférieurs	Palpitations
Affections	Nausées, douleurs	Constipation, ballonnements,	Dyspepsie, perturbation

gastro-intestinales	abdominales, diarrhées, augmentation des gamma-GT	gastrite	des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hypersudation, exanthème, eczéma, dermatite acnéiforme, alopecie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Epaississement de l'endomètre, vulvovaginite, augmentation du volume mammaire	Modification des sécrétions vaginales, kystes fibreux mammaires	Augmentation du volume de myome utérin, infection fongique
Corps entier	Bouffées de chaleur	Réactions d'hypersensibilité	
Divers	Variations pondérales, muguet	Oedèmes des membres inférieurs, modifications des lipides sanguins, hyperglycémie, altération de la libido, crampes musculaires, anémie	Augmentation de l'appétit

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 à 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 à 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).

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

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

- tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3. et 4.4. ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

Aucun risque de toxicité aiguë n'a été mis en évidence dans les études de toxicité aiguë, même en cas de prise accidentelle d'une dose représentant plusieurs fois la dose thérapeutique.

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION

(Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Code ATC : G03FA

Valérate d'estradiol

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

Dienogest

Le dienogest est un dérivé de la nortestostérone, dont l'affinité in-vitro pour les récepteurs des progestatifs est 10 à 30 fois plus faible que celle des autres progestatifs de synthèse. Les études animale *in vivo* ont montré une forte activité progestative. *In vivo*, le dienogest est dépourvu d'activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative.

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

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

Une aménorrhée (absence de saignement et de spotting) survient chez 83 à 86 % des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

Des saignements irréguliers et/ou des spottings surviennent chez 28 à 33 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 14 à 17 % du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Valérate d'estradiol

Après administration orale, le valérate d'estradiol est complètement absorbé. Le clivage en estradiol et acide valérique se produit au cours de l'absorption intestinale ou lors du premier passage hépatique.

Il en résulte la formation d'estradiol naturel et de ses métabolites, l'estrone et l'estriol. L'acide valérique est très rapidement métabolisé. Après administration orale, 3 à 6 % de la dose sont directement biodisponibles sous forme d'estradiol.

Les concentrations plasmatiques de valérate d'estradiol s'élèvent 30 à 60 minutes après l'administration de 2 mg ; le pic plasmatique étant atteint au bout de 2 à 10 h, avec un rapport estrone-estradiol de 4/1.

La demi-vie plasmatique de l'estradiol circulant est d'environ 90 minutes. Ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, et 10 % seulement par voie fécale.

Après administration répétée de CLIMODIENE, les concentrations moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre sont d'environ 61 pg/ml. La Cmax est de 105 pg/ml et la concentration minimale de 51 pg/ml.

Dienogest

Le dienogest est absorbé rapidement de manière quasi complète, sa biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1–2 h après administration orale.

Après administration répétée de CLIMODIENE, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de dienogest sont d'environ 26 ng/ml. La Cmax est de 66 ng/ml et la concentration minimale de 11 ng/ml.

La liaison du dienogest aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %. Aucune liaison aux protéines spécifiques de transport, telles que la SHBG et la CBG n'a été observée.

La demi-vie plasmatique du dienogest varie entre 6,5 et 12 h. L'accumulation de dienogest est donc très faible après 3 cycles de traitement (le facteur d'accumulation, calculé à partir de la ASC (0-24 h), est de 1,3). La clairance totale (Cl/F) du dienogest après administration orale de CLIMODIENE chez la femme ménopausée est d'environ 3,2 l/h. Près de 86 % de la dose administrée sont éliminés dans les 6 jours suivant l'ingestion, dont environ 60 % dans les premières 24 h.

Les paramètres cinétiques du dienogest sont dose-dépendants pour des doses comprises entre 1 et 8 mg. Après administration répétée de CLIMODIENE, l'état d'équilibre est atteint au bout de la 3^{ème} administration, avec des concentrations moyennes voisines de 26 ng/ml. Les paramètres cinétiques du dienogest de CLIMODIENE après administration réitérée sont déduits de ceux établis après administration unique.

Le dienogest est essentiellement métabolisé par hydroxylation et conjugaison, donnant naissance à des métabolites presque totalement inactifs sur le plan endocrinien. Ces métabolites sont très rapidement éliminés du plasma ; aucun métabolite important à part le dienogest non modifié n'est retrouvé dans le plasma humain.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes présentant une affection rénale ou hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Estradiol : le profil de toxicité de l'estradiol est bien connu. Il n'existe aucune donnée préclinique utile au prescripteur qui ne figure pas dans les autres rubriques du RCP.

Dienogest : les données précliniques issues des études de pharmacodynamie, de toxicologie en administration unique ou répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et d'études sur les fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone K25, stéarate de magnésium.

Enrobage : saccharose, glucose liquide, carbonate de calcium, povidone excipient K25, macrogol 35000, cire de carnauba, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1 ou 3 plaquettes.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Bayer Santé
13 rue Jean Jaurès
92807 Puteaux Cedex
Standard : 03 28 16 34 00
Pharmacovigilance (N° vert) : 0 800 87 54 54

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

357 623-2 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1 plaquette
357 624-9 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 3 plaquettes

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

31/10/2001 - 13/12/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

16/12/2008

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Remb. Séc. Soc. 65 % Agréé Coll. Prix : 7,75 €. CTJ= 0.28 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