



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2017

estradiol valérate/diénogest

CLIMODIENE 2 mg/2 mg, comprimé enrobé

B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 357 623 2 0)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	G03FA15 (progestatifs et estrogènes en association fixe)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale: 31/10/2001(procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatif le 23/06/2017 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 G G03 G03F G03FA G03FA15	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Progestatifs et estrogènes en association Progestatifs et estrogènes en association fixe diénogest et estrogène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/10/2012.

Dans son dernier avis de de réévaluation du 28/05/214, la Commission a considéré que le SMR de CLIMODIENE restait important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque cette spécialité est utilisée selon les préconisations de la Commission.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 14 juin 2010 au 13 juin 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été effectuées, concernant principalement les rubriques « Contre-indications » « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Effets indésirables » (cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité CLIMODIENE est estimé à 734.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28/05/2014, la place de CLIMODIENE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité (autres traitements hormonaux de la ménopause).

► Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées, les traitements hormonaux de la ménopause ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité CLIMODIENE dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque cette spécialité est utilisée selon les préconisations de la Commission.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps de février 2008, notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations de la Commission.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau :

CLIMODIENE RCP 21/11/2009	CLIMODIENE RCP 23/06/2017 RCP en vigueur
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.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Valérate d'estradiol.....2,00 mg (correspondant à 1,52 mg d'estradiol) Dienogest.....2,00 mg Pour un comprimé enrobé. Excipients à effet notoire : lactose monohydraté 27,8 mg, saccharose 23,7 mg, glucose liquide 1,7 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4. DONNEES CLINIQUES 4.2. Posologie et mode d'administration	4. DONNEES CLINIQUES 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	Posologie Instauration du traitement par CLIMODIENE S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes ne prenant pas de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un autre THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle. S'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel continu, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent. S'il s'agit d'un relais d'un THS cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour de la période sans traitement. La posologie est d'un comprimé par jour. Chaque plaquette contient 28 jours de traitement. Mode d'administration Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. 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. Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence à la même heure. 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.

supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.
 Pour débuter 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

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 également rubrique 4.4).

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

CLIMODIENE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.

Personnes âgées Il n'existe pas de donnée indiquant qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patientes âgées. Pour les femmes âgées de 65 ans ou plus, voir rubrique 4.4.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

CLIMODIENE n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. CLIMODIENE est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une maladie hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

CLIMODIENE n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Les données disponibles n'indiquent pas qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale.

4.3. Contre-indications

- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre),
- hémorragie génitale non diagnostiquée,
- hyperplasie endométriale non traitée,
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- accident thrombo-embolique artériel en évolution ou récent (exemple : angor, infarctus du myocarde),
- thrombophilie connue (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4),
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques,
- porphyrie,
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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 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 ;

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 **minutieuse** du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que les bénéfices l'emportent sur les risques encourus.

Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un 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 **d'imagerie médicale comme** 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, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose,
- 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~~

- 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 et cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. **Le risque de cancer de l'endomètre observé chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.**

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou un traitement combiné estrogène/progestatif continu prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.

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

L'ensemble des données suggère que la prise d'un THS combiné estrogène/progestatif et possiblement d'un THS à base d'estrogène seul augmente le risque de cancer du sein ; ce risque dépend de la durée de prise du THS.

Traitement combiné estrogène/progestatif :

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative (WHI) Study » et des études épidémiologiques **concluent de façon cohérente à un risque augmenté de cancer du sein, chez les femmes qui prennent un THS combiné estrogène/progestatif, devenant évident après environ 3 ans (voir rubrique 4.8).**

Traitement à base d'estrogène seul :

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque du cancer du sein chez

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 équin (CEE) ou à l'estradiol (E_2) 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 équin 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 ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun

les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul. Les études observationnelles ont surtout rapporté une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, sensiblement plus faible que celui rapporté chez les femmes traitées par un THS combiné estrogène/progestatif (voir rubrique 4.8).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation mais retourne au niveau de base en quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic radiologique d'un 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 multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thrombo-embolique veineux (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure ou immobilisation prolongée, obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), grossesse/post-partum,

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 œstrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogesterone (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

lupus érythémateux disséminé et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Afin de prévenir le risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thrombo-embolique veineux mais avec un parent au premier degré ayant des antécédents de thrombose survenue à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (seule une partie des troubles thrombophiliques sont identifiées par dépistage). Si un trouble thrombophilique est identifié en rapport avec les antécédents familiaux de thrombose ou si le trouble thrombophilique est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué. Chez les femmes traitées au long cours par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution. La survenue d'un accident thrombo-embolique après l'initiation du traitement 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 (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine, dyspnée).

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 traitées par un THS combiné œstrogène/progestatif ou à base d'œstrogène seul. Traitement combiné œstrogène/progestatif : Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'un THS combiné

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 équins 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 équins 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 hypertriglycémie 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

estrogène/progestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation de THS à base d'estrogène et de progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause, mais ce risque augmente avec l'âge.

Traitement à base d'estrogène seul :

Les données randomisées contrôlées n'ont pas montré de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les traitements combinés estrogène/progestatif et les traitements à base d'estrogène seul sont associés à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent 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 cardiaque ou rénale 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 hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentation importante du taux sérique 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, entraînant une

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 diéno-gest 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

élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée 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 (corticosteroid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes 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).

L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou à base d'estrogène seul après 65 ans.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

Excipients

Ce médicament contient du saccharose, du lactose monohydraté et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets des autres médicaments sur CLIMODIENE

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), p.ex. :

Le métabolisme des estrogènes et du diéno-gest peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, tels que les anticonvulsivants (les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, et la carbamazépine par exemple) et les anti-infectieux (la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, et l'efavirenz par exemple) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant

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

du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles
L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes et/ou du dienogest. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences cliniques significatives.

Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.

Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :

Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des estrogènes et/ou du dienogest.

Autres interactions

Examens biologiques

La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests de la fonction hépatique, thyroïdien, surrénalien et rénal, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, voir rubrique 4.4 « Autres précautions d'emploi ».

4.6. Fertilité, 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 veineuses, douleurs des	Palpitations

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 sur l'exposition au dienogest lors de la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction potentiellement liée à l'effet progestatif du dienogest (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

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

Allaitement

CLIMODIENE 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

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CLIMODIENE.

4.8. Effets indésirables

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 %).

Classification Système organe MedDRA v. 8.0	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1000
Infections et infestations	Muguet	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Anémie	-
Affections du système immunitaire	-	Réactions d'hypersensibilité	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Variations pondérales	Modifications des lipides sanguins	Augmentation de l'appétit

		membres inférieurs	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, diarrhées, augmentation des gamma-GT	Constipation, ballonnements, gastrite	Dyspepsie, perturbation 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 fungique
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

		Hyperglycémie	
Affections psychiatriques	Anxiété Humeur dépressive	Insomnie Nervosité Altération de la libido	Dépression
Affections du système nerveux	Migraine Céphalées Etourdissements/fatigue	-	-
Affections oculaires	-	-	Troubles visuels
Affections cardiaques	-	-	Palpitations
Affections vasculaires	Hypertension/majoration d'une hypertension	Thromboses veineuses Thrombophlébite Hypotension Douleurs veineuses Douleurs des membres inférieurs	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Diarrhées Nausées	Gastrite Constipation Ballonnements	Dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Augmentation des gamma-GT	-	Perturbation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Exanthème Eczéma Dermatite acnéiforme Hypersudation Alopécie	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	Crampes musculaires	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Epaississement de l'endomètre Vulvo-vaginite Augmentation du	Kystes fibreux mammaires Modification des sécrétions	Augmentation du volume de myome utérin Infection

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.

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS après une période de 5 ans*	Risque ratio et IC 95%#	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95%)
THS à base d'estrogène seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estrogène / progestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés. # Risque ratio global. Le risque ratio n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation. Note : l'incidence de fond du cancer du sein étant différent pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.			
Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS

	volume mammaire Bouffées de chaleur	vaginales	fongique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Œdèmes des membres inférieurs	-

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque jusqu'à deux fois d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.
- Toute augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapie à base d'estrogène seul est substantiellement plus faible que celle observée chez les utilisatrices de combinaisons estrogène/progestatif.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (étude MWS - Million Women Study) sont présentés ci-après:

Etude MWS - Risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*	Risque ratio et IC 95%#	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
THS à base d'estrogène seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estrogène / progestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés. # Risque ratio global. Le risque ratio n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation. Note : l'incidence de fond du cancer du sein étant différent pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.			

Etudes WHI aux Etats-Unis - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
------------------------	---	------------------------	--

			après 5 ans (IC 95%)
estrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
estrogène / progestatifs (CEE + MPA)#			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
- CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de méthoxyprogestérone * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein. # Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes non utilisatrices.			

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

		placebo sur 5 ans	
Estrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrogène / progestatifs (CEE + MPA)#			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)
- CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de méthoxyprogestérone * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein. # Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes non utilisatrices.			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée du traitement à base d'estrogène seul et la dose d'estrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans 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 méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 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 thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une

l'ensemble des femmes traitées pendant 5, 6 ans par une association œstrogène/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 :

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
THS oral à base d'œstrogène seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné œstrogène/progestérone			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées.

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'œstrogènes 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 œstrogène/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 œstrogène/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 œstrogène/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).

thromboembolie veineuse (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Etudes WHI - Risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC à 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
THS oral à base d'œstrogène seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné œstrogène/progestatif			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné œstrogène/progestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un traitement à base d'œstrogène seul ou d'un traitement combiné œstrogène/progestatif est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais 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 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Aucune différenciation faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.			

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).

cérébral ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC à 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.			

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

- affections biliaires,
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire,
- probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4).
- Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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 climateriques 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03FA.

VALERATE D'ESTRADIOL

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

DIENOEST

Le **principe actif** 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 *in vivo* animales 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, sans opposition, majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. **L'ajout** d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Informations issues des études cliniques

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

VALERATE D'ESTRADIOL

Absorption

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.

Le pic de concentration sérique d'estradiol de 31 pg/ml est atteint environ 6 heures après administration unique de CLIMODIENE 2 mg/2 mg.

Distribution

L'estradiol se lie de manière non spécifique à l'albumine sérique et de manière spécifique à la SHBG (« sex-hormone binding globulin »). Seulement environ 1 à 2 % de l'estradiol en circulation sont présents sous forme stéroïde libre, 40 à 45 % étant liés à la SHBG. Le volume apparent de distribution de l'estradiol

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

après administration intraveineuse unique est d'environ 1 l/kg.

Biotransformation

Il résulte de ce clivage en estradiol et acide valérique 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.

Elimination

La demi-vie plasmatique de l'estradiol circulant est d'environ 90 min. Après administration orale, la situation est toutefois différente. En raison de la quantité importante de sulfate et de glucuronide d'estrogène en circulation, et du fait du cycle entérohépatique, la demi-vie terminale de l'estradiol après administration orale est un paramètre composite qui dépend de l'ensemble de ces processus et se situe entre 13 et 20 h environ. Ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, et 10 % seulement par voie fécale.

Conditions à l'état d'équilibre

Après une prise orale journalière, les taux sériques du médicament augmentent d'un facteur de 2 à 3 environ, l'état d'équilibre étant atteint au bout de 4 à 7 jours de traitement. Les concentrations sériques résiduelles, maximales et moyennes de l'estradiol à l'équilibre sont de 39 pg/ml, 105 pg/ml et 61 pg/ml, respectivement. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol sont influencées par les taux de SHBG.

DIENOGEST

Absorption

Administré par voie orale, le dienogest est absorbé rapidement de manière quasi complète. Le pic de concentration sérique de 49 ng/ml est atteint environ 1,5 h après une prise unique orale de CLIMODIENE. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du dienogest sont proportionnelles à la dose pour une dose comprise entre 1 et 8 mg.

Distribution

Le dienogest se lie à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG (« sex-hormone binding globulin ») ni à la CBG (« corticoid binding globulin »). 10% des concentrations sériques totales sont présents sous forme stéroïde libre, 90% sont liés de manière non-spécifique à l'albumine. Le volume de distribution apparent (V_d/F) du dienogest est de 51 litres chez les femmes ménopausées.

Biotransformation

Le dienogest est presque entièrement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le dienogest constitue la fraction majeure dans le plasma, représentant environ 50 % des composés dérivés du dienogest.

~~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 répétée 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).

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

en circulation. La clairance totale après administration intraveineuse de 3H-dienogest a été évaluée à 5,1 l/h.

Elimination

Après administration de CLIMODIENE, la demi-vie d'élimination terminale du dienogest est de 10,5 heures chez la femme ménopausée. Le dienogest est excrété sous forme de métabolites qui sont éliminés selon un rapport d'excrétion urinaire/fécale d'environ 3/1 après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie d'élimination des métabolites par voie urinaire est de 14 heures. Après administration orale, environ 86 % de la dose administrée sont éliminés dans les 6 jours, la majeure partie étant excrétée dans les 24 premières heures, principalement dans les urines.

Conditions à l'état d'équilibre

Après une prise orale journalière, les taux sériques du médicament augmentent d'un facteur de 1,3 environ, l'état d'équilibre étant atteint au bout de 3 à 4 jours de traitement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du dienogest après administration répétée de CLIMODIENE peuvent être prédits d'après ceux établis après administration unique. Les concentrations résiduelles, maximales et moyennes du dienogest à l'équilibre sont d'environ 10 ng/ml, 63 ng/ml et 25 ng/ml, respectivement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du dienogest ne sont pas influencées par les taux de SHBG.

Aucune donnée pharmacocinétique concernant CLIMODIENE n'est disponible chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

VALERATE D'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 de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement 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 (E1201), stéarate de magnésium (E470b).

Enrobage : saccharose, glucose liquide, carbonate de calcium (E170), povidone K25 (E1201), macrogol 35000, cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert 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. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BAYER SANTE 220 avenue de la Recherche 59120 Loos 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 31/10/2001 - 13/12/2005 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 21/11/2009	Plaquette PVC transparent/aluminium de 28 comprimés enrobés. Boîte de 28 ou 3 x 28 comprimés enrobés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BAYER HEALTHCARE 220 AVENUE DE LA RECHERCHE 59120 LOOS 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 31 octobre 2001 Date de dernier renouvellement: 13 décembre 2010 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 23 juin 2017
---	--