

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES**Duphaston® 10 mg, comprimé pelliculé****Mise à jour du 21/10/2015****Rubriques concernées : mise à jour prix + CTJ (applicable à partir du 1^{er} janvier 2016)**

DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé. COMPOSITION : Pour un comprimé pelliculé : hydrogestérone : 10 mg. *Excipients* : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, agent filmogène (OPADRY Y-1-7000 white). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES :** *Indications thérapeutiques* : - Troubles des règles : irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques, aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, ménométrorragies. - Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée. - Endométriose. - Stérilité par insuffisance lutéale. - Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène). - Mastopathies bénignes. *Posologie et mode d'administration* : Voie orale. En règle générale, pour le traitement de l'insuffisance lutéale : 20 mg/jour, soit 2 comprimés du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, en deux prises espacées. Certaines indications nécessitent un mode d'emploi particulier : *Endométriose* : 3 comprimés/jour, en traitement continu ou discontinu (du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle). Les menstruations ne sont pas obligatoirement supprimées en cas de traitement continu. *Ménométrorragies* : 3 comprimés/jour jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie génitale plus 20 jours (pour éviter l'hémorragie de privation immédiate), puis 2 comprimés/jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour des cycles suivants. *Ménopause* : cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, la posologie est de 1 à 2 comprimés par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de la séquence estrogénique, chaque mois. *Cout du traitement journalier* : 0,36 à 1,09 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs, connues ou suspectées ; Saignement vaginal dont le diagnostic n'est pas posé ; En cas d'utilisation en prévention de l'hyperplasie endométriale (chez les femmes prenant des estrogènes) : contre-indications liées à l'utilisation d'estrogènes en association avec des progestatifs tels que la hydrogestérone. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : Quelques très rares cas d'accidents thromboemboliques ayant été observés sous traitement progestatif seul ou en association aux estrogènes, celui-ci doit être interrompu en cas de survenue des troubles suivants : troubles de la vision tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotome, lésions vasculaires de la rétine, céphalées importantes. En cas d'antécédents ou de facteurs de risque thromboemboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas. Il n'est pas recommandé d'utiliser cette spécialité en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Association déconseillée : Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), barbituriques, griséofulvine, rifabutine, rifampicine : diminution de l'efficacité du progestatif. **Grossesse et allaitement** : Ce produit n'a pas d'indication pendant la grossesse. Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du foetus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins voire pas du tout androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité). La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : DUPHASTON n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Des saignements intermenstruels peuvent apparaître en cas de prise précoce du produit dans le cycle (du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle) : ils ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Survient avec une fréquence très rare des atteintes hépatiques d'évolution favorable à l'arrêt du traitement, des troubles thromboemboliques artériels et veineux, des manifestations cutanées à type d'urticaire, prurit, érythème, acné. **Surdosage** : Des données limitées concernant le surdosage chez l'homme sont disponibles. La hydrogestérone a été bien tolérée après une prise orale (la dose maximale journalière prise à ce jour chez l'homme est de 360 mg). Il n'existe pas d'antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique. Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** *Propriétés pharmacodynamiques* : Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS (G03DB01 : système génito-urinaire et hormones sexuelles). Action progestative : - lutéomimétique au niveau de l'endomètre : après imprégnation estrogénique, la hydrogestérone reproduit les stigmates de l'effet de la progestérone sur les glandes, les cellules sécrétoires et le système vasculaire de l'endomètre ; - gestagène : absence d'effet androgénique ou estrogénique ; respect de la courbe thermique et de l'ovulation. *Propriétés pharmacocinétiques* : La hydrogestérone administrée par voie orale est transformée au niveau du foie en métabolites différents du prégnandiol (métabolite de la progestérone). Il est donc possible, sous DUPHASTON 10 mg, de contrôler la sécrétion endogène de progestérone par le dosage urinaire du prégnandiol. L'élimination urinaire de la hydrogestérone est pratiquement complète en dix heures. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** *Durée de conservation* : 5 ans. *Précautions particulières de conservation* : Pas de précautions particulières de conservation. *Nature*

et contenance du récipient : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE : AMM 3400932192946 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Prix : 2,62 € Remb. Soc. Soc à 65 % - Collect.
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle, F-92150 Suresnes. Tél : 01.46.25.85.00. **DATE DE REVISION :** Septembre 2015 V15/03.

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES**CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg comprimé pelliculé**

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé

CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé

CLIMASTON 2 mg/10 mg comprimé pelliculé

Mise à jour du 10/11/2015 : mise à jour prix + CTJ (applicable à partir du 1^{er} janvier 2016)

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé, CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé, CLIMASTON 1 mg/10 mg, comprimé pelliculé, CLIMASTON 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé.

COMPOSITION : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : 28 comprimés, chaque comprimé contenant 0,5 mg de 17 β-estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 117,4 mg. CLIMASTON 1 mg/5 mg : Chaque comprimé contient 1 mg de 17 β-estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et 5 mg de dydrogestérone. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 114,7 mg. CLIMASTON 1 mg/10 mg : 14 comprimés blancs : Chaque comprimé contient 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté). 14 comprimés gris : Chaque comprimé contient 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et 10 mg de dydrogestérone. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 119,1 mg par comprimé pelliculé blanc et 110,2 mg par comprimé pelliculé gris. CLIMASTON 2 mg/10 mg : Par comprimé pelliculé rose : estradiol (sous forme hémihydratée) : 2 mg. Par comprimé pelliculé jaune : estradiol (sous forme hémihydratée) : 2 mg ; dydrogestérone : 10 mg. Excipient à effet notoire: lactose. *Excipients (communs)* : Lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : macrogol 3350, alcool polyvinyle, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E 172).

CLIMASTON 1 mg/5 mg : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer jaune et rouge (E172). CLIMASTON 1 mg/10 mg : Pour le comprimé blanc (contenant que de l'estradiol) : OPADRY Y-1-7000 blanc (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171)). Pour le comprimé gris (contenant de l'estradiol et de la dydrogestérone) : OPADRY II gris 85F27664 (polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E 172)). CLIMASTON 2 mg/10 mg : Pour le comprimé rose : OPADRY OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E172)). Pour le comprimé jaune : OPADRY OY-02B22764 jaune (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172)).

FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : Comprimé rond (7 mm) biconvexe de couleur jaune avec l'inscription "379" sur une face. CLIMASTON 1 mg/5 mg : comprimés ronds biconvexes (7 mm) de couleur saumon gravés "379" sur une face. CLIMASTON 1 mg/10 mg : comprimé, rond, biconvexe (7 mm), imprimé 379 d'un côté, de couleur blanche (comprimés à 1 mg) ou de couleur grise (comprimés à 1 mg/10 mg). CLIMASTON 2 mg/10 mg : comprimé, rond, biconvexe (7 mm), imprimé 379 d'un côté, de couleur rose (comprimés à 2 mg) ou de couleur jaune (comprimés à 2 mg/10 mg).

DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 12 mois depuis les dernières règles spontanées. CLIMASTON 1 mg/5 mg : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. CLIMASTON 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois. CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg est un THS combiné continu pour administration orale. L'estrogène et le progestatif sont administrés tous les jours sans interruption. La posologie est d'un comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mises en garde spéciales et précaution d'emploi). Un traitement combiné continu peut être débuté avec CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg en fonction de l'ancienneté de la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg au plus tôt 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement. Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement. Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spotting ou de saignements. CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas. CLIMASTON 1 mg/5 mg : CLIMASTON 1 mg/5 mg est un THS combiné continu par voie orale. L'estrogène et le progestatif sont administrés tous les jours sans interruption. La posologie est d'un comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. CLIMASTON 1 mg/5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un traitement combiné continu peut être débuté avec CLIMASTON 1 mg/5 mg en fonction de l'ancienneté de la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par CLIMASTON

1 mg/5 mg 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement. Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement. Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre CLIMASTON 1 mg/5 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements. **CLIMASTON 1 mg/10 mg** : CLIMASTON 1 mg/10 mg est un THS continu séquentiel par voie orale. L'estrogène est administré continuellement. Le progestatif est ajouté pendant les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, de façon séquentielle. Le traitement commence avec 1 comprimé blanc par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé gris pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours. CLIMASTON 1 mg/10 mg doit être pris de façon continue sans arrêt entre les plaquettes. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). En général, le traitement combiné séquentiel commence avec CLIMASTON 1 mg/10 mg. Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement. Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre CLIMASTON 1 mg/10 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, le traitement doit être continué avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements.

CLIMASTON 2 mg/10 mg : CLIMASTON 2 mg/10 mg est un THS continu séquentiel par voie orale. L'estrogène est administré continuellement. Le progestatif est ajouté pendant les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, de façon séquentielle. Le traitement commence avec 1 comprimé rose par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé jaune pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours. CLIMASTON doit être pris de façon continue sans arrêt entre les plaquettes. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mises en gardes et précautions d'emploi). Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement. Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre CLIMASTON 2 mg/10 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour. Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, le traitement doit être continué avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements. CLIMASTON peut être pris pendant ou en dehors des repas. Population pédiatrique : L'utilisation de CLIMASTON dans la population pédiatrique n'est pas pertinente. **COUT DU TRAITEMENT JOURNALIER** : CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : 0,26 € **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), thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde), affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, porphyrie, hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Liste des excipients. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru. Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées. **Examen clinique et surveillance** : Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente. **Conditions nécessitant une surveillance** : Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par CLIMASTON, en particulier : léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ; facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ; facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ; hypertension artérielle ; troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ; diabète avec ou sans atteinte vasculaire ; lithiase biliaire ; migraines ou céphalées (sévères) ; lupus érythémateux disséminé ; antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ; épilepsie ; asthme ; otospongiose, méningiome. **Arrêt immédiat du traitement** : Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas

suivants : ictere ou altération de la fonction hépatique ; augmentation significative de la pression artérielle ; céphalées de type migraine inhabituelle ; grossesse. **Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre** : Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (voir rubrique Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estro-progestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls. Des mètrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne. **Cancer du sein** : D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS. Pour les associations estro-progestatives : Une étude randomisée *versus* placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient significative après environ 3 ans (voir rubrique Effets indésirables). Pour les estrogènes seuls : L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estro-progestatives (voir rubrique Effets indésirables). L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans). Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein. **Cancer des ovaires** : Le cancer ovarien est bien plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5-10 ans) d'un estrogène seul était associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien (voir rubrique Effets indésirables). Certaines études, dont la WHI, suggèrent qu'une utilisation prolongée d'un THS combiné estroprogestatif pourrait entraîner un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique Effets indésirables).

Accidents thrombo-emboliques veineux : Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique Effets indésirables). Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thrombo-emboliques mais ayant des antécédents familiaux (1^{er} degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution. La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin. **Maladie coronarienne** : Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estro-progestatif ou estrogènes seuls. **Pour les associations estro-progestatives** : Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estro-progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de traitement estro-progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge. **Pour les estrogènes seuls** : Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls. **Accidents vasculaires cérébraux** : Les traitements combinés estro-progestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique Effets indésirables). **Autres précautions d'emploi** : Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante

du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie. Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison, telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céroloplasmine). Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. Cette association estro-progestative n'est pas contraceptive. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'efficacité des estrogènes et des progestatifs peut être diminuée : Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes P450, comme les anti-convulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs. D'un point de vue clinique, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : CLIMASTON n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par CLIMASTON impose l'arrêt immédiat du traitement. Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogestérone chez la femme enceinte. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à une association estro-progestative. **Allaitemt** : CLIMASTON n'a pas d'indication au cours de l'allaitement. **Fertilité** : CLIMASTON n'a pas d'indication au cours de la période de fertilité. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : CLIMASTON n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par l'association estradiol/dydrogestérone lors des essais cliniques sont : maux de tête, douleurs abdominales, douleur/tension mammaire et douleur dorsale. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques (n = 4929) aux fréquences indiquées ci-dessous. *La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés spontanément et non observés lors des essais cliniques est « rare ».

Système organe / classe (MedDRA)	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥1/100 à <1/10	Peu fréquents ≥1/1000 à <1/100	Rares ≥1/10000 à <1/1000
Infections et infestations		Candidose vaginale	Symptômes de type cystite	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			Augmentation de la taille d'un léiomyome	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Dépression, nervosité	Modification de la libido	
Affections du système nerveux central	Céphalée	Migraine, sensations vertigineuses		Meningiome*
Affections oculaires				Accentuation de la courbure de la cornée*, irritation par les lentilles de contact*
Affections cardiaques				Infarctus du myocarde

Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse*, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices	Accident vasculaire cérébral*
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Nausées, vomissements, distension abdominale (incluant flatulences)	Dyspepsies	
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales, troubles de la vésicule biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)		Angioedème, purpura vasculaire, érythème noueux*, chloasma ou mélasma pouvant persister à l'arrêt du traitement
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale			Crampes dans les jambes*
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs/tension mammaires	Troubles des règles (incluant spotting post-ménopausiques, mètrorragies, ménorragies, oligo-aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, sécrétions cervicales	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Maladie asthénique (asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique		
Investigations		Augmentation du poids	Diminution du poids	

Cancer du sein : Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estro-progestatif pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estro-progestatives. Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les résultats de la plus grande étude randomisée *versus* placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés : **Etude Million Women Study (MWS) – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation**

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisées de THS pendant une période de 5 ans ^a	Risque relatif et intervalle de confiance (IC) 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
Pour les estrogènes seuls			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Pour les associations estro-progestatives			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Note : L'incidence des cancers du sein étant différentes dans les pays de l'EU, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement

^a données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés. **Etude américaine Women's Health Initiative Study WHI – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation**

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
-------------	--	--------------------------	---

	période de 5 ans		
		Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^b
		Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA*	
50 - 79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. ^b Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein. **Risque de cancer de l'endomètre** : Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)). **Cancer de l'ovaire** : L'utilisation prolongée d'estrogènes seuls ou de traitements combinés estro-progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien. Dans l'étude Million Women Study, un cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices a été observé lors de l'utilisation pendant 5 ans d'un THS. **Risque de maladie thrombo-embolique veineuse** : Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés : **Etudes WHI – Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d'utilisation**

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale^c			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Pour les associations estro-progestatives par voie orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

^c Etude chez les femmes non hystérectomisées. **Risque de maladie coronarienne** : Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estro-progestatifs de plus de 60 ans (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). **Risque d'accident vasculaire cérébral** : L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estro-progestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée d'utilisation. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). **Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral^d après 5 ans d'utilisation**

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

^d Aucune différentiation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques. D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif : Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : Tumeurs dépendantes des estrogènes, bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille d'un méningiome. Affections du système immunitaire : Lupus érythémateux disséminé. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglycéridémie. Affections du système nerveux : Probable démence, chorée, exacerbation d'une épilepsie. Affections vasculaires : Maladie thrombo-embolique artérielle. Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie pré-existante). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe. Affections rénales et urinaires : Incontinence urinaire. Affections des organes de reproduction et du sein : Maladie fibrokystique du sein, érosion cervicale. Affections congénitales, familiales et génétiques : Aggravation d'une porphyrie. Investigations : Augmentation des hormones thyroïdiennes totales. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** : L'estriadiol et la dydrogéstérone sont deux substances peu toxiques. Des symptômes tels que nausées, vomissements, tension mammaire, sensations vertigineuses douleurs abdominales, somnolence/fatigue et saignement de privation peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire. Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant. **PROPRIETES**

PHARMACOLOGIQUES : PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique :

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg et 1 mg/5 mg : Classe pharmacothérapeutique : système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes, en association fixe. Code ATC : G03FA14. **CLIMASTON 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg** : Classe pharmacothérapeutique : système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes, pour administration séquentielle. Classification ATC : G03FB08.

Estradiol : Le principe actif, 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 climatériques de la ménopause.

CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie. Dydrogestérone : La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques : **Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements** :

CLIMASTON 0,5 mg mg/2,5 mg : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. La diminution des bouffées de chaleur modérées à intenses était statistiquement significative sous CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg comparativement au placebo à partir de la 4^{ème} semaine. La diminution du nombre de bouffées de chaleur modérées à intenses a continué jusqu'à la fin de la période de traitement, semaine 13. Dans deux études, une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) a été observée respectivement chez 91 % et 88 % des femmes, entre le dixième et le douzième mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont apparus chez 10 % et 21 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 9 % et 12 % des femmes entre le dixième et le douzième mois de traitement.

CLIMASTON 1 mg/5 mg : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou spotting) a été observée chez 88 % des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont survenus chez 15 % des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 12 % des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

CLIMASTON 1 mg/10 mg : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. Lors du traitement par CLIMASTON 1 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez 76% des femmes et durent en moyenne 5 jours. Les hémorragies de privation commencent généralement le jour de la dernière prise du comprimé de la phase progestative (c'est-à-dire le 28^{ème} jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont survenus chez 23% des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 15% des femmes du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement. Des aménorrhées (absence de saignement ou de spotting) surviennent dans 21% des cycles durant la 1^{ère} année de traitement.

CLIMASTON 2 mg/10 mg : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

Lors du traitement par CLIMASTON 2 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez environ 89% des femmes et durent en moyenne 5 jours.

Les hémorragies de privation commencent généralement le jour de la dernière prise du comprimé de la phase progestative (c'est-à-dire le 28^{ème} jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont survenus chez 22% des femmes au cours de la première année de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) survient dans 12% des cycles durant la 1^{ère} année de traitement.

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

Prévention de l'ostéoporose : Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées. Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

CLIMASTON 1 mg/5 mg : Après 1 ans de traitement par CLIMASTON 1 mg/5 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a été de 4,0% \pm 3,4% (moyenne \pm écart-type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 90%. CLIMASTON 1 mg/5 mg avait également un effet sur la DMO de la hanche. L'augmentation après 1 an a été de 1,5% \pm 4,5% (moyenne \pm écart-type) au niveau du col du fémur, de 3,7% \pm 6,0% au niveau du trochanter et de 2,1% \pm 7,2% au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche est restée identique ou a augmenté au cours de traitement a été respectivement de 71, 66 et 81%.

CLIMASTON 1 mg/10 mg : Pour CLIMASTON 1 mg/10 mg, l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire a été de 5,2% \pm 3,8% (moyenne \pm écart-type) et le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 93,0%. CLIMASTON 1 mg/10 mg a montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après deux ans de traitement avec CLIMASTON 1 mg/10 mg a été de 2,7% \pm 4,2% (moyenne \pm écart-type) au niveau du col du fémur, 3,5% \pm 5,0% (moyenne \pm écart-type) au niveau du trochanter et de 2,7% \pm 6,7% (moyenne \pm écart-type) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté a été de 67 à 78% après traitement avec CLIMASTON 1 mg/10 mg.

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

montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après deux ans de traitement avec CLIMASTON 2 mg/10 mg a été de $2,6\% \pm 5,0\%$ (moyenne \pm écart-type) au niveau du col du fémur, $4,6\% \pm 5,0\%$ (moyenne \pm écart-type) au niveau du trochanter et de $4,1\% \pm 7,4\%$ (moyenne \pm écart-type) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté au cours de traitement a été de 71 à 88% après traitement avec CLIMASTON 2 mg/10 mg.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : **Estradiol :** **CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg :** *Absorption* : L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Estradiol 0,5 mg				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml)	6,98 (3,32)
C _{min} (pg/ml)			C _{min} (ng/ml)	
C _{moy} (pg/ml)	21,5 (16,0)		C _{moy} (ng/ml)	
ASC _{0-t} (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	ASC _{0-t} (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

CLIMASTON 1 mg/5 mg et 1 mg/10 mg : *Absorption* : L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Estradiol 1 mg				
Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C _{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C _{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C _{moy} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C _{moy} (ng/ml)	4,695 (2,350)
ASC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

CLIMASTON 2 mg/10 mg : *Absorption* : L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour 2 mg d'estradiol. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

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

Distribution : Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liée. Environ 98 – 99% de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques, dont environ 30 – 52% à l'albumine et 46 – 69% à la sex-hormone binding globulin (SHBG). *Métabolisme* : Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique. *Elimination* : Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures. Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel. *Dose-dépendance et temps-dépendance* : Après administration orale journalière de CLIMASTON, les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours. Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours. **Dydrogestérone :** *Absorption* : Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28%. Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) après administration d'une dose unique. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg

Dydrogestérone 2,5 mg		
Paramètres	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C _{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
C _{av} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
ASC _{0-t} (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

CLIMASTON 1 mg/5 mg

Dydrogestérone 5 mg		
Paramètres	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
ASC _{0-t} (ng.h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
ASC _{inf} (ng.h/ml)	-	121,36 (63,63)

CLIMASTON 1 mg/10 mg et CLIMASTON 2 mg/10 mg

Dydrogestérone 10 mg		
Paramètres	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C _{min} (pg/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (pg/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
ASC _{0-t} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Distribution : Après administration intraveineuse de hydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La hydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90% aux protéines plasmatiques. **Métabolisme** : Après administration orale, la hydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 α -dihydrohydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la hydrogestérone. Les rapports DHD/hydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la hydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17 α . Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la hydrogestérone. **Elimination** : Après administration orale de hydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée. **Dose-dépendance et temps-dépendance** : Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la hydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE : Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **DUREE DE CONSERVATION** : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : 4 ans. CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : Pas de précautions particulières de conservation. CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : Boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION** : Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : 34009 492 564 0 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) CLIMASTON 1 mg/5 mg : 34009 356 603 8 1 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1. CLIMASTON 1 mg/10 mg : 34009 352 643 5 0 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC) ; boîte de 1 plaquette. CLIMASTON 2 mg/10 mg : 34009 343 852 4 7 : 14 comprimés roses + 14 comprimés jaunes sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1. **Prix** : CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg : Non remboursé. CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg : 6,33 € Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle, 92150 Suresnes. Tél. : 01.46.25.85.00. **DATE DE REVISION** : Septembre 2015. V15/05.

MENTIONS OBLIGATOIRES COMMUNES COMPLETES**Oromone 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé****Date de mise à jour : 15/12/2015****Rubriques concernées : 2/3/4.2/4.3/4.4/4.5/4.7/4.8/4.9/5.1/5.2/5.3/6.4/6.5/6.6/8**

OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé. OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé. COMPOSITION : Pour un comprimé pelliculé : OROMONE 1 mg : β -estradiol hémihydraté : 1,03 mg. Quantité correspondant à β -estradiol : 1,00 mg. OROMONE 2 mg : β -estradiol hémihydraté : 2,06 mg. Quantité correspondant à β -estradiol : 2,00 mg. **Excipients :** lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. **Pelliculage :** OROMONE 1 mg : OPADRY Y-1-7000 blanc (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400). OROMONE 2 mg : OPADRY OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172)). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. OROMONE 1 mg : Comprimé rond, biconvexe, de couleur blanche, gravés "379" sur une face. OROMONE 2 mg : Comprimé rond, biconvexe, de couleur rouge brique, gravés "379" sur une face. **DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** OROMONE 1 mg et 2 mg : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. OROMONE 2 mg : Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ces traitements chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale. La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour. En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée. Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi). OROMONE 1 mg et 2 mg peuvent être utilisés selon le schéma thérapeutique : cyclique (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 3 à 8 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître. Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre. S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par OROMONE, comprimé pelliculé. Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant : si OROMONE, comprimé pelliculé est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins 12 à 14 jours par cycle de 28 jours. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle. Si OROMONE, comprimé pelliculé est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois. Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif. Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose. Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de « spottings » et saignements. OROMONE peut être pris pendant ou en dehors des repas. **Population pédiatrique :** L'utilisation d'OROMONE dans la population pédiatrique n'est pas pertinente. **COUT DU TRAITEMENT JOURNALIER :** 0,09 € **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; femmes ayant un utérus, sans traitement progestatif associé ; 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 diagnostiquée ; antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ; affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; porphyrie. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru. Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées. **Examen clinique et surveillance :** Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'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 OROMONE, comprimé pelliculé, en particulier : léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ; facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ; facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, 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 ; lithiasis biliaire ; migraines ou céphalées sévères ; lupus érythémateux disséminé ; antécédent 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 ; céphalées de type migraine inhabituelle ; grossesse. **Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :** Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (voir rubrique Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estro-progestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls. La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estadiol par voie orale, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée. La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose. Des métrorragies et des « spotting » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne. **Cancer du sein :** D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS. **Pour les associations estroprogestatives :** Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient significative après environ 3 ans (voir rubrique Effets indésirables). **Pour les estrogènes seuls :** L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (voir rubrique Effets indésirables). L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans). Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein. **Cancer des ovaires :** Le cancer ovarien est bien plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5-10 ans) d'un estrogène seul était associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien (voir rubrique Effets indésirables). Certaines études, dont la WHI, suggèrent qu'une utilisation prolongée d'un THS combiné estroprogestatif pourrait entraîner un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique Effets indésirables). **Accidents thrombo-emboliques veineux :** Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique Effets indésirables). Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité sévère ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale. Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficits en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué. Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution. La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin. **Maladie coronarienne :** Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les

femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estrogène-progestatif ou estrogènes seuls. Pour les associations estroprogestatives : Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estrogène + progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation d'estrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge. Pour les estrogènes seuls : Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hysterectomisées utilisant des estrogènes seuls. Accidents vasculaires cérébraux : Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique Effets indésirables). Autres précautions d'emploi : Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie. Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine). Il n'y a pas d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans. Ce médicament contient du lactose. 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).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'efficacité des estrogènes peut être diminuée : Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, A5, A7, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes par la voie du cytochrome P450 3A4. Cliniquement, l'augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins. Les estrogènes peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments : Les estrogènes par eux même peuvent inhiber les enzymes CYP450 métabolisant les médicaments via une inhibition compétitive. Ceci doit être particulièrement pris en considération pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite, tels que : tacrolimus et ciclosporine A (CYP450 3A4, 3A3) ; fentanyl (CYP450 3A4) ; théophylline (CYP450 1A2). Cliniquement, cela peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des substances affectées pouvant aller jusqu'à des taux toxiques. Par conséquent, une surveillance accrue des taux plasmatiques de ces médicaments pendant une période prolongée pourrait être nécessaire et une diminution de la posologie du tacrolimus, du fentanyl, de la ciclosporine A et de la théophylline peut être nécessaire.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : Ces médicaments n'ont pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par OROMONE, comprimé pelliculé impose l'arrêt immédiat du traitement. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes. Allaitemt : Ces médicaments n'ont pas d'indication au cours de l'allaitement.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. **EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables graves associés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont également mentionnés dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables qui ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, selon le système classe organe MedDRA :

Système classe organe MedDRA	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1000 à <1/100	Rare ≥1/10000 à <1/1000
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse	Migraine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation du poids, diminution du poids		

Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux incluant des spotting	Tension/douleur mammaire	Hypertrophie mammaire, dysménorrhée, perte vaginale, syndrome prémenstruel
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Erythème noueux, urticaire	Hirsutisme Acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Oedème	Fatigue
Affections psychiatriques		Humeur depressive	Anxiété, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections gastro-intestinales	Nausée Douleur abdominale	Dyspepsie	Flatulence Vomissement

Autres effets indésirables rapportés lors de l'administration d'un traitement à base d'estradiol. La fréquence des effets indésirables n'est pas connue si elle n'est pas indiquée. *Infections et infestations* : Candidose vaginale. *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)* : Cancer du sein^a. Tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre^b, cancer des ovaires^c. Augmentation de la taille d'un leiomyome. *Affections du système immunitaire* : Lupus érythémateux disséminé. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Modification du métabolisme des glucides. Hypertriglycéridémie. *Affections psychiatriques* : Dépression. *Affections du système nerveux* : Probable démence après 65 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), chorée, aggravation d'une épilepsie. *Affections oculaires* : Accentuation de la courbure de la cornée. *Affections cardiaques* : Infarctus du myocarde^e. *Affections vasculaires* : Accident vasculaire cérébral^f. Maladie thrombo-embolique artérielle. Pour des informations complémentaires, voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Maladie thrombo-embolique veineuse^d (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire). Pour des informations complémentaires, voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. *Affections gastro-intestinales* : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante). Reflux gastro-œsophagien. *Affections hépatobiliaires* : Altération de la fonction hépatique, parfois avec ictere, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales. Trouble de la vésicule biliaire. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Angioédème. Erythème polymorphe, purpura vasculaire. Chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement. Réactions allergiques cutanées. *Affections du rein et des voies urinaires* : Incontinence urinaire. Symptômes de type cystite. *Affections des organes de reproduction et du sein* : Métrorrhagie, modification de l'érosion cervicale. Maladie fibrokystique du sein. *Affections congénitales, familiales et génétiques* : Aggravation d'une porphyrie. *Investigations* : Augmentation des hormones thyroïdiennes totales. ^a Cancer du sein : Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives. Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés : *Etude Million Women Study (MWS) – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation*

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisées de THS pendant une période de 5 ans ^a	Risque relatif et intervalle de confiance (IC) 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
Pour les estrogènes seuls			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Pour les associations estroprogestatives			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Note : L'incidence des cancers du sein étant différentes dans les pays de l'EU, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement

^a données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés. *Etude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation*

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95%)
Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^b

		Pour les associations estro-progestatives CEE + MPA*	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. ^b Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein. ^b Risque de cancer de l'endomètre : Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 – 1,2)). ^c Risque de cancer de l'ovaire : L'utilisation prolongée d'estrogènes seuls ou de traitements combinés estroprogestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien. Dans l'étude Million Women Study, un cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices a été observé lors de l'utilisation pendant 5 ans d'un THS. ^d Risque de maladie thrombo-embolique veineuse : Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés : *Etudes WHI – Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d'utilisation*

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale^c			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Pour les associations estroprogestatives par voie orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

^c Etude chez les femmes non hystérectomisées. ^e Risque de maladie coronarienne : Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). ^f Risque d'accident vasculaire cérébral : L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral après 5 ans d'utilisation*

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

^d aucune différentiation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques. 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. **SURDOSAGE** : Les études de toxicité aiguë n'ont pas montré de risque d'effets indésirables graves en cas de prise accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique journalière. Des nausées, des vomissements, une somnolence, des sensations vertigineuses et des saignements intercurrents peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES. Code ATC : G03CA03 (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles). Le principe actif, 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 climatériques de la ménopause. OROMONE 2 mg : Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie. Information sur les études cliniques : Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. Il a été montré que les bouffées de chaleur étaient significativement réduites après 4 semaines de traitement par 1 mg et 2 mg de 17 β -estradiol. OROMONE 2 mg : Prévention de l'ostéoporose : Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées. Les

résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie. Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo sur une durée de 2 ans conduite sur des femmes ménopausées, un effet favorable sur la densité minérale osseuse apparaît avec les différentes doses de 17 β -estradiol micronisé. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : L'estradiol, estra-1,3,5(10)-triene-3, 17 β -diol, est identique à l'estradiol ovarien humain. Après administration orale, l'estradiol micronisé est rapidement absorbé avec un Tmax de 4 à 6 heures. L'estradiol est en grande partie métabolisé après administration orale entraînant une biodisponibilité absolue d'environ 6% ou moins. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone, qui sont les estrogènes circulants les plus abondants chez la femme ménopausée. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Les données pharmacocinétiques de ces trois substances (i.e. estradiol, estrone et sulfate d'estrone) après administration orale d'estradiol micronisé ont été obtenues au cours d'études chez les femmes ménopausées en bonne santé. **Absorption** : L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules. L'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le tableau ci-après mentionne la moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) après administration d'une dose unique, pour 1 mg et 2 mg d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C _{max} (pg/ml)	48 (17)	349 (129)	C _{max} (ng/ml)	10,5 (5,6)
C _{min} (pg/ml)	20,8 (11,7)	146 (75)	C _{min} (ng/ml)	2,510 (1,985)
C _{moy} (pg/ml)	31,8 (15,3)	231 (106)	C _{moy} (pg/ml)	5,280 (3,282)
ASC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	751 (331)	5487 (2476)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	129,0 (77,8)

OROMONE 2 mg :

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S*
C _{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C _{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C _{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C _{min} (ng/ml)	6,1 (6,3)
C _{moy} (pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C _{moy} (pg/ml)	13,9 (10,0)
ASC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

*E1S : les données sont obtenues à partir de la forme orale dosée à 2 mg d'estradiol + 20 mg de dydrogestérone (aucun effet cliniquement pertinent de la dydrogestérone sur la pharmacocinétique de l'estradiol n'a été rapporté). **Distribution** : Les estrogènes sont retrouvés sous forme libre ou liés. Environ 98-99% des doses d'estradiol se lient aux protéines plasmatiques, dont environ 30-52% à l'albumine et environ 46-69% à la SHBG (sex-hormone binding globulin). **Biotransformation** : Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique. **Elimination** : Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont les glucuronides de l'estrone et de l'estradiol. La demi-vie d'élimination de l'estradiol et de ses principaux métabolites est comprise entre 10 et 16 heures. Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel. **Linéarité/non linéarité** : L'exposition moyenne de l'estradiol (i.e. ASC₀₋₂₄ et C_{moy}) à l'état d'équilibre après une dose journalière par voie orale de 2 mg d'estradiol micronisé est environ 2 fois plus importante que celle après une dose journalière d'1 mg d'estradiol micronisé. En tenant compte de la demi-vie d'élimination de l'estradiol micronisé, on peut estimer que les concentrations d'estradiol à l'état d'équilibre sont atteintes en approximativement une semaine après une administration journalière par voie orale. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **DONNEES PHARMACEUTIQUES : DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION : A conserver à une température ne dépassant pas + 30° C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION** : Les médicaments qui ne sont plus nécessaire ne doivent pas être jeté au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : OROMONE 1 mg : AMM 3400935116758 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). OROMONE 2 mg : AMM 3400934243677 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Prix : 1,61 € Remb. Séc. Soc. à 65 %. - Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste II. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle, F-92150 Suresnes. Tél : 01.46.25.85.00. **DATE DE REVISION** : Novembre 2015. V15-04.

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES COMMUNES**OESCLIM, dispositif transdermique****Mise à jour du 08/09/2015****Rubriques concernées : mise à jour prix + CTJ (applicable à partir du 1^{er} janvier 2016)**

OESCLIM 25 µg/24 heures, OESCLIM 37,5 µg/24 heures, OESCLIM 50 µg/24 heures, dispositifs transdermiques. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : *Oesclim 25 µg/24 heures* : Estradiol hémihydraté : 5 mg pour un dispositif transdermique de 11 cm². *Oesclim 37,5 µg/24 heures* : Estradiol hémihydraté : 7,5 mg pour un dispositif transdermique de 16,5 cm². *Oesclim 50 µg/24 heures* : Estradiol hémihydraté : 10 mg pour un dispositif transdermique de 22 cm². Un dispositif transdermique libère 25 microgrammes (Oesclim 25µg/24h), 37,5 microgrammes (Oesclim 37,5µg/24h) ou 50 microgrammes (Oesclim 50µg/24h) d'estriadiol hémihydraté par 24 heures. Excipients : *Composition de la matrice adhésive* : Poly(éthylène-acétate de vinyle) (EVA) haute et basse viscosité, éthylcellulose, octyldodécanol, dipropylèneglycol. *Composition du film de protection* : Mousse beige : [poly(éthylène-acétate de vinyle)]. **FORME PHARMACEUTIQUE** : dispositif transdermique. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** :

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopausées naturelles). L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. **Posologie et mode d'administration** :

Posologie : Appliquer OESCLIM deux fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif transdermique tous les 3 ou 4 jours. Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique Mise en garde spéciales et précautions d'emploi). Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est de un dispositif d'OESCLIM 25 microgrammes/24 heures deux fois par semaine. En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels : si la dose choisie n'a pas corrigé les signes et symptômes de déficit estrogénique, un dosage plus fort doit être administré ; l'apparition d'une sensation de tension des seins, de mètrorragies, de rétention d'eau ou ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée. OESCLIM peut être utilisé selon le schéma thérapeutique : - Cyclique (discontinu) pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître. - Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre. S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par OESCLIM. Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estriadiol. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant : Si OESCLIM est administré de façon cyclique (discontinu), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estriadiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle. Si OESCLIM est administré de façon continue (traitement continu séquentiel), il est recommandé de prendre le progestatif durant au moins 12 jours chaque mois. Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif. Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose connue. **Coût du traitement journalier** : 0,24 € (traitement discontinu de 8 dispositifs transdermiques par mois de 30 jours). **Mode d'administration** : OESCLIM est un dispositif transdermique composé d'une matrice polymérique auto-adhésive contenant du 17 β -estradiol, enduite sur un support mousse rectangulaire à angles arrondis. La face adhésive est recouverte d'un feutrage de protection transparent. Une fois le feutrage de protection détaché, OESCLIM doit immédiatement être appliqué sur la fesse, le tronc ou le haut du bras ou de la cuisse à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras. L'estriadiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement au soleil. OESCLIM ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit. Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique. Dans le cas d'un décollement du dispositif transdermique (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utilisez un dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. En cas d'oubli de remplacement d'OESCLIM, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué dès que possible. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. L'oubli de l'application d'un patch peut favoriser la récurrence des symptômes et la survenue de saignements et de spottings. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition qualitative et quantitative ; cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents 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) ; troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ; affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; porphyrie. **Mises en garde spéciales et précautions**

particulières d'emploi : Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivant que le bénéfice est supérieur au risque encouru. Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématûrement sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées. **Examen clinique et surveillance :** Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente. Les femmes doivent être informées qu'OESCLIM n'est pas un contraceptif et ne restaure pas la fertilité. **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 et le rapport bénéfice/risque du THS réévalué individuellement. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par OESCLIM, en particulier : léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose, 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, lithiasis biliaire, migraines ou céphalées sévères, lupus érythémateux disséminé, antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous), épilepsie, asthme, otospongiose. **Allergie de contact :** Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue. **Arrêt immédiat du traitement :** Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants : ictère ou altération de la fonction hépatique, augmentation significative de la pression artérielle, céphalées de type migraine inhabituelle, grossesse. **Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :** Chez les femmes ayant un utérus intact, 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 est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique Effets indésirables). Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estro-progestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS. Des métrorragies et des "spotting" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne. La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose. **Cancer du sein :** L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS. **Traitements par une association estro-progestative :** Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (voir rubrique Effets indésirables). **Traitements par des estrogènes seuls :** L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estro-progestative (voir rubrique Effets indésirables). L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans). Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein. **Accidents thrombo-emboliques veineux :** Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique Effets indésirables). Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. 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 de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficits en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué. Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution. La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. 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 protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estro-progestatifs ou par des estrogènes seuls. Traitement par une association estro-progestative : Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estro-progestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge. Traitement par des estrogènes seuls : Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls. **Accidents vasculaires cérébraux** : Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estro-progestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique Effets indésirables). **Cancer des ovaires** : Le cancer des ovaires est plus rare que le cancer du sein. L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un THS par estrogènes seuls a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer des ovaires (voir rubrique Effets indésirables). Des études y compris l'étude WHI ont montré que l'utilisation à long terme de THS combiné peut conduire à un risque similaire, voire légèrement plus faible (voir rubrique Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi : Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être 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. La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments). 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, céroloplasmine). Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème, notamment chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire. L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine), et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs. L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale. L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins. Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt. La prise d'estrogènes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaux et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : OESCLIM n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par OESCLIM, impose l'arrêt

immédiat du traitement. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes. **Allaitement** : OESCLIM n'a pas d'indication au cours de l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : OESCLIM n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Dans les études cliniques et pharmacologiques, les événements indésirables suivants sont survenus chez plus de 10 % des patientes traitées par OESCLIM : - Réaction au site d'application avec une incidence de 32 %, considérée comme sévère par seulement 4 % des patientes, modérée par 19 % et légère (rougeur ou démangeaisons) par 77 %. - Symptômes d'hyperestrogénie incluant tension mammaire avec une incidence de 22 % (considérée comme légère chez 45 % des patientes, modérée chez 50 % et sévère chez 5 %) et mètrorragies avec une incidence de 24,6 %. Le tableau ci-après mentionne l'incidence de tous les effets indésirables observés pendant les essais cliniques avec OESCLIM.

Système	Effets indésirables fréquents > 1/100 ; ≤ 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000 ; ≤ 1/100	Effets indésirables rares > 1/10 000 ; ≤ 1/1000
Infections et infestations		Vaginite, candidose vaginale	Affections vulvo-vaginale, vulvo-vaginite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Tumeur bénigne mammaire, tumeur du col utérin, maladie polykystique des seins, tumeur de l'utérus	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Eosinophilie
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipémie, hypercholestérolémie	
Affections psychiatriques		Labilité émotionnelle, nervosité, dépression	Anxiété, irritabilité, diminution de la libido
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine, somnolence, insomnie, paresthésie	Hyperkinésie, troubles du sommeil, étourdissements, vertige
Affections oculaires			Anomalie visuelle, blépharite
Affections cardiaques		Hypertension artérielle	Palpitations
Affections vasculaires	Varices, vasodilatation		Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Laryngite, pharyngite, sinusite
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, gonflement abdominal	Flatulence, diarrhée	Vomissements, constipation, augmentation de l'appétit, affections rectales, gastrite
Affections hépatobiliaires			Douleurs biliaires, perturbation du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Eruption, acné, œdème de Quincke, dermatite fongique, mélanose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Arthralgies, myalgies, ténosynovite
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinence urinaire	
Affections des organes de reproduction et du sein	Hyperplasie endométriale, leucorrhée, hypertrophie mammaire, dysménorrhée, ménorrhagie, développement de fibromes utérins	Trouble ovarien, douleurs pelviennes	Trouble de l'endomètre, galactorrhée, abcès mammaire, anomalies du cycle menstruel, hypertrophie utérine

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	Asthénie	Frissons, syndrome pseudo-grippal, douleurs, manque d'efficacité du dispositif
Investigations	Prise de poids		

Risque de cancer du sein : Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estro-progestative pendant plus de 5 ans. L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estro-progestatives. Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après : **Etude Million Women Study – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement**

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
-----------	--	------------------	--

Estrogènes seuls

50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
---------	--------	-----	---------------

Associations estro-progestatives

50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
---------	--------	-----	-----------

Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il augmente avec la durée du traitement. Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement. *Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés. **Etude WHI aux Etats-Unis – Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
-----------	---	-------------------------	---

Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)

50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
---------	----	-----------------	--------------

Associations estro-progestatives (CEE + MPA)

50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
---------	----	-----------------	------------

#Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours de 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. *Etude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein. **Risque de cancer de l'endomètre :** Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)). **Risque de cancer de l'ovaire :** L'administration prolongée d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estro-progestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices est apparu après 5 ans. **Risque d'accident thromboembolique veineux :** Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après : **Etudes WHI – Risque supplémentaire d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
-----------	---	-------------------------	--

Estrogènes seuls par voie orale*

50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
---------	---	-----------------	-------------

Associations estro-progestatives par voie orale

50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
---------	---	-----------------	------------

*Etude chez les femmes hystérectomisées. **Risque de maladie coronarienne :** Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estro-progestatifs au-delà de 60 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :** L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estro-progestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du

traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
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. Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe) : Pathologie de la vésicule biliaire. Troubles cutanés ou sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire. Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Surdosage** : Les effets d'un surdosage sont généralement : sensation de tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, anxiété, irritabilité. Ces symptômes disparaissent au retrait du dispositif transdermique ou lorsque la dose est réduite. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Estrogènes (G : appareil génito-urinaire et hormones sexuelles). Estrogène naturel par voie transdermique. Code ATC : G03CA03. Le principe actif, le 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 climatériques de la ménopause. Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement pour toutes les doses administrées. **Propriétés pharmacocinétiques** : La dose moyenne d'estradiol libérée par 24 heures est de 25 μ g pour OESCLIM 25, de 37,5 μ g pour OESCLIM 37,5, de 50 μ g pour OESCLIM 50, de 75 μ g pour OESCLIM 75 et de 100 μ g pour OESCLIM 100. Des concentrations sériques d'estradiol proportionnelles à la quantité administrée sont atteintes dès quatre heures après l'application du dispositif transdermique. Vingt-quatre heures environ après l'application d'un dispositif transdermique d'OESCLIM 25, 50 et 100, les concentrations sériques d'estradiol atteignent des pics moyens respectivement de 36, 59 et 99 pg/ml (coefficients de variation : 50%). La décroissance après le pic est lente et 72 heures (3 jours) après l'application d'OESCLIM 25, 50 et 100, les concentrations sériques d'estradiol sont en moyenne respectivement de 27, 38 et 58 pg/ml. Toutefois, il convient de noter que des variations interindividuelles d'absorption peuvent être observées comme lors de toute administration transcutanée d'estradiol. Après 3 semaines d'applications répétées, il n'a pas été mis en évidence d'accumulation du produit. La concentration d'estradiol dans le sérum revient à la valeur de base huit heures après le retrait du dispositif transdermique. Le rapport moyen E2/E1 (estradiol/estrone) lors de l'utilisation des dispositifs transdermiques à l'estradiol est celui observé chez la femme avant la ménopause (voisin de 1). L'estradiol est principalement lié à la SHBG au niveau plasmatique. L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les métabolites les plus importants sont l'estrone et ses conjugués (glucuronates, sulfates). Ils sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates. Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entéro-hépatique. **Données de sécurité préclinique** : Les études chez l'animal avec l'estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'existe pas de donnée préclinique complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur. Au cours d'études de tolérance cutanée chez le lapin, espèce particulièrement sensible, le dispositif transdermique s'est révélé légèrement irritant lors d'applications locales pendant une période variant entre 4 jours et 4 semaines. Aucun pouvoir sensibilisant n'a été observé après les applications locales chez le cobaye. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : à conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : Oesclim 25 μ g/24 h : 34009 338 112 6 6. Oesclim 37,5 μ g/24 h : 34009 344 668 2 3. Oesclim 50 μ g/24 h : 34009 338 118 4 6, boîtes de 8 dispositifs transdermiques en sachet (papier/aluminium). **CONDITIONS DE DELIVRANCE** : Liste II. **PRIX** : 6,25 €. Remboursement Séc. Soc. à 65 %. – Coll. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Mylan Medical SAS, 42 rue Rouget de Lisle, 92150 Suresnes. Tél : 01 46 25 85 00. **DATE DE REVISION** : Septembre 2015. V15/03.

Cette spécialité est générique de MINIDRIL, comprimé enrobé.

Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé pelliculé

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION :

Comprimé pelliculé brunâtre, rond, convexe.

Boîte de 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier.

Boîte de 3x21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier.

COMPOSITION :

Chaque comprimé pelliculé contient 150 microgrammes de lévonorgestrel et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipients : noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose (3 cps), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Contraception orale.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Voie d'administration : orale

Comment prendre LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé pelliculé :

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide. Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle une hémorragie de privation se produit habituellement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas terminé avant de commencer la plaquette suivante.

Comment débuter la prise de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé pelliculé :

Pas de prise antérieure de contraceptif hormonal (au cours du dernier mois)

Le premier comprimé doit être pris le 1^{er} jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles).

Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch))

La femme doit commencer à prendre LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du COC précédent. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la femme doit commencer à prendre LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule uniquement progestative, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception avec une pilule progestative peut se faire à tout moment du cycle (le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable).

Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubrique « Grossesse et allaitement ».

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :

Si la femme prend un comprimé avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite.

La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de **plus de 12 heures**, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés:

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.

2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spotting (gouttes ou taches de sang) ou des mètrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.

2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

• Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

• Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oubliés de comprimés doivent s'appliquer (voir section « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans respecter d'intervalle libre sans comprimé. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des mètrorragies ou des spotting peuvent se produire. LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN peut ensuite être repris de façon régulière après l'intervalle libre habituel de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de mètrorragies ou de spotting lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

CONTRE-INDICATIONS :

Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement :

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde) ou signes précurseurs de thrombose (par exemple, angor et accident ischémique transitoire) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédents d'AVC ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle :
 - diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie,

- hypertension artérielle sévère,
- dyslipoprotéinémie sévère ;
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;
- saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- antécédent de migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés ;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRAZIOL MYLAN.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Mises en garde spéciales

Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

Troubles circulatoires

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices de pilule contraceptive, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiennes. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes d'événements thrombotique/thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
- douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ;
- dyspnée soudaine ;
- toux d'apparition brutale ;
- céphalée inhabituelle, sévère et prolongée ;
- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles de l'élocution ou aphasie ;
- vertiges ;
- perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale ;
- faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps ;
- troubles moteurs ;
- douleur abdominale aiguë.

Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- avec l'âge,
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance,
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices de COC, le risque de complication thromboembolique artérielle ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale),
- avec les dyslipoprotéinémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,
- en présence de valvulopathies cardiaques,
- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée. En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices de COC de contacter leur médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont : le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.

Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrine, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacusie par otosclérose.

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

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictere cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC. Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné

Avant l'instauration ou la reprise de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarte toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical complet, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique « Contre-indications ») et des mises en garde (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente sera informée que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou mètrorragies) peuvent survenir sous COC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique « Posologie et mode d'administration », il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.

Précautions d'emploi

Ce médicament contient du lactose. 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).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Remarque : Les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des mètrorragies et engendrer des échecs de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Métabolisme hépatique

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple la phénitoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, la bosentan et les traitements contre le VIH (par exemple, le ritonavir, la nevirapine) voir l'oxcarbazepine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations contenant du millepertuis (hypericum perforatum)).

En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, cet effet peut ensuite se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Interférence avec la circulation entérohépatique

Des échecs de la contraception ont été rapportés lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des pénicillines et des tétracyclines. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé.

Conduite à tenir

Les femmes prenant pendant une courte durée un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs des enzymes hépatiques) autre que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus du COC, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Les femmes sous traitement par antibiotiques (autre que la rifampicine, voir ci-dessus) doivent utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après l'arrêt.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle libre habituel.

Effets de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex: ciclosporine) ou diminuées (ex: lamotrigine).

Analyses biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement. D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Les COC pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excréption de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

EFFETS INDESIRABLES :

En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN.

Les fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Très rares ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables très fréquents ($> 10\ %$) associés à l'utilisation de LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN sont les céphalées (incluant les migraines), les spottings et les mètrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel :

Systèmes	Fréquence des effets indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vaginite, incluant une candidose vaginale				
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	Urticaire, angio-oedème, Réaction anaphylactique	Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique

Systèmes	Fréquence des effets indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose		
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement				Exacerbation d'une chorée de Sydenham
Affections oculaires			Intolérance par les lentilles de contact		Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision)
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales flatulences			Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique		Pancréatite avec hypertriglycéridémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire y compris lithiase biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Exanthème, chloasma, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	Erythème multiforme	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des				

Systèmes		Fréquence des effets indésirables				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	
		sécrétions cervicales, aménorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique				Aggravation de varicosités, syndrome hémolytique et urémique, Otosclérose, aggravation d'une porphyrie	
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)			

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- accidents thrombo-emboliques veineux,
- accidents thrombo-emboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictere cholestatique,
- chloasma,
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique,
- survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

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.

SURDOSAGE :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN.

L'expérience générale acquise avec les COC montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE, code ATC : G03AA07

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN est un contraceptif oral combiné qui contient de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

ETHINYLESTRADIOL

L'éthinylestradiol est un estrogène synthétique oral. Comme l'estradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins. Il stimule la production de glaire cervicale et réduit sa viscosité. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention extracellulaire de liquides. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines plasmatiques de transport.

LEVONORGESTREL

Le lévonorgestrel a un effet progestatif sur la différenciation sécrétoire de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines par l'antéhypophyse.

Le lévonorgestrel a également des propriétés anti-estrogéniques et en effet faiblement androgénique.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

AMM (2010) 34009 **491 133 6 1** : 21 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier. Prix 1,47 € - Remb. Soc. 65 % - Collect.

AMM (2010) 34009 **491 134 2 2** : 3 x 21 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) avec calendrier. Prix 3,79 € - Remb. Soc. 65 % - Collect.

CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

MYLAN S.A.S.

117, Allée des parcs
69 800 SAINT-PRIEST
France.

Information médicale : Tél. : 0 810 30 31 32

Date de révision : Janvier 2016

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté.