

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Laclimella 1 mg/2 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de valérate d'estradiol (correspondant à 0,76 mg d'estradiol) et 2 mg de diénogest.

Excipient à effet notoire : 65,36 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé rond, de couleur rouge, mesurant 6 mm de diamètre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées qui ne sont plus réglées depuis plus d'un an.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment débiter Laclimella

Les femmes n'ayant jamais pris de traitement hormonal substitutif (THS) ou les femmes qui passent d'un THS combiné continu à Laclimella, peuvent commencer le traitement à tout moment.

Les femmes qui passent d'un THS séquentiel continu à Laclimella, doivent commencer le traitement le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

Les femmes qui passent d'un THS cyclique à Laclimella, doivent commencer le traitement le lendemain du dernier jour de la période sans traitement.

Ce médicament est un THS combiné continu. La posologie est d'un comprimé par jour. L'association œstroprogestative est administrée tous les jours sans interruption.

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

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. Les comprimés doivent être pris de préférence chaque jour à la même heure.

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

Populations particulières

Population pédiatrique

Laclimella n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.

Population âgée

On ne dispose pas de données suggérant qu'une adaptation de la dose soit nécessaire chez les patientes âgées. Pour les femmes de plus de 65 ans, consultez la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique

On n'a pas réalisé d'études avec Laclimella chez des patientes souffrant d'insuffisance hépatique. Laclimella est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

On n'a pas réalisé d'études avec Laclimella chez des patientes souffrant d'insuffisance rénale. Les données disponibles ne suggèrent pas qu'une adaptation de la dose soit nécessaire dans cette population de patientes.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes œstrogénodépendantes connues ou suspectées (p. ex. cancer de l'endomètre) ;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Thrombophilie connue (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (p. ex. angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que pour des troubles qui affectent négativement la qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS ne peut être poursuivi que tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

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

Examen clinique et surveillance

Avant de commencer ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer une anamnèse complète personnelle et familiale. L'examen clinique (incluant un examen gynécologique et des seins) doit tenir compte de cette anamnèse ainsi que des contre-indications et des précautions d'emploi.

Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires devant être signalées au médecin ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe 'Cancer du sein' ci-dessous). Les examens, y compris d'imagerie médicale comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, 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. Il faut tenir

compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Laclimella, en particulier:

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- Facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- Facteurs de risque de tumeurs œstrogénodépendantes, p. ex. 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- Hypertension artérielle ;
- Troubles hépatiques (p. ex. adénome hépatique) ;
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- Cholélithiase ;
- Migraines ou céphalées (sévères) ;
- Lupus érythémateux disséminé ;
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- Épilepsie ;
- Asthme ;
- Otosclérose.

Motifs justifiant l'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté 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 ;
- Première apparition de céphalée de type migraineux ;
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

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

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

Des métrorragies et du spotting peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si des métrorragies ou du spotting surviennent quelque temps après le début du traitement ou si ceux-ci persistent après l'arrêt du traitement, la cause doit être investiguée, ce qui peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie endométriale maligne.

Cancer du sein

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

Traitement œstroprogestatif combiné

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS œstroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par œstrogènes seuls

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'œstrogène seul. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association œstrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

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

Les THS, particulièrement les traitements combinés œstroprogestatifs, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner la détection radiologique de cancer du sein.

Cancer ovarien

Le cancer des ovaires est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques issues d'une vaste méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'œstrogène seul ou sous THS combiné œstroprogestatif. Ce risque se manifeste dans les 5 années d'utilisation et diminue au fil du temps après l'arrêt du traitement.

Certaines autres études, dont l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation de THS combinés peut être associée à un risque similaire ou à un risque légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

Accidents thromboemboliques veineux

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thromboembolique veineux (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de ce type d'événement est plus probable au cours de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

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

Les facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont: utilisation d'œstrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus quant au possible rôle des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Afin de prévenir le risque thromboembolique veineux après toute intervention chirurgicale, des mesures prophylactiques doivent être envisagées chez toutes les patientes en post-opératoire. En cas d'immobilisation prolongée consécutive à une chirurgie électorale, une interruption provisoire du THS est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura retrouvé une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thromboembolique veineux, mais avec un parent au premier degré présentant des antécédents de thrombose survenue à un âge relativement jeune, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (seule une proportion des thrombophilies sont identifiées par dépistage).

Si une thrombophilie est identifiée en rapport avec les antécédents familiaux de thrombose ou si la thrombophilie est 'sévère' (p. ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être soigneusement évalué.

La survenue d'un accident thromboembolique après initiation du traitement impose l'arrêt du traitement. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'un potentiel symptôme thromboembolique (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC)

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, avec ou sans MC existante, ayant reçu un THS œstroprogestatif ou à base d'œstrogène seul.

Traitement combiné œstroprogestatif

Le risque relatif de MC au cours de l'utilisation d'un THS combiné œstroprogestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de MC est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC due à l'utilisation d'une association œstroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause ; ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

Traitement à base d'œstrogène seul

Les études randomisées contrôlées n'ont pas montré de risque accru de MC chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'œstrogène seul.

AVC ischémique

Les traitements combinés œstroprogestatifs ou à base d'œstrogène seul sont associés à une augmentation pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections

Les œstrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes atteintes d'insuffisance cardiaque ou rénale doivent être surveillées de près. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de Laclimella.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant la substitution oestrogénique ou le traitement substitutif hormonal, car de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

Les œstrogènes augmentent la TBG (globuline fixant la thyroxine), ce qui entraîne une élévation des taux circulants des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (iode lié aux protéines), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (dose radio-immunologique)) 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 (transcortine) et la SHBG (protéine porteuse des stéroïdes sexuels) peuvent être augmentés, entraînant une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels, respectivement. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

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

Hépatite C

Au cours des essais cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec et sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC. De plus, également chez les patientes traitées par le glecaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations du taux d'ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des CHC.

Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine ont eu un taux d'élévation des ALAT similaire à celles ne recevant aucun estrogène ; cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise lors de la co-administration avec les

associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

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

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

Note : les informations de prescription des médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier des interactions potentielles.

Effets d'autres médicaments sur Laclimella

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (efficacité réduite par induction enzymatique)

Le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes responsables du métabolisme des médicaments, en particulier des enzymes du cytochrome P₄₅₀, comme les anticonvulsivants (p. ex. barbiturates phénytoïne, primidone, carbamazépine), les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz) et possiblement aussi le felbamate, griseofulvine, oxcarbazépine et topiramate.

Bien qu'ils soient connus comme de puissants inhibiteurs, le ritonavir et le nelfinavir présentent par contre des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs.

Sur le plan clinique, un métabolisme accru des œstrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique et une modification du profil des saignements utérins.

On peut déjà observer une induction enzymatique après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement au bout de quelques semaines. Elle peut persister pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles

En cas d'administration concomitante avec des hormones sexuelles, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, incluant des combinaisons avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'œstrogène et/ou du diénogest. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Dès lors, les informations de prescription des médicaments concomitants pour le VIH/VHC doivent être consultées afin d'identifier des interactions potentielles ainsi que les recommandations apparentées.

Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques)

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène et/ou du diénogest.

Effet d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

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

Autres formes d'interactions*Interactions pharmacodynamiques*Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Au cours des études cliniques avec le schéma d'association HCV ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des oestrogènes autre que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol.

Les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, tels que l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine ont eu un taux d'élévation des ALAT similaire à celles ne recevant aucun estrogène ; cependant, en raison du nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, la prudence est de mise lors de la co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Analyses de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, incluant les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques de protéines (transporteuses), p. ex. la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les fluctuations restent généralement dans les valeurs normales pour le laboratoire (voir rubrique 4.4 pour de plus amples informations).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement*Grossesse*

Laclimella n'est pas indiqué pendant la grossesse. La survenue d'une grossesse au cours du traitement par Laclimella impose l'arrêt immédiat du traitement.

Il n'existe pas de données sur l'exposition au diénogest pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction qui pourrait être liée à l'effet progestatif du diénogest (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu.

À ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique en cas d'exposition fœtale accidentelle aux combinaisons d'œstrogènes avec d'autres progestatifs.

Allaitement

Laclimella n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Laclimella n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant indique les fréquences des effets indésirables de Laclimella. Ces fréquences sont établies sur la base des fréquences des effets indésirables enregistrés dans 4 études cliniques de phase III (n = 538 femmes) et jugés au moins potentiellement liés au traitement par Laclimella.

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100
Troubles du métabolisme et de la		Prise de poids

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100
nutrition		
Affections psychiatriques		Dépression Anorexie Réactions d'agressivité Insomnie Somnolence Nervosité Anorgasmie Diminution de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Étourdissements Paresthésies Hyperkinésie
Affections vasculaires		Thrombose veineuse (Jambes douloureuses) Thrombophlébite Hypertension artérielle Épistaxis
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales Diarrhées Vomissements Constipation Flatulences Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires		Douleurs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Psoriasis Acné Prurit Hypersudation Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies Crampes dans les jambes
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins/vaginaux, y compris spotting (les saignements irréguliers s'estompent habituellement avec la poursuite du traitement) Douleurs mammaires Bouffées de chaleur	Troubles endométriaux Candidose vaginale Dysménorrhée Prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Œdème / Œdème généralisé / Œdème facial

Risque de cancer du sein

Une augmentation du risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué, pouvant aller jusqu'au doublement de ce risque, est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie œstroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.

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

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

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

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

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) *	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

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

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans) *	Risque relatif	Nombres de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Études US WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC à 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Œstrogène seul (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Œstrogène + progestatif (CEE + MPA)‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
* Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein ‡ Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement: après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogène seul n'est pas recommandée, car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). Selon la durée du traitement à base d'œstrogène seul et la dose d'œstrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'œstrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogène seul ou d'un THS associant un œstrogène et un progestatif a été associée à un risque légèrement accru d'avoir un cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a mis en évidence une augmentation du risque de cancer ovarien chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43 ; IC à 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui prennent un THS pendant 5 ans, le risque est d'environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un cancer ovarien sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de ce type d'événement est plus probable au cours de la première année sous THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

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

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

* Étude chez des femmes hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS œstroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'AVC ischémique

L'utilisation d'un traitement à base d'œstrogène seul ou d'un traitement combiné œstroprogestatif est associée à un risque relatif d'AVC ischémique jusqu'à 5 fois plus élevé. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais, le risque de base étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les utilisatrices de THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Études US WHI combinées - Risque supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC à 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Aucune différenciation n'a été faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec un traitement œstroprogestatif :

- Affections biliaires
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux et purpura vasculaire
- Probable démence après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

En Belgique: l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de santé - www.afmmps.be - Division

Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail: adr@fagg-afmmps.be

En Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Selon les études de toxicité aiguë, aucun risque de toxicité aiguë n'est attendu, y compris en cas de prise accidentelle d'une dose représentant plusieurs fois la dose thérapeutique. Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations fixes de progestatifs et d'œstrogènes

Code ATC : G03FA15

Valérate d'estradiol

La substance active, le 17β-estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il pallie la perte de production d'œstrogène chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Diénogest

La substance active est un dérivé de la nortestostérone dont l'affinité *in vitro* pour les récepteurs des progestatifs est 10 à 30 fois plus faible que les autres progestatifs de synthèse. Les études animales *in vivo* ont montré une forte activité progestative. *In vivo*, le diénogest est dépourvu d'activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative. Comme les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre, sans opposition, ils augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées diminue grandement le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes.

Informations sur les études cliniques

Soulagement des symptômes de déficit en œstrogènes et des saignements irréguliers

- Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Une aménorrhée a été observée chez 89 % des femmes du 10^e au 12^e mois de traitement.
Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 27,1 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 11 % des femmes du 10^e au 12^e mois de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Valérate d'estradiol

Absorption

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

Les concentrations sériques maximales d'estradiol, de l'ordre de 21 pg/ml, sont atteintes environ 6 heures après administration unique de Laclimella.

Distribution

L'estradiol se lie non spécifiquement à l'albumine sérique et spécifiquement à la SHBG. Quelque 1-2 % seulement de l'estradiol circulant se retrouve sous forme de stéroïde libre, 40-45 % se lie à la SHBG. Le volume apparent de distribution de l'estradiol après administration intraveineuse unique est d'environ 1 l/kg.

Biotransformation

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

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'estradiol circulant est d'environ 90 minutes. Mais la situation est différente après administration orale. En raison de la quantité importante d'estrogènes circulants sous forme de dérivés sulfates et glucuronides et du recyclage entéro-hépatique de ces dérivés, la demi-vie terminale de l'estradiol est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et varie entre 13 et 20 heures après administration orale.

Ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire avec approximativement 10 % par voie fécale.

Conditions à l'état d'équilibre

Après une prise quotidienne, les taux sériques du médicament augmentent d'environ 2,2 fois, atteignant les conditions à l'état d'équilibre après 4 à 7 jours de traitement.

Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes à l'état d'équilibre s'élèvent respectivement à 21 pg/ml, 43 pg/ml et 33 pg/ml. Les taux de SHBG ont une incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol.

Diénogest

Absorption

Après administration orale, l'absorption du diénogest est rapide et presque complète. Les concentrations sériques maximales, de l'ordre de 49 ng/ml, sont atteintes environ 1,5 heure après une prise unique de Laclimella. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

Distribution

Le diénogest se lie à l'albumine sérique et ne se lie pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) ni à la transcortine (CBG). 10 % des concentrations sériques totales du médicament sont présentes sous forme de stéroïde libre, 90 % sont non spécifiquement liées à l'albumine. Le volume apparent de distribution (V_D/F) du diénogest est de 51 l chez les femmes ménopausées.

Biotransformation

Le diénogest est presque intégralement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par la CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont excrétés rapidement ce qui explique que le diénogest est la principale fraction présente dans le plasma, représentant approximativement 50 % des dérivés de diénogest circulants. La clairance totale après l'administration intraveineuse de ^3H -diénogest a été calculée à 5,1 l/h.

Élimination

Après l'administration de Laclimella, la demi-vie d'élimination terminale du DNG est de 10,5 heures chez la femme ménopausée. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites, selon un ratio urinaire/fécal d'environ 3:1 après administration orale de 0,1 mg/kg.

La demi-vie d'élimination urinaire des métabolites est de 14 heures. Après administration orale, quelque 86 % de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majeure partie étant éliminée dans les 24 heures, principalement dans les urines.

Conditions à l'état d'équilibre

Après administration quotidienne, les taux sériques du médicament augmentent d'environ 1,3 fois, atteignant les conditions à l'état d'équilibre après 3 à 4 jours de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du diénogest après administration répétée de Laclimella sont déduits de ceux établis après administration unique. Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes à l'état d'équilibre s'élèvent approximativement et respectivement à 10 ng/ml, 63 ng/ml et 25 ng/ml. Les taux de SHBG n'ont pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest.

Il n'y a pas d'information pharmacocinétique sur Laclimella chez les patientes présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Estradiol

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

Diénogest

Les données non cliniques des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse ou des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Oxyde de fer
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Povidone
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC (transparent)/aluminium (plaquette-calendrier)
Présentations : 28 comprimés, 3x 28 et 6x 28 comprimés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE513591
LU2018010033 - 0848235 (1x28) - 0848249 (3x28) - 0853994 (6x28)

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

Date de première autorisation : 07/2017
Date de dernier renouvellement : 07/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2025