

Reconnectée avec son corps

MÉNOPAUSE



Traitement des symptômes de carence en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. Pour toutes les femmes, la décision de prescrire Tibolone CCD doit se prendre en fonction d'une évaluation des risques globaux pour chaque patiente, en particulier au-delà de 60 ans, et cette évaluation doit tenir compte du risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables du RCP⁽¹⁾). Il est recommandé de bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'ANSM, notamment la réalisation d'un examen clinique et gynécologique complet avant d'instaurer ou de ré-instaurer un traitement hormonal des symptômes de la ménopause (THM) et une ré-évaluation régulière du traitement au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque.⁽²⁾

Pour une information complète, se reporter au RCP de Tibolone CCD disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Tibolone CCD. (2) Avis de la commission de transparence du 28 Mai 2014 relatif à Livial®

Tibolone CCD 2,5 mg est un générique de LIVIAL® 2,5 mg comprimé.

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. AMM générique en date du 25/05/2017.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TIBOLONE CCD 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg de tibolone. Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 43,2 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de carence en œstrogène chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire TIBOLONE CCD doit se prendre en fonction d'une évaluation des risques globaux pour chaque patiente, en particulier au-delà de 60 ans, et cette évaluation doit tenir compte du risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.3. Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein – TIBOLONE CCD a augmenté le risque de récurrence de cancer du sein au cours d'une étude contrôlée par placebo
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Tout antécédent de maladie thromboembolique artérielle (par exemple : angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire [AIT])
- Maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés
- Porphyrie
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans le cadre du traitement des symptômes post-ménopausiques, TIBOLONE CCD ne doit être instauré que si les symptômes ont un impact négatif sur la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et bénéfices doit être menée au moins une fois par an et TIBOLONE CCD ne devra se poursuivre que si les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Évaluer soigneusement, pour chaque femme, le risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein et, chez les femmes dont l'utérus est intact, de cancer de l'endomètre. Cette évaluation doit tenir compte des facteurs de risque de la patiente ainsi que de la fréquence et des caractéristiques des deux types de cancer et de l'accident vasculaire cérébral, en termes de réponse au traitement, de morbidité et de mortalité (voir ci-dessous et rubrique 4.8). Les données concernant les risques associés au THS ou à la tibolone dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Mais en raison du faible risque absolu encouru par les femmes plutôt jeunes, le ratio bénéfice-risque peut être plus avantageux chez ces femmes que chez les femmes plutôt âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant d'instaurer ou de reprendre un THS ou de la tibolone, il est recommandé de procéder à une anamnèse personnelle et familiale complète. Un examen physique (y compris gynécologique et mammaire) doit être pratiqué, en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi.

Pendant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés selon une fréquence et une nature adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être invitées à signaler à leur médecin ou infirmière tout changement au niveau des seins (voir paragraphe ci-dessous

'Cancer du sein'). Les examens, y compris les examens d'imagerie adaptés, comme la mammographie, doivent s'effectuer en accord avec les pratiques de dépistage en vigueur, tout en étant adaptés aux besoins cliniques de la personne.

Affections nécessitant une surveillance

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur d'une des affections suivantes, surveiller étroitement la patiente. Tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par TIBOLONE CCD, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
- Facteurs de risque d'affections thromboemboliques (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, p. ex. un cancer du sein chez une parente au premier degré
- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d'interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la tension artérielle
- Nouvel épisode de céphalées de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

Les données disponibles à partir des essais cliniques contrôlés randomisés sont conflictuelles, toutefois les études observationnelles ont montré de manière constante que les femmes auxquelles TIBOLONE CCD était prescrit dans un cadre de pratique clinique normale présentaient un risque accru de diagnostic de cancer de l'endomètre (voir aussi rubrique 4.8). Dans ces études, le risque a augmenté avec l'augmentation de la durée d'utilisation. La tibolone augmente l'épaisseur de la paroi de l'endomètre, d'après les mesures par échographie endovaginale.

Des métrorragies et du spotting peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement (voir rubrique 5.1). Les femmes doivent être invitées à signaler toute métrorragie ou spotting qui persisterait au-delà de 6 mois, qui commencerait après 6 mois ou qui se poursuivrait à l'arrêt du traitement. Dans ces cas-là, la patiente devrait être adressée à un gynécologue pour examen, qui inclura probablement une biopsie de l'endomètre visant à exclure la tumeur maligne de l'endomètre.

Cancer du sein

Les données concernant le risque de cancer du sein associé au traitement par tibolone ne sont pas concluantes. L'étude MWS (Million Women Study) a identifié une augmentation significative du risque de cancer du sein en association avec l'utilisation d'une dose de 2,5 mg. Ce risque devenait apparent après quelques années d'utilisation et augmentait avec la durée de la prise, puis revenait à son niveau initial au cours des années (cinq tout au plus) suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Ces résultats n'ont pas pu être confirmés au cours d'une étude utilisant la base de données GPRD (General Practice Research Database). Le THS, notamment le traitement combiné œstroprogestatif, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut avoir un impact négatif sur le dépistage radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est bien plus rare que le cancer du sein. Les résultats épidémiologiques d'une grande méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'œstrogènes seuls ou de THS œstroprogestatif combiné, ce

risque devenant notable dans les 5 années d'utilisation puis diminuant progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, dont l'étude WHI (Women's Health Initiative), suggèrent que l'utilisation d'un THS combiné peut être associée à un risque similaire ou légèrement plus faible (voir rubrique 4.8). L'étude MWS (Million Women Study) a révélé que le risque relatif de cancer ovarien en cas d'utilisation de tibolone était similaire au risque associé à l'utilisation d'autres types de THS.

Thromboembolie veineuse

Le THS à base d'œstrogènes seuls ou œstroprogestatif est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de cet incident est plus probable pendant la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8). Au cours d'une étude épidémiologique utilisant une base de données du Royaume-Uni, le risque de TEV associé à la tibolone était plus faible que le risque associé à un THS conventionnel, mais seulement une faible proportion des femmes étaient des utilisatrices actuelles de tibolone et il est donc impossible d'exclure une légère augmentation du risque par rapport aux non-utilisatrices. Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS ou le traitement par tibolone peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3). Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Aucun consensus n'a été atteint sur le rôle possible des varices dans la TEV. Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d'envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie électorale, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS ou le traitement par tibolone, si possible 4 à 6 semaines avant la chirurgie. Le traitement ne doit pas être repris tant que la patiente n'aura pas retrouvé toute sa mobilité. Chez les femmes sans antécédent de TEV, mais dont l'un des parents au premier degré présente un antécédent de thrombose à un âge peu avancé, le dépistage peut être proposé après avoir expliqué clairement ses limites (seule une partie des anomalies thrombophiliques peut être identifiée par le dépistage). Si l'on identifie une anomalie thrombophilique qui ségrège une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est dite « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS ou le traitement par tibolone est contre-indiqué. Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS ou de tibolone. Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Dire aux patientes de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Il n'existe aucune donnée issue d'études contrôlées randomisées relatives à la protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans coronaropathie préalable ayant reçu une association œstroprogestative ou un THS à base d'œstrogènes seuls. Au cours d'une étude épidémiologique utilisant la base de données GPRD, aucun élément n'a indiqué une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes post-ménopausées ayant reçu de la tibolone.

Accident vasculaire ischémique

La tibolone augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique dès la première année du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque initial d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge et l'effet de la tibolone est donc plus important à un âge plus avancé. TIBOLONE CCD n'est pas destiné à un usage contraceptif. Le traitement par TIBOLONE CCD induit une diminution marquée et dose-dépendante des taux de cholestérol HDL (réduction de -16,7 % avec une dose de 1,25 mg à -21,8 % avec la dose de 2,5 mg après 2 ans). Les taux des triglycérides totaux et de lipoprotéine(a) diminuaient également. La réduction des taux de cholestérol total et de VLDL-C n'était pas dose-dépendante. Les taux de LDL-C ne se modifiaient pas. On ignore encore l'impact clinique de ces observations. Comme les œstrogènes peuvent entraîner une rétention d'eau, les patientes présentant un trouble de la fonction cardiaque ou rénale doivent

être étroitement surveillées. Pendant le traitement substitutif à base d'œstrogènes ou le THS, surveiller étroitement les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante, car au cours de cette affection, de rares cas d'augmentations importantes des taux plasmatiques de triglycérides donnant lieu à une pancréatite ont été rapportés avec la thérapie par œstrogènes. Le traitement par TIBOLONE CCD induit une réduction très faible des taux de TBG (thyroid binding globulin, globuline fixant la thyroxine) et de T4 totale. Les taux de T3 totale ne se modifient pas. TIBOLONE CCD diminue les taux de SHBG (sex hormone-binding globulin, protéine porteuse des stéroïdes sexuels), tandis que les taux de CBG (cortisol-binding globulin, transcortine ou protéine porteuse du cortisol) et les taux circulants de cortisol ne se modifient pas. L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données mettent en évidence un risque accru de démence probable chez les femmes commençant à utiliser un THS continu œstroprogestatif ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

TIBOLONE CCD est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient au cours du traitement par TIBOLONE CCD, celui-ci devra être immédiatement interrompu. On ne dispose pas de données cliniques concernant des grossesses exposées à TIBOLONE CCD. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Allaitement

TIBOLONE CCD est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Au cours d'études réalisées chez l'animal, TIBOLONE CCD a exercé des effets néfastes sur la fertilité, en raison de ses propriétés hormonales.

4.8. Effets indésirables

Cette rubrique décrit les effets indésirables rapportés au cours de 21 études contrôlées par placebo (dont l'étude LIFT) réalisées chez 4079 femmes recevant des doses thérapeutiques de TIBOLONE CCD (1,25 ou 2,5 mg) et chez 3476 femmes recevant un placebo. Au cours de ces études, la durée du traitement variait de 2 mois à 4,5 ans. Le tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont avérés plus fréquents de manière statistiquement significative pendant le traitement par TIBOLONE CCD qu'avec le placebo.

Tableau 1 Effets indésirables de TIBOLONE CCD

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Œdème**	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale basse	Gêne abdominale**	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Pilosité anormale	Acné	Prurit**
Affections des organes de reproduction et du sein	Écoulement vaginal Épaississement de la paroi de l'endomètre Hémorragie post-ménopausique Sensibilité des seins à la palpation Prurit génital Candidose vaginale Hémorragie vaginale Douleur pelvienne Dysplasie cervicale Pertes vaginales Vulvovaginite	Inconfort au niveau des seins Infection fongique Mycose vaginale Douleur au niveau du mamelon	
Investigations	Prise de poids Frottis de col anormal†		

* La majorité de ces anomalies consistaient en des modifications bénignes. Les pathologies du col (carcinome du col) n'étaient pas plus fréquentes avec TIBOLONE CCD qu'avec le placebo.

** Ces effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance post-commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée en fonction des essais cliniques pertinents. Au cours de l'utilisation après la commercialisation du médicament, d'autres effets indésirables ont également été observés : étourdissements, éruption cutanée, dermatose séborrhéique, céphalées, migraine, troubles de la vision (incluant une vision floue), dépression, effets sur le système musculo-squelettique tels que des arthralgies ou des myalgies, et modifications des paramètres de la fonction hépatique.

Cancer du sein

Un risque accru jusqu'à 2 fois plus élevé de cancer du sein a été rapporté chez des femmes prenant une thérapie combinée œstroprogestative pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'une thérapie à base d'œstrogènes seuls ou de tibolone, tout risque, même augmenté, reste considérablement plus faible que chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives.

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

Les résultats de la plus vaste étude épidémiologique (Million Women Study) sont présentés ci-dessous.

Tableau 2 Étude Million Women Study – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (*2)	Rapport de risque (IC 95 %) (*3)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Traitement œstroprogestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
Tibolone			
50-65	9-12	1,3	3 (0-6)
*2 : D'après les taux d'incidence de base dans les pays développés.			
*3 : Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée de l'utilisation.			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées ayant un utérus

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas sur 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS ni la tibolone. L'étude randomisée contrôlée par placebo qui incluait des femmes n'ayant jamais subi aucun dépistage d'anomalies de l'endomètre au préalable, et qui reflétait donc la pratique clinique, a identifié le risque le plus élevé de cancer de l'endomètre (étude LIFT, âge moyen 68 ans). Au cours de cette étude, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo (n=1 773) après 2,9 années, alors que 4 cas de cancer de l'endomètre ont été diagnostiqués dans le groupe TIBOLONE CCD (n=1 746). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas supplémentaire de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes ayant utilisé TIBOLONE CCD pendant un an au cours de cette étude (voir rubrique 4.4).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'œstroprogestatifs est associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse sur 52 études épidémiologiques a constaté un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé (RR 1,43 ; IC 95 % 1,31-1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans sous THS pendant 5 ans, cela équivaut environ à 1 cas supplémentaire sur 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant aucun THS, environ 2 femmes sur 2000 présenteront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans. Dans l'étude Million Women Study, 5 années de tibolone ont donné 1 cas supplémentaire sur 2500 utilisatrices (voir rubrique 4.4).

Risque de tromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c’est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l’utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Le tableau suivant présente les résultats des études WHI.

Tableau 3 Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d’utilisation

Tranche d’âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque (IC 95%)	Cas supplémentaires sur 1000 femmes sous THS
Œstrogènes seuls voie orale (*4)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Œstroprogestatifs voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*4 : Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie
Risque de maladie coronarienne : Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d’un THS œstroprogestatif combiné après l’âge de 60 ans (voir rubrique 4.4). Il n’existe aucun élément suggérant que le risque d’infarctus du myocarde avec la tibolone soit différent du risque associé à d’autres THS.

Risque d’accident vasculaire ischémique

- Le risque relatif d’accident vasculaire cérébral ne dépend ni de l’âge ni de la durée d’utilisation, mais vu qu’à la base, ce risque dépend fortement de l’âge, le risque global d’accident vasculaire cérébral ischémique augmentera avec l’âge chez les femmes utilisant un THS ou la tibolone, voir rubrique 4.4.
- L’utilisation d’œstrogènes seuls et d’œstrogène + progestatif est associée à une augmentation du risque relatif d’accident vasculaire cérébral ischémique de 1.5 fois. Le risque d’accident vasculaire cérébral hémorragique n’est pas augmenté lors de l’utilisation du THS.
- Une étude randomisée contrôlée d’une durée de 2,9 ans a estimé un risque 2,2 fois plus élevé d’accident vasculaire cérébral chez les femmes (âge moyen 68 ans) ayant utilisé 1,25 mg de TIBOLONE CCD (28/2249), par comparaison avec le placebo (13/2257). La majorité des AVC (80 %) était ischémique.
- À la base, le risque d’accident vasculaire cérébral est fortement corrélé à l’âge. L’incidence sur une période de 5 ans est donc estimée à 3 cas sur 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 cas sur 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.
- Pour les femmes utilisant TIBOLONE CCD pendant 5 ans, on pourrait s’attendre à environ 4 cas supplémentaires sur 1000 utilisatrices âgées de 50 à 59 ans et 13 cas supplémentaires sur 1000 utilisatrices âgées de 60 à 69 ans.

Tableau 4 Études WHI combinées – Risque supplémentaire d’accident vasculaire ischémique (*5) sur 5 ans d’utilisation

Tranche d’âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo	Risque relatif (IC 95 %)	Cas supplémentaires sur 1000 femmes sous THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*5 Aucune différenciation n’a été faite entre AVC ischémique et hémorragique
D’autres effets indésirables ont été signalés en association avec le traitement œstrogène / progestatif :

- Maladie de la vésicule biliaire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable 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 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.signalement-sante.gouv.fr.

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

LABORATOIRE CCD 48 rue des Petites Écuries 75010 PARIS

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

- 34009 300 910 0 5 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 28 comprimé(s).
- 34009 300 910 3 6 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 84 (3 x 28) comprimé(s).

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

Date de première autorisation : 23 Mai 2017

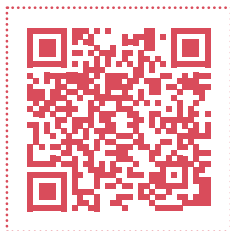
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Avril 2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. Non agréé aux collectivités, non remboursé par la Sécurité Sociale

**POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE,
CONSULTER LE RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES
DU PRODUIT SUR LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DU MÉDICAMENT EN FLASHANT CE QR CODE**



**OU DIRECTEMENT SUR LE SITE INTERNET :
[HTTP://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR](http://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR)**



Reconnectée avec son corps





- Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Nationale de Sécurité des Produits de Santé **www.ansm.fr**.

- Votre délégué à l'information médicale CCD peut vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.

- Pour toute réclamation liée à la qualité de notre produit, déclaration de pharmacovigilance, réclamation ou remontée d'information liée à notre activité de visite médicale (qualité scientifique, objectivité et conformité) ou demande de références, vous pouvez nous contacter par e-mail : infomed@ccdlab.com.

- Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en téléphonant au numéro vert : 0800 35 80 00.

- Le Laboratoire CCD est engagé dans une démarche de certification de son activité de promotion médicale et respecte la charte de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments du 15/10/14 et son référentiel d'application.

Les règles de déontologie du Laboratoire CCD sont disponibles sur demande (infomed@ccdlab.com) ou peuvent vous être présentées lors d'une visite.

TIBO-FPO-01/20- VISA n°20/01/693468994/PM/001 - SAP 3000012