

Annexe III

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Remarque:

Les modifications à apporter aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice résultent de la procédure de saisine.

Les informations sur le produit peuvent être mises à jour ultérieurement par les autorités compétentes de l'État membre, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE.

A. Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 1 Dénomination du médicament**

[Dans cette rubrique, le dosage doit être exprimé en microgrammes/g]

{Nom (de fantaisie) dosage (en microgrammes/g)¹ forme pharmaceutique}

[...]

- **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

[Toutes les phrases doivent être supprimées de cette rubrique et le texte suivant doit être ajouté]

Traitement des symptômes de l'atrophie vaginale due à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées.

L'expérience en matière de traitement des femmes de plus de 65 ans est limitée.

- **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

[Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique]

Pour la mise en place et la poursuite du traitement des symptômes postménopausiques, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4).

Mode d'administration:

crème à usage vaginal

[Nom de fantaisie] doit être appliqué à l'aide d'un applicateur.

L'applicateur doit être nettoyé à l'eau chaude après chaque utilisation.

Le traitement peut être commencé à tout moment.

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé immédiatement avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant, afin d'éviter d'éventuels effets indésirables chez le partenaire.

L'utilisation de [nom de fantaisie] avec des produits en latex (par exemple des préservatifs, des diaphragmes) peut réduire la fonctionnalité de ces produits et les rendre moins fiables, car [nom de fantaisie] contient des excipients (d'autres ingrédients, notamment des stéarates).

Dose initiale: Une dose d'applicateur plein (= 2 g de crème) est insérée avant de se coucher. La crème doit être appliquée un jour sur deux, c'est-à-dire à 48 heures d'intervalle, pendant une semaine.

Dose d'entretien pour une durée maximale de 2 à 4 semaines: Une dose d'applicateur plein (= 2 g de crème) est insérée avant de se coucher deux fois par semaine.

[Nom de fantaisie] doit être utilisé pour une seule période de traitement allant jusqu'à 4 semaines.

La sécurité endométriale d'un traitement prolongé et de traitements répétés est inconnue. Étant donné que le traitement par [nom de fantaisie] entraîne une exposition systémique, il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de 4 semaines. L'ajout d'un progestatif n'est pas nécessaire lorsque

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

[nom de fantaisie] est utilisé pendant 4 semaines ou moins. Si les symptômes persistent au-delà de 4 semaines, des thérapies alternatives doivent être envisagées.

En cas de saignement inattendu, le traitement par [nom de fantaisie] doit être suspendu jusqu'à ce que la cause du saignement ait été expliquée (voir rubrique 4.4 sur la sécurité endométriale).

Si la patiente a oublié de prendre une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Une double dose doit être évitée.

L'expérience en matière de traitement des femmes de plus de 65 ans est limitée.

Population pédiatrique

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

- **Rubrique 4.3 Contre-indications**

[Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique]

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein;
- tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple, cancer de l'endomètre);
- hémorragie génitale non diagnostiquée;
- hyperplasie endométriale non traitée;
- antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4);
- accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (par exemple, angor, infarctus du myocarde);
- maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- porphyrie.

- **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique]

Pour le traitement des symptômes postménopausiques, un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être instauré que pour les symptômes altérant la 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.

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé chez les patientes qui sont traitées par un THS systémique.

Pendant le traitement par [nom de fantaisie], on observe une augmentation des taux d'œstradiol plasmatiques supérieure aux valeurs physiologiques des femmes ménopausées.

Par conséquent, pour des raisons de sécurité, la durée maximale du traitement est limitée à 4 semaines. La vigilance est de mise pour déceler d'éventuels effets systémiques.

Examen médical/suivi

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal, il convient de recueillir tous les antécédents médicaux personnels et familiaux. L'examen physique (y compris pelvien et mammaire) doit être guidé par ces antécédents ainsi que par les contre-indications et les précautions d'emploi. Durant le traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées des anomalies mammaires qui doivent être signalées à leur médecin ou leur infirmière. Des examens incluant des outils d'imagerie appropriés, par exemple la mammographie, doivent être pratiqués conformément aux pratiques de dépistage communément acceptées, et modifiés en fonction des besoins cliniques des individus.

Situations nécessitant une surveillance

Si l'une des situations 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. Ces situations peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours d'un traitement par œstrogènes, en particulier:

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose;
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous);
- facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, par exemple, 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein;
- hypertension;
- troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique);
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire;
- lithiase biliaire;
- migraine ou céphalées (sévères);
- lupus érythémateux disséminé;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous);
- épilepsie;
- asthme;
- otospongiose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

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

- ictère ou altération de la fonction hépatique;
- augmentation significative de la pression artérielle;
- céphalée de type migraine inhabituelle;

- grossesse;

hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre.

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'œstrogènes seuls. Le risque rapporté de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes systémiques est multiplié par 2 à 12 fois par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogènes. Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Les estimations des risques ont été calculées à partir de l'exposition systémique (THS). La sécurité endométriale de [nom de fantaisie] lors d'un traitement prolongé et de traitements répétés n'a pas été étudiée dans le cadre d'études cliniques et est donc inconnue. Étant donné que le traitement par [nom de fantaisie] entraîne une exposition systémique, il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà d'une durée maximale de 4 semaines (voir rubrique 4.2).

La survenue de saignements ou de «spotting» pendant le traitement, ou leur persistance après le traitement, doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne de l'endomètre.

Il est recommandé aux femmes de contacter leur médecin en cas de saignement ou de spotting pendant le traitement par [nom de fantaisie].

Une stimulation par des œstrogènes seuls peut provoquer une transformation pré-maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. En conséquence, une surveillance étroite est recommandée lors de l'utilisation de ce produit chez des femmes hystérectomisées à la suite d'une endométriose, surtout si elles présentent une endométriose résiduelle.

Cancer du sein

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

L'essai WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d'œstrogènes uniquement. Les études observationnelles ont surtout fait état d'une légère augmentation du risque de se voir diagnostiquer un cancer du sein, risque qui est nettement inférieur à celui observé chez les utilisatrices d'un traitement œstroprogestatif.

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation, mais revient à la normale après quelques années (cinq ans au plus) d'arrêt du traitement.

Le THS, en particulier le traitement œstroprogestatif associé, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS à base d'œstrogènes seuls ou œstroprogestatif, qui apparaît dans les cinq années suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

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

Accidents thromboemboliques veineux

Un THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (TEV), à savoir une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS.

Les patientes ayant une maladie thrombophilique connue ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Par conséquent l'utilisation d'un THS est contre-indiquée chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent la prise d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie lourde, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse ou de post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle possible des varices dans la TEV.

Comme chez tous les patients ayant subi une opération, des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin d'éviter le développement d'une TEV à la suite d'une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale élective, il est recommandé d'arrêter [nom de fantaisie]. Chez les femmes qui n'ont pas d'antécédent personnel de TEV, mais un parent proche ayant eu des antécédents de thrombose à un jeune âge, le dépistage peut être proposé avec une information éclairée sur ses 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 ce trouble est «sévère» (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison de ces anomalies), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après la mise en place du traitement, le médicament doit être arrêté. Il est indiqué aux patientes de contacter immédiatement leur médecin si elles constatent l'apparition d'un symptôme évoquant la thromboembolie (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association œstrogènes/progestatifs ou par des œstrogènes seuls.

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

Le traitement à base d'œstrogènes seuls ou combinant œstrogènes et progestatifs est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps après la ménopause. Cependant, sachant que le risque de base d'AVC est fortement lié à l'âge, le risque absolu de survenue d'un AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge.

Autres maladies

Les œstrogènes peuvent causer une rétention hydrique; aussi les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent être surveillées étroitement.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être suivies de près lors du traitement substitutif par œstrogène ou du traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentation importante des taux de triglycérides plasmatiques conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.

Les œstrogènes font augmenter la globuline liant la thyroxine (TBG, thyroid binding globulin), entraînant une augmentation du taux total d'hormone thyroïdienne en circulation mesuré par le taux d'iode lié aux protéines (PBI, protein-bound iodine), les niveaux de T4 (sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou les niveaux de T3 (par dosage radio-immunologique). L'absorption de T3 sur résine est réduite, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 sont 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 corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. Les autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données de l'essai WHI suggèrent un risque accru de démence probable chez les femmes qui commencent à prendre en continu un THS combiné ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Effets locaux indésirables

L'applicateur intravaginal peut causer des lésions locales mineures, notamment chez les patientes présentant des atrophies vaginales sévères.

Excipients: alcool benzylique et alcool cétylstéarylique

[Dans le cas des produits Montavit, seule la phrase suivante doit être utilisée à la place de la phrase ci-dessus]

Excipients: alcool benzylique, alcool cétylstéarylique et propylène glycol

Ce médicament contient [quantité en mg] d'alcool benzylique par application. L'alcool benzylique peut provoquer une légère irritation locale.

Ce médicament contient de l'alcool cétylstéarylique qui peut provoquer une irritation locale de la peau (par exemple, une dermatite de contact).

[Dans le cas des produits Montavit, il convient d'ajouter ici]

Ce médicament contient [quantité en mg] de propylène glycol par application.

- **Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

[Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique]

Les interactions de [nom de fantaisie] avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées.

Cependant, le métabolisme des œstrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des œstrogènes.

Sur le plan clinique, un métabolisme accru des œstrogènes pourrait entraîner une diminution de l'effet et des modifications du profil des saignements utérins.

Lors de l'administration vaginale, l'effet de premier passage hépatique est évité et, par conséquent, les œstrogènes appliqués par voie vaginale pourraient être moins affectés que les hormones orales par les inducteurs enzymatiques.

- **Rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

[Il convient d'insérer le texte suivant dans cette rubrique et de supprimer le texte existant]

Grossesse

[Nom de fantaisie] n'est pas indiqué pendant la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours d'un traitement par [nom de fantaisie] impose l'arrêt immédiat du traitement. Les résultats de la plupart des études épidémiologiques réalisées à ce jour concernant l'exposition accidentelle du fœtus aux œstrogènes n'indiquent aucun effet tératogène ni fœtotoxique.

Allaitement

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

[Il convient d'insérer le texte suivant dans cette rubrique et de supprimer le texte existant]

Il est peu probable que [nom de fantaisie] ait un quelconque effet sur la vigilance ou la coordination.

- **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

[Il convient d'insérer le texte suivant dans cette rubrique et de supprimer le texte existant]

Expérience après mise sur le marché

Les effets indésirables suivants liés à [nom de fantaisie] ont été signalés:

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Très rares (< 1/10 000)
--	--	-------------------------

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation locale légère et transitoire (par exemple., prurit, brûlure). Léger écoulement	Réaction cutanée d'hypersensibilité (eczéma de contact allergique)
---	---	--

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'œstrogénothérapie orale et/ou transdermique (effets de classe):

Classe de systèmes d'organes	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10 (≥ 1 % et < 10 %)	Peu fréquents > 1/1 000 à < 1/100 (> 0,1 % et < 10 %)
Infections et infestations		Vaginite, y compris candidose vaginale
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Troubles psychiatriques	Dépression	Altérations de la libido, troubles de l'humeur
Affections du système nerveux		Étourdissements, maux de tête, migraines, anxiété
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Thrombose veineuse, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Chloasma/mélasme, hirsutisme, prurit, rash
Affections musculo-squelettiques, affections des tissus conjonctifs et affections osseuses	Arthralgies, crampes aux jambes	
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignement utérin anormal (hémorragie utérine/spotting), douleur mammaire, hypersensibilité mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire, leucorrhée	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème
Investigations	Variations du poids (augmentation ou diminution), triglycérides augmentés	

Autres risques

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstroprogestatif.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4)
- Maladie de la vésicule biliaire

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 œstroprogestative pendant plus de cinq ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé contre placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude «Million Women Study» – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*	Risque relatif#	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Association œstroprogestative			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.			
# Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée du traitement			
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 WHI aux États-Unis – risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Œstrogènes conjugués équinés seuls			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
œstrogènes conjugués équinés + acétate de médroxyprogestérone #			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein. # Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque n'a été observée durant les cinq premières années de traitement: au-delà de 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.			

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est de 5 environ pour 1 000 femmes non hystérectomisées et n'utilisant pas de THS. Selon la durée du traitement par œstrogènes seuls et la dose d'œstrogènes, 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.

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43; IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes de 50 à 54 ans sous THS depuis cinq ans, on observe un cas supplémentaire environ pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq 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 (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du traitement hormonal (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après:

Études WHI – risque additionnel de TEV sur 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices
Œstrogènes seuls par voie orale*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinaison œstroprogestative orale			
50 – 79	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*Étude menée chez des femmes hystérectomisées			

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement plus élevé chez les utilisatrices de THS œstroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative 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 lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Études WHI combinées – Risque additionnel d'accident vasculaire ischémique* sur 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices sur 5 ans
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 –5)
<i>* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques</i>			

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 - voir Annexe V*.

*[*Pour les articles imprimés, veuillez vous référer aux recommandations du QRD template annoté.]*

- **Rubrique 4.9 Surdosage**

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Toute rubrique existante doit être supprimée.]

Des effets indésirables - tels que troubles gastro-intestinaux, nausées, etc. - peuvent se produire après l'administration accidentelle ou intentionnelle de grandes quantités de [nom de fantaisie]. Le traitement est symptomatique.

- **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique.]

La substance active, 17 β -œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain.

L'application vaginale d'œstrogènes soulage les symptômes de l'atrophie vaginale due à une carence en œstrogènes chez la femme ménopausée.

Le soulagement des symptômes vaginaux a été obtenu au cours des 4 premières semaines de traitement.

- **Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Toute rubrique existante doit être supprimée.]

Lors de son application par voie vaginale, l'œstradiol est absorbé par l'épithélium vaginal et pénètre dans la circulation sanguine à des concentrations supérieures à celles observées en ménopause.

Les valeurs suivantes ont été déterminées après l'administration d'une dose unique de 2 g de [nom de fantaisie], équivalant à 200 mcg d'E2: $ASC_{0-36} = 1\,285,2$ pg/ml*h et $C_{max} = 103,5$ pg/ml. La demi-vie géométrique moyenne de l'E2 était de 5,05 heures, avec une forte variabilité interindividuelle.

Dans une étude à doses multiples de quatre semaines, les concentrations sériques moyennes d'œstradiol à l'inclusion et la concentration minimale (estimée environ 36 heures après la dernière administration du médicament de l'étude) étaient respectivement de 6,4 pg/ml et 15,1 pg/ml. Aucun niveau C_{max} n'a été déterminé au cours de cette étude.

L'œstradiol est rapidement métabolisé dans le foie et le tube digestif en œstrone, puis en œstriol. La conversion de l'œstradiol en œstriol est irréversible. Plus de 95 % de l'œstriol est excrété dans l'urine, principalement sous forme de glucuronides.

- **Rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique**

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Toute rubrique existante doit être supprimée.]

Le 17 β -œstradiol est une substance bien connue. Les études non cliniques n'ont fourni aucune donnée supplémentaire pertinente concernant la sécurité clinique au-delà de celles déjà incluses dans d'autres rubriques du RCP.

B. Étiquetage

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

{NATURE/TYPE}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie) dosage (en microgrammes/g) forme pharmaceutique}

{substance(s) active(s)}

[...]

Texte devant figurer sur l'emballage extérieur

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans un cadre dans cette rubrique]

À n'utiliser que pour une période maximale de 4 semaines

[...]

Texte devant figurer sur le conditionnement primaire

5. AUTRE

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans un cadre dans cette rubrique]

À n'utiliser que pour une période maximale de 4 semaines

C. Notice

- **Rubrique 1: Qu'est-ce que [nom de fantaisie] et dans quels cas est-il utilisé**

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[Nom de fantaisie] appartient à un groupe de médicaments appelé traitement hormonal substitutif vaginal (THS).

Il est utilisé dans le traitement des symptômes vaginaux de la ménopause, tels que la sécheresse ou l'irritation vaginales. En termes médicaux, ces troubles portent le nom d'«atrophie vaginale». Ils sont provoqués par la baisse du taux d'œstrogènes dans l'organisme qui se produit naturellement après la ménopause.

[nom de fantaisie] agit en remplaçant l'œstrogène normalement produite par les ovaires des femmes. Il est introduit dans le vagin de manière à ce que l'hormone soit libérée là où elle est nécessaire. Cela peut soulager l'inconfort vaginal.

- **Rubrique 2: Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom de fantaisie]**

[Le texte actuel doit être supprimé de cette rubrique et remplacé par le texte ci-dessous]

Pendant le traitement par [nom de fantaisie], on observe une augmentation du taux d'œstradiol plasmatique supérieure aux valeurs physiologiques des femmes ménopausées. Par conséquent, pour des raisons de sécurité, vous ne devez pas utiliser [nom de fantaisie] pendant plus de 4 semaines.

N'utilisez pas [nom de fantaisie] lorsque vous utilisez d'autres THS tels que des comprimés, des patchs ou un gel à base d'œstrogènes pour le traitement des bouffées de chaleur ou la prévention de l'ostéoporose.

Antécédents médicaux et examens réguliers

L'utilisation d'un THS comporte des risques qui doivent être pris en compte lorsqu'il s'agit de décider de l'instauration d'un traitement par [nom de fantaisie] ou de son maintien.

Avant de commencer un THS, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Il pourra décider de procéder à un examen physique, qui peut inclure un examen de votre poitrine et/ou un examen gynécologique, si nécessaire.

Faites examiner régulièrement votre poitrine en suivant les recommandations de votre médecin.

- **N'utilisez jamais [nom de fantaisie] si**

l'une des situations suivantes s'applique à votre cas. Si vous avez des doutes sur l'un des points ci-dessous, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser [nom de fantaisie].

N'utilisez pas [nom de fantaisie] si

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'œstradiol ou à l'un des autres composants de [nom de fantaisie] (mentionnés dans la rubrique 6, «Autres informations»);
- vous avez ou avez eu un cancer du sein ou s'il existe une suspicion que vous en soyez atteinte;
- vous êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer sensible aux œstrogènes, tel que le cancer de la muqueuse utérine (endomètre), ou s'il existe une suspicion que vous en soyez atteinte;

- vous présentez des saignements vaginaux non expliqués;
- vous présentez un épaissement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) qui n'est pas en cours de traitement;
- vous avez actuellement ou avez déjà eu un caillot sanguin dans une veine (thrombose), notamment dans les jambes (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire);
- vous souffrez d'un trouble de la coagulation sanguine (notamment un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine);
- vous êtes atteinte ou avez été atteinte récemment d'une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, tels qu'une crise cardiaque, un AVC ou un angor;
- vous souffrez actuellement ou avez souffert d'une maladie hépatique et si vos tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale;
- vous souffrez d'une maladie sanguine rare appelée la «porphyrie» qui se transmet dans les familles (maladie héréditaire).

Si l'une des situations ci-dessus apparaît pour la première fois au cours de votre traitement par [nom de fantaisie], arrêtez le traitement et consultez votre médecin immédiatement.

- o **Dans quelles situations prendre des précautions particulières avec [nom de fantaisie]**

Avant de commencer votre traitement, indiquez à votre médecin si vous souffrez ou avez déjà souffert de l'une des affections ci-après, car celles-ci sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver durant le traitement par <nom de fantaisie>. Si tel est le cas, consultez plus fréquemment votre médecin à des fins de contrôle:

- fibromes dans votre utérus;
- développement de muqueuse utérine en dehors de votre utérus (endométriose) ou antécédents de développement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale);
- risque accru de formation de caillots sanguins [voir «caillots sanguins dans une veine (thrombose)»];
- risque accru d'apparition d'un cancer œstrogéno-dépendant (par exemple, si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère a eu un cancer du sein);
- hypertension artérielle;
- une affection du foie, telle qu'une tumeur bénigne du foie;
- diabète;
- calculs biliaires;
- migraine ou maux de tête sévères;
- une maladie du système immunitaire qui atteint plusieurs organes du corps (lupus érythémateux disséminé, LED);
- épilepsie;

- asthme;
- une maladie qui touche les tympans et l'audition (otospongiose);
- des taux très élevés de lipides dans votre sang (triglycérides);
- une rétention d'eau due à des problèmes cardiaques ou rénaux.

- o **Arrêtez d'utiliser [nom de fantaisie] et consultez un médecin immédiatement**

Si vous constatez l'une des situations suivantes pendant la prise du THS:

- une maladie indiquée à la rubrique «Ne prenez jamais [nom de fantaisie]»;
- un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux (ictère). Cela peut être un signe de maladie du foie;
- votre tension artérielle augmente de manière importante (les symptômes peuvent être des maux de tête, de la fatigue, des vertiges);
- vous avez des maux de tête migraineux survenant pour la première fois;
- vous tombez enceinte;
- vous observez des signes de caillot sanguin, tels que:
 - gonflement douloureux et rougeur au niveau des jambes,
 - douleur thoracique soudaine,
 - difficulté à respirer.

Pour plus d'informations, voir «caillots sanguins dans une veine (thrombose)».

THS et cancer

Épaississement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre)

La prise d'un THS à base d'œstrogènes seuls augmente le risque de développer un épaississement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et un cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre).

L'ajout d'un progestatif n'est pas nécessaire lorsque [nom de fantaisie] est utilisé pendant 4 semaines ou moins. Cependant, si vous prenez [nom de fantaisie] pendant une période plus longue que celle recommandée, le risque de développer un épaississement excessif de la muqueuse utérine est inconnu.

Si vous avez des saignements ou des gouttes de sang («spotting»), ou si ces saignements se poursuivent après l'arrêt du traitement par [nom de fantaisie], vous devez prendre rendez-vous chez votre médecin. Cela pourrait être un signe que votre endomètre s'épaissit.

Cancer du sein

Les données disponibles suggèrent que la prise d'un THS œstroprogestatif combiné et potentiellement aussi d'un THS à base d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein. Ce risque supplémentaire dépend de la durée de prise du THS. Il devient significative après quelques années. Cependant, il revient à la normale en quelques années (cinq ans maximum) après l'arrêt du traitement.

Chez les femmes qui ont subi une ablation de l'utérus et qui utilisent un THS à base d'œstrogènes seuls depuis 5 ans, on ne constate que peu ou pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Pour comparaison

Chez les femmes de 50 à 79 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer du sein sera posé, en moyenne, chez environ 9 à 17 femmes sur 1 000 après une période de cinq ans. Chez les femmes âgées de 50 à 79 ans qui prennent un THS œstroprogestatif pendant 5 ans, on dénombre 13 à 23 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 4 à 6 cas supplémentaires).

Vérifiez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous constatez l'un des changements suivants:

- présence de capitons au niveau de la peau;
- modifications au niveau du mamelon;
- toute grosseur que vous pouvez voir ou sentir.

En outre, il est conseillé de participer aux programmes de dépistage par mammographie qui vous sont proposés. Pour le dépistage par mammographie, il est important que vous informiez l'infirmière ou le professionnel de santé qui effectue la radiographie que vous utilisez un THS, car ce médicament peut augmenter la densité de vos seins, ce qui peut altérer le résultat de la mammographie. Lorsque la densité du sein est augmentée, la mammographie peut ne pas détecter toutes les grosseurs.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est rare – beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Le risque de cancer de l'ovaire varie en fonction de l'âge. Par exemple, chez les femmes de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans. Chez les femmes utilisant un THS depuis cinq ans, il y aura environ 3 cas sur 2 000 utilisatrices (soit un cas supplémentaire environ).

Effet du THS sur le cœur et la circulation sanguine

Caillots sanguins dans une veine (thrombose)

Le risque de caillots sanguins dans les veines est multiplié par 1,3 à 3 chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices, en particulier au cours de la première année de traitement.

Ces caillots sanguins peuvent être graves, et si l'un d'entre eux migre vers les poumons, il peut provoquer des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, un évanouissement, voire le décès.

Les probabilités d'apparition d'un caillot sanguin dans vos veines augmentent à mesure que vous vieillissez et si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas. Informez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes:

- vous êtes dans l'impossibilité de marcher longtemps en raison d'une chirurgie, d'une blessure ou d'une maladie grave (voir aussi rubrique 3, «Si vous nécessitez une chirurgie»);
- vous êtes en surpoids sévère (IMC > 30 kg/m²);
- vous présentez des troubles de la coagulation sanguine nécessitant un traitement à long terme par un médicament qui empêche la formation de caillots sanguins;
- un de vos parents proches a déjà eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou un autre organe;
- vous êtes atteinte d'un lupus érythémateux disséminé (LED);
- vous êtes atteinte d'un cancer.

Pour connaître les signes d'un caillot sanguin, voir la rubrique «Arrêtez de prendre [nom de fantaisie] et consultez un médecin immédiatement».

Pour comparaison

Si l'on observe des femmes ayant la cinquantaine et ne prenant pas de THS, en moyenne, sur une période de cinq ans, 4 à 7 femmes sur 1 000 devraient développer un caillot sanguin dans une veine.

Chez les femmes ayant la cinquantaine et qui prennent un THS œstroprogestatif depuis plus de 5 ans, on observera 9 à 12 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 5 cas supplémentaires).

Chez les femmes ayant la cinquantaine, hystérectomisées et prenant un THS à base d'œstrogènes seuls depuis plus de 5 ans, on dénombre 5 à 8 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 1 cas supplémentaire).

Maladie cardiaque (crise cardiaque)

Rien n'indique que le THS permettra d'éviter une crise cardiaque.

Les femmes de plus de 60 ans qui prennent un THS œstroprogestatif sont légèrement plus susceptibles de développer une maladie cardiaque que celles qui ne prennent pas de THS.

Chez les femmes qui ont subi une ablation de l'utérus et qui suivent un traitement à base d'œstrogènes seuls, on n'observe pas de risque accru de développer une maladie cardiaque.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est multiplié par 1,5 environ chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices. Le nombre de cas supplémentaires d'AVC liés à l'utilisation d'un THS augmente avec l'âge.

Pour comparaison

Si l'on observe les femmes ayant la cinquantaine et ne prenant pas de THS, en moyenne, huit femmes sur 1 000 seront victimes d'un AVC sur une période de cinq ans. Chez les femmes ayant la cinquantaine et prenant un THS, on dénombre environ 11 cas sur 1 000 utilisatrices sur cinq ans (soit 3 cas supplémentaires).

Autres maladies

L'utilisation d'un THS ne prévient pas la perte de mémoire. Le risque de perte de mémoire pourrait toutefois être plus élevé chez les femmes qui commencent à utiliser un THS après l'âge de 65 ans. Demandez conseil à votre médecin.

Effets locaux indésirables

L'applicateur introduit par voie intravaginale peut provoquer des lésions locales mineures.

Enfants et adolescents

[nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

○ **Autres médicaments et [nom de fantaisie]**

Les interactions de [nom de fantaisie] avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ainsi que des produits médicinaux à base de plantes ou naturels.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet de [nom de fantaisie]. Cela peut entraîner des saignements irréguliers. Cela s'applique aux médicaments suivants:

- les médicaments contre l'épilepsie (par exemple les barbituriques, la phénytoïne et la carbamazépine);
- les médicaments contre la tuberculose (par exemple, la rifampicine et la rifabutine);
- les médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH (par exemple, la névirapine, l'éfavirenz, le nelfinavir et le ritonavir);
- les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Tests de laboratoire

Si vous avez besoin d'une analyse de sang, veuillez informer votre médecin ou le personnel du laboratoire que vous prenez [nom de fantaisie], car ce médicament peut affecter les résultats de certains tests de laboratoire.

- **Grossesse et allaitement**

[nom de fantaisie] est indiqué uniquement chez la femme ménopausée. Si vous tombez enceinte, arrêtez [nom de fantaisie] et contactez votre médecin. [Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet connu.

[Nom de fantaisie] contient de l'alcool benzylique et de l'alcool cétostéarylique

[Dans le cas des produits Montavit, la phrase suivante doit être utilisée à la place de la phrase ci-dessus]

[Nom de fantaisie] contient de l'alcool benzylique, de l'alcool cétylique et du propylène glycol

Ce médicament contient [quantité en mg] mg d'alcool benzylique par application. L'alcool benzylique peut provoquer une légère irritation locale.

L'alcool cétostéarylique peut provoquer une irritation cutanée locale (par exemple, une dermatite de contact).

[Dans le cas des produits Montavit, la phrase suivante doit être ajoutée]

Ce médicament contient [quantité en mg] de propylène glycol par application. Le propylène glycol contenu dans ce médicament peut avoir les mêmes effets que la consommation d'alcool et augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. Le propylène glycol peut provoquer une irritation de la peau.

- **Rubrique 3: Comment utiliser [nom de fantaisie]**

[Il convient d'insérer le texte suivant dans cette rubrique et de supprimer le texte existant]

Veillez à toujours prendre [nom de fantaisie] en suivant exactement les instructions de cette notice. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin cherchera à vous prescrire la dose la plus faible possible afin de traiter vos symptômes sur la durée la plus courte possible. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que la dose prescrite est trop forte ou insuffisante.

- Vous pouvez commencer à utiliser [nom de fantaisie] le jour qui vous convient le mieux.
- [Nom de fantaisie] est une crème à usage vaginal.
- [Nom de fantaisie] doit être appliqué à l'aide d'un applicateur.
- L'applicateur doit être nettoyé à l'eau chaude après chaque utilisation.
- Si l'applicateur est endommagé, vous ne devez pas l'utiliser et vous devez en informer le fabricant.
- N'utilisez pas [Nom de fantaisie] immédiatement avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant, afin d'éviter d'éventuels effets indésirables chez votre partenaire.
- Soyez particulièrement vigilante lorsque vous utilisez [nom de fantaisie] avec des produits en latex (par exemple des préservatifs, des diaphragmes), car il contient des excipients (d'autres ingrédients, notamment des stéarates) qui peuvent réduire la fonctionnalité de ces produits, les rendant ainsi moins fiables.
- Si la peau de votre vagin est très vulnérable, faites attention lorsque vous insérez l'applicateur dans le vagin.

Quelle quantité utiliser

- Première semaine de traitement:
Insérez le contenu d'un applicateur plein (= 2 g de crème) avant le coucher, un jour sur deux (laisser deux jours entre chaque dose);
- De la deuxième à la quatrième semaine de traitement:
Insérez le contenu d'un applicateur plein (= 2 g de crème) avant le coucher deux fois par semaine (laisser 3 à 4 jours entre chaque dose).

N'utilisez pas [nom de fantaisie] pendant plus de 4 semaines. N'utilisez pas le contenu restant une fois le traitement terminé.

[Dans cette rubrique, l'utilisation de la crème avec l'applicateur est insérée. Cette partie de la rubrique 3 n'a pas été modifiée au cours de la présente procédure]

[...]

[Le texte suivant doit être inséré après la rubrique «Nettoyage de l'applicateur après utilisation»]

Combien de temps devez-vous utiliser [nom de fantaisie]?

[Nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines.

On ignore si un traitement prolongé ou des traitements répétés entraîneront un épaissement de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et un cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre). Par conséquent, un traitement prolongé au-delà de 4 semaines est déconseillé. Si les symptômes de

l'atrophie vaginale persistent au-delà de 4 semaines, des traitements alternatifs doivent être envisagés. Veuillez en parler à votre médecin.

Si vous avez des saignements ou des gouttes de sang («spotting»), ou si ces saignements se poursuivent après l'arrêt du traitement par [nom de fantaisie], vous devez prendre rendez-vous chez votre médecin. Cela pourrait être un signe que votre endomètre s'épaissit.

- **Si vous avez pris plus de [nom de fantaisie] que vous n'auriez dû**

Si vous utilisez trop de [nom de fantaisie] en une seule prise, des effets indésirables tels que des nausées peuvent survenir. Parlez-en à un médecin ou à un pharmacien.

- **Si vous oubliez d'utiliser [nom de fantaisie]**

Ne prenez pas de dose double de [nom de fantaisie] pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Continuez votre traitement comme si de rien n'était.

- **Si vous arrêtez d'utiliser [nom de fantaisie]**

Votre médecin vous expliquera les effets de l'arrêt du traitement et vous indiquera quand l'arrêter. Il discutera également avec vous des autres possibilités de traitement qui s'offrent à vous.

- **Si vous nécessitez une chirurgie**

Si vous devez être opérée, prévenez votre chirurgien que vous prenez [nom de fantaisie]. Vous devrez peut-être arrêter de prendre [nom de fantaisie] (voir rubrique 2, «Caillots sanguins dans une veine»).

- **Rubrique 4: Quels sont les effets indésirables éventuels?**

[Il convient d'insérer le texte suivant dans cette rubrique et de supprimer le texte existant]

Les affections ci-après ont été signalées le plus souvent chez des femmes utilisant des médicaments de THS que chez des femmes n'utilisant pas de THS:

- cancer du sein;
- une croissance anormale ou un cancer de la muqueuse utérine (hyperplasie et carcinome de l'endomètre);
- cancer de l'ovaire;
- caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons (thromboembolie veineuse);
- maladie cardiaque;
- accident vasculaire cérébral;
- probabilité de perte de mémoire si le THS est instauré après l'âge de 65 ans.

Pour plus d'informations concernant ces effets indésirables, voir rubrique 2.

Comme tous les médicaments, [nom de fantaisie] peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les catégories suivantes sont utilisées pour exprimer la fréquence des effets indésirables:

Très fréquents:	plus d'une patiente traitée sur 10
Fréquents:	1 à 10 patientes traitées sur 100
Peu fréquents:	1 à 10 patientes traitées sur 1 000
Rares:	1 à 10 patientes traitées sur 10 000
Très rares:	moins d'une patiente traitée sur 10 000
Fréquence indéterminée:	ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Peu fréquents: une légère irritation locale temporaire (par exemple, démangeaisons, brûlures) et un léger écoulement peuvent se produire.

Très rares: réactions allergiques.

[Cette phrase doit être modifiée]

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec d'autres THS:

- maladie de la vésicule biliaire;
- diverses affections cutanées:
- décoloration de la peau, en particulier au niveau du visage ou du cou, appelée «masque de grossesse» (chloasma);
- nodules cutanés rougeâtres et douloureux (érythème noueux);
- éruptions cutanées avec rougeurs ou plaies en cercles concentriques (érythème polyforme).

Fréquents

Dépression, perte de cheveux, douleurs articulaires, crampes aux jambes, saignement utérin anormal, douleurs mammaires, hypersensibilité mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire, augmentation ou diminution du poids, augmentation des graisses dans le sang (triglycérides)

Peu fréquents

Vaginite, y compris infection des organes génitaux causée par un champignon, modifications de la libido, troubles de l'humeur, étourdissements, maux de tête, migraine, anxiété, intolérance aux lentilles de contact, caillots sanguins dans une veine (thrombose), nausées, ballonnements, douleurs abdominales, hirsutisme, prurit, rash, œdème

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <, > <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le

système national de déclaration décrit en Annexe V.* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

[*Pour les articles imprimés, veuillez vous référer aux recommandations du QRD template annoté.]

Si un effet indésirable s'aggrave, ou si vous ressentez un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.