



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/48567/2020  
30 janvier 2020

## Confirmation de la limite de quatre semaines pour l'utilisation de crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé

Le 16 janvier 2020, le comité de sécurité de l'EMA (PRAC) a confirmé sa recommandation de limiter l'utilisation de crèmes contenant un dosage élevé d'estradiol à 100 microgrammes/gramme (0,01 %) à une seule période de traitement d'une durée maximale de 4 semaines. Cela fait suite à un réexamen de sa recommandation d'octobre 2019 qui a été demandé par l'une des entreprises qui commercialisent des crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé.

Le PRAC a examiné les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé utilisées pour traiter les symptômes de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées. Les données sur ces crèmes montrent que chez les femmes ménopausées qui les utilisent, les niveaux d'estradiol dans le sang étaient plus élevés que les niveaux post-ménopausiques normaux. Le PRAC a conclu que l'absorption d'estradiol dans la circulation sanguine est une question préoccupante et pourrait entraîner des effets indésirables similaires à ceux observés dans un contexte de traitement hormonal substitutif (THS). Les effets indésirables d'un THS pris par voie orale ou utilisé par voie transdermique (sous forme de patches) comprennent la thromboembolie veineuse (formation de caillots sanguins dans les veines), l'accident vasculaire cérébral, le cancer endométrial (cancer de la paroi de l'utérus) et le cancer du sein. En outre, il existe peu de données de sécurité sur l'utilisation à long terme des crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé. Pour ces raisons, le PRAC a recommandé que ces crèmes ne soient utilisées que pour une seule période de traitement d'une durée maximale de 4 semaines.

Le PRAC a recommandé que les informations de prescription pour ces crèmes soient mises à jour avec les nouvelles recommandations. Un avertissement indiquant que le médicament ne doit être utilisé que pour une seule période de traitement d'une durée maximale de 4 semaines sera placé sur l'emballage extérieur et intérieur du médicament et la taille du tube sera limitée à 25 grammes pour éviter une utilisation plus longue que celle recommandée.

Les recommandations du PRAC ont été adoptées par le CMDh<sup>1</sup> par consensus et seront mises en œuvre directement au niveau national.

---

<sup>1</sup> Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain



## Informations à l'intention des patients

- Les crèmes pour application intravaginale contenant de l'estradiol à dosage élevé (100 microgrammes/gramme) ne doivent être utilisées que pour une seule période de traitement d'une durée maximale de 4 semaines. En effet, l'hormone contenue dans ces crèmes, l'estradiol, peut être absorbée dans la circulation sanguine et peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- N'utilisez pas de crème contenant de l'estradiol à dosage élevé si vous prenez déjà un autre médicament indiqué dans le THS (traitement hormonal substitutif).
- Si vous avez des questions concernant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

## Informations à l'intention des professionnels de santé

- Les crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé (100 microgrammes/gramme) ne doivent pas être prescrites pour une durée supérieure à une seule période de traitement de 4 semaines en raison des risques associés à l'exposition systémique à l'estradiol.
- Les données pharmacocinétiques sur les crèmes vaginales contenant de l'estradiol à dosage élevé montrent une exposition systémique à l'estradiol, avec des niveaux supérieurs à la plage post-ménopausique normale (jusqu'à cinq fois plus élevés que les taux sériques d'estradiol de référence en post-ménopause de 10-20 pg/ml).
- L'exposition systémique à l'estradiol pourrait être associée à des effets indésirables similaires à ceux des produits de THS pris par voie orale et transdermique, tels que l'hyperplasie/le cancer de l'endomètre, le cancer du sein et des ovaires et des événements thromboemboliques.
- Les crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé ne doivent pas être prescrites avec d'autres médicaments indiqués dans le THS.

---

## Informations complémentaires concernant les médicaments

Les crèmes contenant de l'estradiol couvertes par cette étude contiennent 100 microgrammes d'estradiol par gramme de crème.

Elles constituent un type de traitement hormonal substitutif topique: elles contiennent l'hormone féminine, l'estradiol, utilisée pour remplacer l'estradiol naturel, dont le taux décline dans l'organisme après la ménopause. Ces crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé ont été autorisées dans l'UE depuis quelques années pour traiter les symptômes de l'atrophie vaginale chez les femmes ménopausées. Elles sont commercialisées en Allemagne, en Autriche, en Bulgarie, en Croatie, en Estonie, en Hongrie, en Lettonie, en Lituanie, en République tchèque et en Slovaquie sous les dénominations commerciales suivantes: Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff et Montadiol.

## Informations complémentaires sur la procédure

L'examen des crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé (0,01 %) a été initié le 11 avril 2019 à la demande de la Commission européenne, conformément à [l'article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

En 2014, l'EMA avait réalisé une évaluation du risque d'absorption systémique avec les crèmes contenant de l'estradiol à dosage élevé et avait recommandé des mesures pour réduire ce risque, notamment en limitant l'utilisation de ces crèmes à 4 semaines au maximum. Toutefois, en mars 2019, la Cour de justice de l'Union européenne a partiellement annulé les conclusions de l'évaluation pour des raisons de procédure. Bien que la Cour de justice n'ait pas remis en cause les conclusions scientifiques, l'annulation partielle a eu pour effet d'invalider certaines des mesures prises pour réduire le risque d'absorption systémique.

L'évaluation a été réalisée dans un premier temps par le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, lequel a formulé un ensemble de recommandations. À la suite d'un réexamen demandé par l'un des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, le PRAC a ensuite confirmé ses conclusions.

Les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), qui les a adoptées par consensus le 30 janvier 2020. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'Union européenne, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales.

Les recommandations du PRAC vont à présent être mises en œuvre par les États membres de l'UE, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.