

### **Annexe III**

#### **Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit et de la notice**

Remarque:

Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont le résultat de la procédure de saisine.

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

## **Partie A. - Médicaments à usage topique contenant 0,01 % en poids d'estradiol (tel que prévu à l'annexe I)**

*[Les informations sur le produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) de façon à refléter le libellé convenu tel que présenté ci-dessous]*

### **I. Résumé des caractéristiques du produit**

#### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

*[Le libellé de l'indication doit être supprimé et le texte ci-dessous doit être inséré à sa place]*

Traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées.

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

*[Le texte ci-dessous doit être inséré en remplaçant le texte existant de cette rubrique]*

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4).

Voie d'administration: crème vaginale

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

Le contenu d'un applicateur plein (1 dose = 2 g de crème) est inséré dans le vagin avant le coucher. Au cours de la première semaine de traitement, [nom de fantaisie] doit être appliqué tous les deux jours, c'est-à-dire à 48 heures d'intervalle, puis deux fois par semaine (dose d'entretien). L'applicateur doit être nettoyé à l'eau chaude après chaque utilisation.

Le traitement peut être débuté n'importe quel jour.

La durée maximale de traitement est de 4 semaines.

En cas de traitement prolongé ou de traitements répétés, la sécurité sur l'endomètre n'est pas connue. Étant donné qu'un effet systémique survient lors d'un traitement par [nom de fantaisie], un traitement prolongé au-delà de 4 semaines n'est pas recommandé. Si les

symptômes persistent au-delà de 4 semaines, des thérapies alternatives doivent être envisagées.

Si des saignements inattendus apparaissent, le traitement par [nom de fantaisie] doit être suspendu jusqu'à ce que la cause des saignements ait été clarifiée (voir rubrique 4.4 relative à la sécurité sur l'endomètre).

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

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

### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré en remplaçant le texte existant 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 ou antécédents de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (par exemple, 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).
- 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).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

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

*[La totalité du texte actuel de cette rubrique doit être supprimée et remplacée par le texte ci-dessous]*

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

[nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé chez les patientes qui sont traitées par traitement hormonal substitutif (THS) par voie systémique.

Au cours du traitement par [nom de fantaisie], après chaque application survient une élévation transitoire des taux plasmatiques d'estradiol au-dessus de la norme physiologique des femmes post-ménopausées. Par conséquent, pour des raisons de sécurité, la durée maximale de traitement est limitée à 4 semaines. Une vigilance particulière s'impose en ce qui concerne les effets indésirables éventuels.

### Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant. Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Le profil pharmacocinétique de [nom de fantaisie] démontre une absorption systémique de l'estradiol au cours du traitement, en des concentrations qui sont transitoirement supérieures aux taux post-ménopausiques (voir rubrique 5.2). Cependant, le produit étant destiné au THS, les points suivants doivent être pris en compte:

### 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. Les situations suivantes 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<sup>er</sup> degré d'hérédité pour le cancer du sein
- Hypertension
- Troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique)
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraines ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)

- Épilepsie
- Asthme
- Otospongiose

Au cours du traitement par [nom de fantaisie], après chaque application survient une élévation des taux plasmatiques d'estradiol au-dessus de la norme physiologique des femmes post-ménopausées. Par conséquent, pour des raisons de sécurité, la durée maximale de traitement est limitée à 4 semaines. Une vigilance particulière s'impose en ce qui concerne les effets indésirables éventuels.

[nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé chez les patientes qui sont traitées par traitement hormonal substitutif (THS) par voie systémique.

#### Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants:

- Ictère ou altération de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Céphalée de type migraine inhabituelle
- Grossesse

#### Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Les femmes non hystérectomisées et qui présentent des saignements anormaux d'étiologie inconnue ou les femmes non hystérectomisées et qui ont été traitées précédemment par des œstrogènes seuls, doivent être examinées avec attention afin d'exclure une hyperstimulation ou une tumeur de l'endomètre avant de débiter un traitement avec [nom de fantaisie].

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 de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est multiplié par 2 à 12 comparativement aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'œstrogène. Après arrêt du traitement, le risque reste élevé pendant au moins 10 ans.

La sécurité endométriale des œstrogènes administrés par voie vaginale à long terme (plus d'un an) ou de façon répétée est incertaine. Par conséquent, en cas de traitement par [nom de fantaisie] répété pendant 4 semaines, il convient de revoir le traitement, avec une attention particulière pour tout symptôme d'hyperplasie endométriale ou de cancer de l'endomètre.

La survenue de saignements ou de «spottings» pendant le traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne de l'endomètre.

Il est recommandé aux patientes de consulter leur médecin en cas de survenue de saignements ou de «spottings» pendant leur traitement avec [nom de fantaisie].

Une stimulation par des œstrogènes seuls peut provoquer une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriose. Une surveillance étroite est recommandée

lors de l'utilisation de ce médicament chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriose, surtout si elles ont une endométriose résiduelle.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

### Cancer du sein

Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du 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.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer chez les femmes traitées par un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études épidémiologiques montrent pour la plupart une légère augmentation du risque de survenue de cancer du sein plus faible que chez les femmes traitées par un THS œstroprogestatif combiné.

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais disparaît en quelques années (au maximum 5 ans) après l'arrêt du traitement.

La relation entre risque de cancer du sein et traitement œstrogénique vaginal n'est pas certaine.

Les THS, en particulier les traitements œstroprogestatifs, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic radiologique de cancer du sein.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

### Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5 à 10 ans) d'un THS à base d'œstrogènes seuls a été associée à un risque légèrement augmenté de cancer ovarien. Certaines études, y compris l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation à long terme d'un THS œstroprogestatif combiné peut conférer un risque similaire ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).

La relation entre cancer ovarien et traitement œstrogénique vaginal n'est pas certaine.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

### Accidents thromboemboliques veineux

Le traitement hormonal substitutif (THS) est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (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 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 l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, une chirurgie lourde, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle possible des varices dans la TEV.

La relation entre thromboembolie veineuse et traitement œstrogénique vaginal n'est pas certaine.

Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens).

Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple, déficit en antithrombine III, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), 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.

La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

### Maladie coronarienne

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

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les œstrogènes seuls.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

### Accidents vasculaires cérébraux

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'œstroprogestatifs ou des œstrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge.

La relation entre AVC et traitement œstrogénique vaginal à faible dose n'est pas certaine.

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique (THS) et on ne sait pas si elles s'appliquent au traitement local.

#### Autres précautions d'emploi

Les œstrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.

La relation entre hypertriglycéridémie préexistante et traitement œstrogénique vaginal à faible dose n'est pas connue.

Au cours du traitement par les œstrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données de l'étude WHI indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement THS combiné continu ou œstrogénique seul après 65 ans.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de substances hormonales telles que celles contenues dans [nom de fantaisie]. Ces tumeurs ont entraîné, dans des cas isolés, des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. En cas de douleur épigastrique, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel.

#### Remarque:

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

[nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé juste avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant, afin d'éviter tout effet indésirable possible chez le partenaire.

L'utilisation de [nom de fantaisie] en association avec des produits en latex (par exemple, préservatifs, diaphragmes) peut réduire la fonctionnalité de ces produits, les rendant de ce fait moins fiables, compte tenu du fait que [nom de fantaisie] contient des excipients (autres ingrédients, en particulier des stéarates).

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

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

*[La totalité du texte actuel de cette rubrique doit être supprimée et remplacée par le texte ci-dessous]*

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 (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

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

D'un point de vue clinique, une augmentation du métabolisme des œstrogènes peut causer une diminution de l'effet et des modifications du profil des saignements utérins.

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

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique et le texte existant doit être supprimé]*

##### 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. À ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'œstrogènes.

##### 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**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique et le texte existant doit être supprimé]*

[nom de fantaisie] n'est pas susceptible d'avoir un effet sur la vigilance ou la coordination.

#### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique et le texte existant doit être supprimé]*

### Expérience après mise sur le marché

Les effets indésirables présentés ci-après liés à [nom de fantaisie] ont été rapportés:

Classe de système d'organe (MedDRA)	Effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )	Effets indésirables très rares ( $< 1/10\ 000$ ),
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation locale légère et passagère (par exemple, prurit, brûlure). Léger suintement	Réaction d'hypersensibilité cutanée (eczéma allergique de contact)

Les effets indésirables suivants ont été associés au traitement œstrogénique par voie orale et/ou transdermique (effets de classe):

Classe de systèmes d'organe	Effets indésirables fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$ ( $\geq 1\ %$ et $< 10\ %$ )	Effets indésirables peu fréquents $> 1/1\ 000$ à $< 1/100$ ( $> 0,1\ %$ et $< 1\ %$ )
Infections et infestations		Vaginite, y compris candidose vaginale
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Dépression	Modification de la libido, troubles de l'humeur
Affections du système nerveux		Étourdissements, maux de tête, migraine, anxiété
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Thromboembolie veineuse, embolie pulmonaire

Affections gastro-intestinales		Nausées, ballonnements, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Chloasma/mélasma, hirsutisme, prurit, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, crampes dans les jambes	
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins anormaux (métorragies/spottings), douleurs mammaires, sensibilité mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire, leucorrhées	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème
Investigations	Variation du poids (prise ou perte), hypertriglycémie	

### Risque de cancer du sein

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapporté chez les femmes ayant pris une association œstroprogestative pendant plus de 5 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 versus 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 sur 5 ans de traitement.**

Age (ans)	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 %)
		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: puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

**Étude WHI aux États-Unis – Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement**

Age (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)*
		Association œstroprogestative (CEE + MPA) <sup>§</sup>	
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, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement: après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

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. Voir rubriques 4.2 et 4.4.

Cancer ovarien

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

L'administration prolongée d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'un THS œstroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices est apparu après 5 ans.

### Risque d'accident thromboembolique veineux

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (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 THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après:

#### **Études WHI – Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement**

Age (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 oraux seuls*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Traitement oral par une association œstroprogestative			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Étude chez des femmes hystérectomisées

### Risque de maladie coronarienne

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

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

### Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

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 âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

### Études WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire ischémique\* sur 5 ans d'utilisation

Age (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)

\* il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstroprogestatif. Les estimations de risque sont basées sur une exposition systémique et on ne sait pas si elles s'appliquent aux traitements locaux.

- Affections cutanées et sous-cutanées: érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4)
- Maladie de la vésicule biliaire

#### 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](#)\*.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

#### Rubrique 4.9 Surdosage

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

Les effets indésirables - tels que problèmes gastro-intestinaux, nausées, etc - peuvent survenir en cas d'administration accidentelle ou volontaire d'une grande quantité de [nom de fantaisie]. Le traitement est symptomatique.

#### Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]*

[nom de fantaisie] contient comme principe actif le 17 $\beta$ -estradiol, une hormone sexuelle naturelle, à une concentration de 0,01 %. L'estradiol est l'œstrogène naturel le plus puissant qui agit à l'intérieur des cellules. Outre ses effets hormonaux typiques pendant la période de reproduction, l'estradiol exerce également des effets caractéristiques sur la peau. À une concentration  $\geq 0,01$  % par voie topique ou par voie systémique, l'estradiol dilate les vaisseaux capillaires et favorise la perfusion sanguine. Les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules épithéliales dans les régions génitales et les voies urinaires, et augmentent la synthèse de collagène dans la peau.

De même que d'autres hormones stéroïdiennes, l'estradiol agit directement sur l'information génétique (ADN) via des récepteurs spécifiques. Ainsi, l'estradiol a une incidence sur la transcription (synthèse de l'ARN) et stimule par conséquent la synthèse de protéines spécifiques. Par ailleurs, l'estradiol exerce également des effets non génomiques rapides (transduction de signaux).

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

Le principe actif, 17 $\beta$ -estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain.

Le 17 $\beta$ -estradiol endogène induit et maintient les caractéristiques sexuelles féminines primaires et secondaires. L'effet biologique du 17 $\beta$ -estradiol est obtenu par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs spécifiques aux œstrogènes. Le complexe stéroïde-récepteur se lie à l'ADN des cellules et induit la synthèse de protéines spécifiques.

La maturation de l'épithélium vaginal dépend des œstrogènes. Ceux-ci augmentent le nombre de cellules superficielles et intermédiaires et diminuent le nombre de cellules basales sur les frottis vaginaux.

Les œstrogènes maintiennent le pH vaginal à des valeurs normales (4,5), ce qui favorise le développement d'une flore bactérienne normale.

## **Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

Après une application vaginale, l'estradiol est absorbé par l'épithélium vaginal et pénètre dans le sang à des concentrations qui sont transitoirement supérieures aux taux post-ménopausiques.

Les valeurs suivantes ont été déterminées après administration d'une dose unique de 2 g de [nom de fantaisie], équivalant à 200  $\mu$ g d'E2:  $ASC_{\delta_{0-\infty}} = 887,5$  pg/ml\*h;  $ASC_{\delta_0-t_z} = 799,5$  pg/ml\*h;  $C_{\delta_{max}} = 86,2$  pg/ml. La moyenne géométrique de la demi-vie d'E2 était de 5,05 heures, avec une forte variabilité inter-individuelle. Dans une autre étude, les concentrations sériques moyennes d'estradiol initiales et le 31<sup>e</sup> jour (c'est-à-dire environ 36 heures après l'administration du médicament étudié le 29<sup>e</sup> jour) étaient de 6,4 pg/ml et de 15,1 pg/ml, respectivement, dans le groupe traité par [nom de fantaisie] et de 4,4 pg/ml et de 6,2 pg/ml, respectivement, dans le groupe placebo.

L'estradiol est rapidement métabolisé dans le foie et le tractus gastro-intestinal en estrone puis en estriol. La conversion de l'estradiol en estriol est irréversible. Plus de 95 % de l'estriol est excrété dans les urines, principalement sous la 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 $\beta$  estradiol est une substance bien connue. Les études précliniques n'ont pas fourni de données additionnelles par rapports aux données cliniques concernant la sécurité figurant déjà dans d'autres rubriques du RCP.

### **Rubrique 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]*

[...] et utilisation par voie cutanée dans la région génitale externe.

## II. Notice

*[Les informations sur le produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) de façon à refléter le libellé convenu tel que présenté ci-dessous]*

### 1. QU'EST-CE QUE [nom de fantaisie] ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

*[Le texte ci-dessous doit être entièrement supprimé de cette rubrique]*

[nom de fantaisie] est une crème contenant de l'estradiol destinée à un usage vaginal.

[nom de fantaisie] est utilisé:

pour le traitement des troubles atrophiques du vagin et de la vulve, dus à un déficit en œstrogènes, par exemple, vaginite atrophique, problèmes de coït, sténose vaginale (rétrécissement), atrophie vulvaire accompagnée de brûlures et de démangeaisons

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

[nom de fantaisie] est une crème vaginale qui contient de l'estradiol

- L'estradiol est une hormone sexuelle féminine.
- Elle appartient à une catégorie d'hormones appelées œstrogènes.
- Elle est exactement identique à l'estradiol produit par les ovaires des femmes.

[nom de fantaisie] appartient à la catégorie des Traitements Hormonaux Substitutifs (THS).

Il est utilisé pour soulager les 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 le corps qui se produit naturellement après la ménopause.

[nom de fantaisie] agit en remplaçant l'œstrogène naturellement produit par les ovaires des femmes. Il s'insère dans le vagin, pour que l'hormone soit libérée là où elle est nécessaire. Ceci peut soulager l'inconfort vaginal.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom de fantaisie]

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

Au cours du traitement par [nom de fantaisie], après chaque application survient une élévation transitoire des taux plasmatiques d'estradiol au-dessus de la norme physiologique des femmes post-ménopausées. Par conséquent, pour des raisons de sécurité, vous ne devez pas utiliser [nom de fantaisie] pendant plus de 4 semaines.

N'utilisez jamais [nom de fantaisie] lorsque vous prenez d'autres produits de THS comme des comprimés, des patches ou un gel d'œstrogène 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 considération avant de décider de commencer ou de continuer ce traitement.

Avant de commencer (ou recommencer) le THS, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Votre médecin peut décider de pratiquer un examen physique. Cet examen peut inclure un examen de vos seins et/ou, si nécessaire, un examen gynécologique.

Faites régulièrement une mammographie en suivant les recommandations de votre médecin.

#### **N'utilisez jamais [nom de fantaisie] dans les cas suivants:**

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'**estradiol** ou à l'un des autres composants de [nom de fantaisie] (voir rubrique 6 «Informations supplémentaires»);
- si vous avez ou avez eu un **cancer du sein**, ou s'il existe une suspicion que vous en ayez un;
- si vous avez un **cancer sensible aux œstrogènes** tel qu'un cancer de la muqueuse utérine (endomètre), ou s'il existe une suspicion que vous en ayez un;
- si vous avez des **saignements vaginaux non expliqués**;
- si vous avez un **épaississement excessif de la muqueuse utérine** (hyperplasie endométriale) qui n'est pas traité;
- si vous avez ou avez eu un **caillot sanguin** (thrombose) **dans une veine** comme par exemple dans les jambes (thrombose veineuse profonde), ou dans les poumons (embolie pulmonaire);
- si vous avez des **troubles de la coagulation sanguine** (tels qu'un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine);
- si vous avez ou avez eu récemment une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, telle qu'une **crise cardiaque**, un **accident vasculaire cérébral**, ou de l'**angine de poitrine**;
- si vous avez ou avez eu des **problèmes de foie**, et que vos tests de la fonction hépatique ne sont pas retournés à la normale;
- si vous avez une maladie héréditaire rare du sang appelée «**porphyrie**» qui est à transmission familiale (héréditaire).

Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois alors que vous utilisez [nom de fantaisie], arrêtez le traitement et consultez immédiatement votre médecin.

#### **Faites attention avec [nom de fantaisie]**

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement si vous avez été dans l'une des situations mentionnées dans la liste suivante. Si c'est le cas, vous devez consulter votre médecin plus souvent. [nom de fantaisie] est un traitement local vaginal à court terme (4 semaines) et l'absorption dans le sang est très faible. Il est donc moins probable que ces affections récidivent ou s'aggravent au cours du traitement par [nom de fantaisie]:

- asthme,
- épilepsie,
- diabète,

- calculs biliaires,
- hypertension artérielle,
- migraine ou maux de tête sévères,
- une maladie du foie, telle qu'une tumeur bénigne du foie,
- présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus (endométriose) ou antécédents de développement exagéré de votre muqueuse utérine (hyperplasie endométriale),
- une maladie affectant les tympans ou l'audition (otospongiose),
- une maladie du système immunitaire qui peut affecter différents organes (lupus érythémateux disséminé, LED),
- risque augmenté d'avoir un cancer dépendant des œstrogènes (par exemple, si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère a eu un cancer du sein),
- risque augmenté de développer des caillots sanguins (voir «caillots de sang dans les veines (thromboses veineuses)»),
- fibromes dans votre utérus,
- un taux très élevé de graisses dans votre sang (triglycérides),
- rétention d'eau liée à des troubles cardiaques ou rénaux.

N'utilisez jamais [nom de fantaisie] lorsque vous prenez d'autres produits de THS comme des comprimés, des patchs ou un gel d'œstrogène pour le traitement des bouffées de chaleur ou la prévention de l'ostéoporose.

### **Arrêtez d'utiliser [nom de fantaisie] et prévenez immédiatement votre médecin**

Si vous utilisez un THS et êtes dans l'une des situations suivantes:

- si vous avez une céphalée de type migraine pour la première fois;
- si vous avez le blanc des yeux ou la peau jaune (ictère), ce qui pourrait être le signe d'une maladie du foie;
- si votre pression artérielle augmente de manière importante (les symptômes peuvent être des maux de tête, de la fatigue et des vertiges);
- si une des situations listées dans la rubrique «N'utilisez jamais [nom de fantaisie]» apparaît.

Si vous êtes enceinte.

Si vous avez des signes possibles d'un caillot sanguin, tels que:

- gonflement douloureux et rougeur dans vos jambes,
- douleur soudaine à la poitrine,
- difficulté à respirer.

Pour plus d'information, voir la rubrique «Caillots sanguins dans les veines (thromboses veineuses)»

Les risques suivants s'appliquent aux médicaments de THS qui circulent dans le sang. On ne sait pas si ces risques s'appliquent aussi aux traitements locaux comme [nom de fantaisie].

### **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 pendant une période prolongée augmente le risque de cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre). On ne sait pas si un traitement à long terme (plus d'un an) ou répété avec des œstrogènes administrés localement par voie vaginale présente le même risque.

Si vous avez des **métrorragies ou des «spottings»**, ils ne sont généralement pas inquiétants mais vous devriez prendre rendez-vous avec votre médecin. Ce pourrait être un signe que votre endomètre s'épaissit.

### Cancer du sein

Les données suggèrent que la prise d'un THS œstroprogestatif combiné et aussi potentiellement 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. Ce risque supplémentaire devient significatif après plusieurs années. Toutefois, il revient à la normale en quelques années (maximum 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Les femmes qui n'ont plus leur utérus (qui ont eu une hystérectomie) et qui utilisent un THS à base d'œstrogènes seuls pendant 5 ans, présentent peu ou pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

### Pour comparaison

Chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ne prenant pas de THS, en moyenne 9 à 14 femmes sur 1 000 auront un diagnostic de cancer du sein après une période de 5 ans. Pour les femmes âgées de 50 à 79 ans prenant un THS œstroprogestatif pendant plus de 5 ans, il y aura 13 à 20 cas sur 1 000 utilisatrices (c'est-à-dire jusqu'à 4 à 6 cas supplémentaires).

Vérifiez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous remarquez des changements tels que:

- creux de la peau,
- modifications au niveau du mamelon,
- boules éventuelles que vous pouvez voir ou sentir.

### Cancer ovarien

Le cancer ovarien est rare. Un risque de cancer de l'ovaire légèrement augmenté a été rapporté chez les femmes prenant un THS pendant au moins 5 à 10 ans.

Chez les femmes âgées de 50 à 69 ans ne prenant pas de THS, 2 femmes sur 1 000 en moyenne auront un diagnostic de cancer de l'ovaire après une période de 5 ans. Chez les femmes utilisant un THS depuis 5 ans, il y aura entre 2 et 3 cas sur 1 000 utilisatrices (c'est-à-dire jusqu'à 1 cas supplémentaire).

### Effet du THS sur le cœur et la circulation sanguine

#### Caillots sanguins dans les veines (thromboses veineuses)

Le risque de caillots sanguins dans les veines est environ de 1,3 à 3 fois supérieur chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices, particulièrement pendant la première année de prise.

Ces caillots de sang peuvent être graves, et si l'un d'eux migre vers les poumons, cela peut causer des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, un malaise, voire parfois le décès.

Vous avez plus de risque d'avoir un caillot sanguin, lorsque vous vieillissez, et si l'une des situations suivantes s'applique à vous. Signalez à votre médecin si l'une de ces situations s'applique à vous:

- vous ne pouvez pas marcher pendant une longue période en raison d'une chirurgie, blessure ou maladie grave,
- vous êtes en surpoids sévère (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine qui nécessitent un traitement à long terme avec un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins,
- un de vos parents proches a déjà eu un caillot de sang dans une jambe, un poumon ou un autre organe,
- vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED),
- vous avez un cancer.

Pour les signes de caillot sanguin, voir rubrique «arrêtez votre traitement et prévenez immédiatement votre médecin».

#### *Pour comparaison*

Chez les femmes de la cinquantaine ne prenant pas de THS, un caillot sanguin veineux survient en moyenne chez 4 à 7 femmes sur 1 000 sur une période de 5 ans.

Chez les femmes de la cinquantaine prenant un THS œstroprogestatif sur une période de 5 ans, il y aura 9 à 12 cas sur 1 000 utilisatrices (c'est-à-dire 5 cas supplémentaires).

Chez les femmes de la cinquantaine qui n'ont plus leur utérus et qui ont pris un THS contenant uniquement un œstrogène sur une période de 5 ans, il y aura 5 à 8 cas sur 1 000 utilisatrices (c'est-à-dire un cas supplémentaire).

### **Maladie du cœur (crise cardiaque)**

Il n'est pas prouvé que le THS permette d'éviter les maladies cardiaques.

Les femmes de plus de 60 ans utilisatrices de THS œstroprogestatif ont un risque légèrement plus augmenté de développer une maladie cardiaque que celles qui ne prennent pas de THS.

Pour les femmes qui n'ont plus leur utérus et qui prennent un THS contenant uniquement un œstrogène, le risque de développer une maladie cardiaque n'est pas augmenté.

### **Accident vasculaire cérébral (AVC)**

Le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral est environ 1,5 fois supérieur 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*

Chez les femmes de la cinquantaine ne prenant pas de THS, un AVC est attendu en moyenne chez 8 femmes sur 1 000 sur une période de 5 ans. Pour les femmes de la cinquantaine prenant un THS, il y aura 11 cas sur 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans (c'est-à-dire 3 cas supplémentaires).

### **Autres précautions d'emploi**

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

#### **Remarque:**

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

N'utilisez jamais [nom de fantaisie] juste avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant, afin d'éviter tout effet indésirable possible chez le partenaire.

Faites attention lorsque vous utilisez [nom de fantaisie] en association avec des produits en latex (par exemple, préservatifs, diaphragmes), compte tenu du fait qu'il contient des excipients (autres ingrédients, en particulier des stéarates) qui peuvent réduire la fonctionnalité de ces produits, les rendant de ce fait moins fiables.

Si la peau de votre vagin est très vulnérable, faites attention lors de l'insertion de l'applicateur dans le vagin.

### **Utilisation d'autres médicaments**

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

### **Grossesse et allaitement**

[nom de fantaisie] doit être uniquement utilisé chez les femmes ménopausées. Si vous tombez enceinte, interrompez le traitement par [nom de fantaisie] et parlez-en à votre médecin. [nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet connu.

## **3. Comment utiliser [nom de fantaisie]?**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique et tout texte existant doit être supprimé]*

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

### **Posologie, mode et/ou voie(s) d'administration et durée d'administration**

Les informations suivantes s'appliquent, sauf prescription contraire de votre médecin. Veuillez respecter les prescriptions d'utilisation; sinon, [nom de fantaisie] ne pourra pas agir correctement.

*Comment utiliser [nom de fantaisie]?*

[nom de fantaisie] est une crème vaginale.

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

Vous pouvez débuter le traitement par [nom de fantaisie] n'importe quel jour, selon votre convenance.

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

Insérez le contenu d'un applicateur plein (= 2 g de crème) avant le coucher. Au cours de la première semaine de traitement, [nom de fantaisie] doit être appliqué tous les deux jours, c'est-à-dire à 48 heures d'intervalle, puis deux fois par semaine (dose d'entretien).

L'applicateur doit être nettoyé à l'eau chaude après chaque utilisation. Le traitement ne doit pas dépasser 4 semaines. Ne réutilisez jamais tout contenu restant après le traitement.

*[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 procédure]*

[...]

*[Le texte suivant doit être inséré après la rubrique «Nettoyer l'applicateur après usage»]*

Si l'applicateur est endommagé, vous ne devez pas l'utiliser et en informer le fabricant.

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

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

On ne sait pas si un traitement prolongé ou des traitements répétés entraîneront un épaissement de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et un cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre). Par conséquent, un traitement prolongé au-delà de 4 semaines n'est pas recommandé. Si les symptômes de l'atrophie vaginale persistent au-delà de 4 semaines, des thérapies alternatives doivent être envisagées. Parlez-en à votre médecin.

Si vous avez des métrorragies ou des «spottings», vous devez arrêter d'utiliser [nom de fantaisie]. Ils ne sont généralement pas inquiétants mais vous devriez prendre rendez-vous avec votre médecin.

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

Si vous utilisez une trop grande quantité de [nom de fantaisie] en une seule fois, des effets indésirables comme des nausées peuvent se produire. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

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

Ne prenez pas de dose double de [nom de fantaisie] pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre. Continuez votre traitement normalement.

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

Votre médecin vous expliquera les effets liés à l'arrêt du traitement et quand l'arrêter. Il pourra discuter d'autres alternatives avec vous.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique et tout texte existant doit être supprimé]*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes:

Très fréquent:	survient chez plus d'1 utilisatrice sur 10
Fréquent:	survient chez 1 à 10 utilisatrices sur 100
Peu fréquent:	survient chez 1 à 10 utilisatrices sur 1 000
Rare:	survient chez 1 à 10 utilisatrices sur 10 000
Très rare:	survient chez moins de 1 utilisatrice sur 10 000
Non connue:	la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Effets indésirables peu fréquents: une irritation locale légère et passagère (par exemple, démangeaisons, brûlure) et un léger suintement peuvent se produire.

Effets indésirables très rares: réactions allergiques.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement œstrogénique par voie orale et/ou transdermique.

- Maladie de la vésicule biliaire
- Troubles cutanés divers:
  - o décoloration de la peau, notamment du visage ou du cou, connue sous le nom de «taches de grossesse» (chloasma),
  - o nodules cutanés rougeâtres douloureux (érythème noueux),
  - o éruption avec des lésions rouges en forme de cibles ou des douleurs (érythème polymorphe).

### Effets indésirables fréquents

dépression, chute de cheveux, douleurs articulaires, crampes dans les jambes, saignements utérins anormaux, douleurs mammaires, sensibilité mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire, prise ou perte de poids, augmentation du taux sanguin de lipides (triglycérides)

### Effets indésirables peu fréquents

vaginite, y compris infection fongique des parties génitales, modification du désir sexuel, troubles de l'humeur, vertiges, maux de tête, migraines, anxiété, intolérance aux lentilles de contact, caillots sanguins dans les veines (thromboses veineuses), nausées, ballonnements, douleurs abdominales, hirsutisme, prurit, éruption cutanée, œdème

Les effets indésirables suivants ont également été associés au traitement œstrogénique par voie orale et/ou transdermique (effets de classe):

- cancer du sein
- hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre
- cancer ovarien
- caillots sanguins dans les veines au niveau des jambes ou des poumons (thromboembolie veineuse)
- maladie cardiaque
- accident vasculaire cérébral
- perte de mémoire probable si le THS est commencé après l'âge de 65 ans

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir la rubrique 2.

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.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

## **Partie B. - Médicaments contenant 0,005 % en poids d'estradiol/0,4 % en poids de prednisolone**

*[Les informations sur le produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) de façon à refléter le libellé convenu tel que présenté ci-dessous]*

### **I. Résumé des caractéristiques du produit**

#### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

*[Le libellé de l'indication doit être supprimé et le texte ci-dessous doit être inséré à sa place]*

Pour le traitement initial externe à court terme des maladies de peau aiguës et légères, des inflammations, des brûlures et des démangeaisons de la peau de la région génitale externe chez la femme, pour lesquelles des corticostéroïdes à faible action et de l'estradiol sont indiqués, chez les femmes post-ménopausées.

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

*[Le texte ci-dessous doit être inséré en remplaçant le texte existant dans le paragraphe pertinent]*

[nom de fantaisie] (approximativement 1 cm de crème) est appliqué avec les doigts en couche fine une fois par jour sur les parties atteintes de la peau de la région génitale externe chez la femme, puis doucement frotté.

La dose maximale est d'une administration par jour.

[nom de fantaisie] ne doit pas être appliqué par voie intravaginale ou sur d'autres parties de la région génitale interne.

Dans la plupart des cas, [nom de fantaisie] est utilisé pendant 2 à 3 semaines. Une application prolongée au-delà de 4 semaines n'est pas recommandée, en raison de la potentielle exposition systémique à l'estradiol au cours du traitement. De plus, du fait de la teneur en prednisolone, qui est un corticostéroïde, contenue dans [nom de fantaisie], une atrophie cutanée peut éventuellement survenir lors d'une utilisation prolongée, augmentant encore davantage l'exposition systémique à l'estradiol.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]*

Le médecin décidera de la durée du traitement, et si un autre traitement par une crème à base d'estradiol à dose élevée sans corticostéroïdes ou une crème sans principe actif est nécessaire.

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

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

### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

*[Cette rubrique doit inclure la totalité du texte suivant]*

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

- Hypersensibilité connue à l'estradiol, la prednisolone, l'alcool cétylstéarylique ou à l'un des excipients de [nom de fantaisie].
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées ou antécédents de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (par exemple, léiomyome utérin, cancer de l'endomètre)
- Antécédents de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Maladies de peau dans la région génitale externe causées par des infections bactériennes, fongiques, ou virales

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

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

Le traitement par [nom de fantaisie] ne doit être administré qu'en association avec une surveillance clinique. Si une hémorragie génitale inattendue apparaît, le traitement doit être suspendu. Il convient d'en rechercher les raisons par échographie vaginale et biopsie endométriale afin d'éliminer une hyperplasie ou une pathologie maligne de l'endomètre.

Une stimulation par des œstrogènes seuls peut provoquer une transformation pré maligne des foyers résiduels d'endométriase. Une surveillance étroite est recommandée lors de l'utilisation de ce médicament chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriase, surtout si elles ont une endométriase résiduelle.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]*

[nom de fantaisie] ne peut être utilisé qu'avec précaution, après une évaluation clinique complète des risques et des bénéfices, dans les cas suivants:

- antécédents de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes
- tumeurs utérines (léiomyome, myome utérin).

Une utilisation prolongée de [nom de fantaisie] sur une zone étendue ne peut être faite qu'avec précaution, après une évaluation clinique complète des risques et des bénéfices, dans les cas suivants:

- endométriase.

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

[nom de fantaisie] ne doit pas être utilisé juste avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]*

Lors d'une utilisation prolongée, une vigilance particulière s'impose en ce qui concerne les effets indésirables éventuels. Par précaution, [nom de fantaisie] ne peut pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents.

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

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

Il n'y a pas de données disponibles.

[Le texte ci-dessous doit être supprimé de cette rubrique]

Aucune connue.

#### Rubrique 4.8 Effets indésirables

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]

Une vigilance particulière s'impose en ce qui concerne les effets indésirables éventuels et l'atrophie de la peau. Par conséquent, une utilisation particulièrement prolongée (> 4 semaines) n'est pas recommandée.

Classe de système d'organe (MedDRA)	Effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )	Effets indésirables très rares ( $< 1/10\ 000$ ),
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation cutanée légère et passagère (par exemple, brûlure, érythème).	Réaction d'hypersensibilité cutanée (eczéma allergique de contact)
Affections des organes de reproduction et du sein	Spottings	

[...]

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

#### 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\\*](#)**.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

## Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

### Estradiol

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

[nom de fantaisie] contient comme principe actif le 17 $\beta$ -estradiol (0,005 %). L'estradiol est l'œstrogène naturel le plus puissant qui agit à l'intérieur des cellules.

*[Le texte ci-dessous doit être entièrement supprimé de cette rubrique]*

Outre ses effets hormonaux typiques pendant la période de reproduction, des concentrations supérieures d'estradiol exercent également des effets caractéristiques sur la peau. À une concentration  $\geq 0,01$  % par voie topique ou par voie systémique, l'estradiol dilate les vaisseaux capillaires et favorise la perfusion sanguine. Les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules épithéliales dans les régions génitales et les voies urinaires, et augmentent la synthèse de collagène dans la peau.

De même que d'autres hormones stéroïdiennes, l'estradiol agit directement sur l'information génétique (ADN) via des récepteurs spécifiques suite à une administration systémique. Ainsi, l'estradiol a une incidence sur la transcription (synthèse de l'ARN) et stimule par conséquent la synthèse de protéines spécifiques. Par ailleurs, l'estradiol exerce également des effets non génomiques rapides (transduction de signaux).

[...]

### Prednisolone

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

Conformément au système actuel de classification uniformisée des corticostéroïdes topiques, c'est-à-dire de puissance faible (I), de puissance moyenne (II), de puissance forte (III) et de puissance très forte (IV), la prednisolone - qui est étroitement apparentée à l'hydrocortisone naturelle (= cortisol) - appartient au premier groupe. La prednisolone est donc particulièrement appropriée pour le traitement des dermatoses inflammatoires dans les zones problématiques puisqu'elle possède des propriétés légèrement anti-inflammatoires, antiallergiques et antiprurigineuses.

## Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Estradiol

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

Aucune étude n'a été menée sur l'absorption cutanée de l'estradiol contenu dans [nom de fantaisie] dans la région génitale externe chez la femme.

[...]

## II. Notice

*[Les informations sur le produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas, de façon à refléter le libellé convenu tel que présenté ci-dessous]*

### 1. QU'EST CE QUE [nom de fantaisie] DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

[nom de fantaisie] est un médicament qui contient de l'estradiol et de la prednisolone.

#### **Indications thérapeutiques (domaines d'utilisation):**

*[Le libellé de l'indication doit être supprimé et le texte ci-dessous doit être inséré à sa place]*

Pour le traitement initial externe à court terme des maladies de peau aiguës et légères, des inflammations, des brûlures et des démangeaisons de la peau de la région génitale externe chez la femme, pour lesquelles des corticostéroïdes à faible action et de l'estradiol sont indiqués, chez les femmes post-ménopausées.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé]*

La crème [nom de fantaisie] est utilisée chez les femmes pour le traitement des troubles atrophiques de la vulve, dus à un déficit en œstrogènes et du lichen scléreux (signes de démangeaisons cutanées à long terme) des organes génitaux externes.

### 2. AVANT D'UTILISER [nom de fantaisie]

#### **N'utilisez jamais [nom de fantaisie]**

*[Cette rubrique doit inclure exclusivement la totalité du texte suivant]*

- Si vous êtes susceptible de présenter une allergie (hypersensibilité) à l'estradiol, la prednisolone, l'alcool cétylstéarylique ou à l'un des autres composants de [nom de fantaisie]
- Si vous souffrez d'une tumeur bénigne ou maligne sensible aux œstrogènes, comme des fibromes dans votre utérus ou un cancer de la muqueuse utérine, ou s'il existe une suspicion que vous en ayez une
- Si vous avez déjà développé des tumeurs malignes sensibles aux œstrogènes
- Si vous avez des saignements vaginaux non expliqués
- Si vous avez une hyperplasie endométriale non traitée (c'est-à-dire un épaissement de la muqueuse utérine)
- Si vous avez des maladies de peau dans la région génitale externe causées par des infections bactériennes, fongiques ou virales

## **Faites attention avec [nom de fantaisie]**

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

- Vous ne devez utiliser [nom de fantaisie] que sous contrôle médical. En particulier, si vous présentez une hémorragie génitale inattendue, vous devez arrêter votre traitement par [nom de fantaisie] et consulter un médecin.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une endométriose et vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus).
- Lorsque vous utilisez [nom de fantaisie] en association avec des produits en latex (par exemple, préservatifs, diaphragmes). Ce médicament contient des ingrédients inactifs (en particulier des stéarates) qui peuvent réduire la fonctionnalité de ces produits, les rendant de ce fait moins fiables.
- Vous ne devez pas utiliser [nom de fantaisie] juste avant un rapport sexuel ou comme lubrifiant.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé]*

Lors d'une utilisation prolongée, vous devez surveiller la survenue d'éventuels effets systémiques (affectant le corps dans son ensemble).

Par précaution, [nom de fantaisie] ne peut pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents.

[...]

### **3. COMMENT UTILISER [nom de fantaisie]**

[...]

*[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique. Le texte existant doit être modifié en conséquence]*

[nom de fantaisie] est appliqué avec les doigts en couche fine (une bande de pommade d'environ 1 cm de long) sur les parties atteintes de la peau de la région génitale externe chez la femme une fois par jour, puis doucement frotté. [nom de fantaisie] ne doit pas être appliqué par voie intravaginale ou sur d'autres parties de la région génitale interne.

La dose maximale est d'une administration par jour.

Dans la plupart des cas, [nom de fantaisie] est utilisé pendant 2 à 3 semaines. Son utilisation au-delà de 4 semaines n'est pas recommandée.

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé]*

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez utiliser la crème, et si un autre traitement par une crème à base d'estradiol à dose élevée sans corticostéroïdes ou une crème sans principe actif est nécessaire.

*[Le texte ci-dessous doit être inséré]*

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

[...]

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS?**

[...]

*[Le texte ci-dessous doit être supprimé]*

Lors d'une utilisation prolongée (au-delà de 4 semaines), vous devez surveiller la survenue d'éventuels effets systémiques (par exemple, douleurs dans la poitrine) et d'une éventuelle atrophie cutanée.

[...]

*[Le texte ci-dessous doit être inséré]*

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.

[\*For the printed material, please refer to the guidance of