

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018*promestriène***COLPOTROPHINE 1 %, crème**

Tube de 15 g, B/1 (34009 319 940 4 6)

Tube de 30 g, B/1 (34009 319 941 0 7)

COLPOTROPHINE, capsule vaginale

B/20 (34009 316 232 9 8)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	G03CA09 (estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	COLPOTROPHINE 1% crème : « Traitement symptomatique de l'atrophie vulvo-vaginale liée à une déficience en œstrogènes chez la femme post-ménopausée. » COLPOTROPHINE capsule : « Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une déficience en œstrogènes chez la femme post-ménopausée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : 23/12/1996 (procédure nationale) Rectificatifs AMM : 18/02/2011, 07/01/2013, 14/03/2016, 05/09/2017 et 02/03/2018 (cf annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A Estrogènes G03AC Estrogènes naturels et hémi-synthétiques non associés G03CA09 Promestriène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 avril 2014, la Commission a considéré que le SMR de COLPOTROPHINE 1 %, crème et COLPOTROPHINE capsule vaginale restait modéré dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR modéré.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

COLPOTROPHINE 1% crème :

« Traitement symptomatique de l'atrophie vulvo-vaginale liée à une déficience en oestrogènes chez la femme post-ménopausée. »

COLPOTROPHINE capsule :

« Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une déficience en oestrogènes chez la femme post-ménopausée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2018).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. afin de le mettre en accord avec le document de référence à utiliser pour les traitements hormonaux substitutifs topiques (application vaginale) Elles ont concerné les sections « Indications thérapeutiques » « Posologie et mode d'administration » « Contre-indications » « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Fertilité, grossesse et allaitement » « Effets indésirables » « Propriétés pharmacodynamiques » (cf annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018) :

- le nombre de prescriptions de la spécialité COLPOTROPHINE capsule vaginale est estimé à 545 906
- le nombre de prescriptions de la spécialité COLPOTROPHINE crème vaginale est estimé à 246 757.

Les spécialités COLPOTROPHINE ont été principalement prescrites dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (26%) et dans les affections non inflammatoires du vagin (17%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles trophiques vulvo-vaginaux leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 avril 2014, la place des spécialités COLPOTROPHINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8.

² Nappi R. E. *et al.* Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey CLIMACTERIC. 2016; 19: 188–97

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 avril 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections vulvovaginales dues à la carence estrogénique post-ménopausique entraînent une altération de la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention ;

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COLPOTROPHINE reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 30 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :Tableau comparatif des RCP :

COLPOTROPHINE® 1%, crème, tube de 15 gr et tube de 30 gr : seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau.

RCP antérieur datant du 18/02/2011 (projet REX)	RCP en vigueur datant du 02/03/2018
<p>4.1. Indications thérapeutiques Troubles trophiques vulvaires.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique de l'atrophie vulvo-vaginale liée à une déficience en oestrogènes chez la femme post-ménopausée.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Pendant la première semaine de traitement, 1 application vulvaire par jour en couche mince, suivie d'un léger massage. Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines): une application tous les 2 jours. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Pendant la première semaine de traitement, 1 application vulvaire par jour en couche mince, suivie d'un léger massage. Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les 2 jours. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4). Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.</p>
<p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. Ce médicament est généralement déconseillé, en cas d'allaitement, en cas de cancers estrogénodépendants (sein, endomètre), et en association avec des produits spermicides.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ; • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre) ; • Métrorragies de cause non diagnostiquée ; • Hyperplasie de l'endomètre non traitée ; • Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • Thrombophilie connue (par exemple déficit en protéine S, en protéine C ou en antithrombine, voir rubrique 4.4). • Maladie thromboembolique artérielle évolutive ou récente (par exemple angor, infarctus du myocarde) ; • Hépatopathie aiguë ou antécédents d'hépatopathie jusqu'à la normalisation du bilan hépatique ; • Porphyrie. • Allaitement (voir rubrique 4.6). • En association avec des produits spermicides et en cas d'utilisation de préservatifs masculins en latex (voir rubrique 4.5). • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement.

En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être instauré que si les symptômes ont un retentissement négatif sur la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice est supérieur au risque.

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

Examens cliniques/surveillance

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être réalisée. L'examen clinique (incluant un examen du pelvis et des seins) doit être guidé par celle-ci et par les contre-indications et précautions d'emploi. Pendant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés, dont la fréquence et la nature doivent être adaptées individuellement à chaque patiente. Les patientes doivent être informées des types de changements des seins qui doivent être signalés à leur médecin ou infirmier/ère (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, incluant les modalités d'imagerie appropriées, par exemple mammographie, doivent être réalisés conformément aux pratiques de dépistage en vigueur et adaptés aux besoins cliniques de la patiente.

Situations nécessitant une surveillance

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation de l'une des situations ci-dessous au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte du fait que ces situations peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème, en particulier :

- léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose ;
- facteurs de risques de maladies thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de cancers estrogéno-dépendants, par exemple cancer du sein chez une parente au premier degré ;
- hypertension artérielle ;
- affections hépatiques (par exemple adénome hépatocellulaire) ;
- diabète avec ou sans vasculopathie ;
- cholélithiase ;
- migraine ou céphalées (sévères) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otosclérose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

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

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- apparition de céphalées de type migraine ;
- grossesse.

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre est majoré

lorsque des estrogènes seuls sont administrés par voie systémique pendant de longues périodes.
Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.

La sécurité en termes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre d'un traitement estrogénique au long cours (plus d'un an) ou répété par voie vaginale n'a pas été établie avec certitude. Par conséquent, si le traitement est répété, il doit être réévalué au moins une fois par an.

Une stimulation par estrogènes seuls peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers d'endométriose résiduels. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce médicament chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, en particulier en cas de présence d'une endométriose résiduelle connue.

En cas de survenue de métrorragies ou de spotting à tout moment pendant le traitement, la cause doit être recherchée, les investigations pouvant inclure une biopsie de l'endomètre afin d'exclure la présence d'un cancer de l'endomètre.

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour administration vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales. Cependant, ils doivent être pris en compte en cas d'utilisation au long cours ou répétée de ce médicament.

Cancer du sein

Les données globales semblent indiquer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS combiné estroprogestatif et peut-être également chez celles qui utilisent un THS systémique à base d'estrogène seul, celle-ci dépendant de la durée d'utilisation du THS.

Le risque supplémentaire devient apparent après quelques années d'utilisation, mais revient à la valeur initiale dans les quelques années (5 ans au maximum) suivant l'arrêt du traitement.

Cancer de l'ovaire

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

Les données épidémiologiques d'une grande méta-analyse semblent indiquer une légère augmentation du risque chez les femmes utilisant un THS systémique à base d'estrogène seul, qui devient apparent après 5 ans d'utilisation et diminue au cours du temps après l'arrêt du traitement.

Thromboembolie veineuse

Le THS systémique est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développement d'une thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Le risque de TEV est majoré chez les patientes présentant une thrombophilie connue et le THS peut augmenter ce risque. Il est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV sont : traitement estrogénique, âge avancé, intervention chirurgicale lourde, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/période du post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les TEV.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin de prévenir une TEV après la chirurgie. Si une intervention chirurgicale programmée doit être suivie d'une longue période d'immobilisation, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit être repris que lorsque la patiente est totalement mobile.

Chez les femmes n'ayant pas d'antécédents personnels de TEV mais dont un parent au premier degré a des antécédents de thrombose à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après des conseils attentifs

	<p>à propos de ses limites (le dépistage ne permet d'identifier que certaines anomalies thrombophiliques). Si une anomalie thrombophilique associée à des thromboses chez des membres de la famille est identifiée ou si l'anomalie est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.</p> <p>Le rapport bénéfice-risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant régulier doit être évalué attentivement.</p> <p>En cas d'apparition d'une TEV après l'instauration du traitement, celui-ci doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles remarquent un symptôme possible de thromboembolie (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique subite, dyspnée).</p> <p>Maladie coronarienne (MC)</p> <p>Estrogènes seuls</p> <p>Les données d'études randomisées n'ont pas montré d'augmentation du risque de MC chez les femmes hystérectomisées qui utilisent un traitement systémique à base d'estrogène seul.</p> <p>Accident vasculaire cérébral ischémique</p> <p>Les traitements systémiques par estrogènes seuls sont associés à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le délai depuis la ménopause. Cependant, puisque le risque de base d'accident vasculaire cérébral est très dépendant de l'âge, le risque global chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).</p> <p>Autres situations</p> <p>Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique et les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent donc être étroitement surveillées.</p> <p>Les patientes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées au cours d'un traitement de substitution estrogénique ou de tout traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentations importantes des taux de triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été rapportés lors d'un traitement estrogénique dans cette situation.</p> <p>Les estrogènes augmentent le taux de TBG (thyroxine-binding globuline), ce qui entraîne une augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes totales en circulation, mesurés par le dosage de l'iode protéique (PBI, protein-bound iodine), du taux de T4 (par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage) ou de T3 (par radio-immunodosage). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T4 et de T3 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison, telles que la CBG (corticostéroïd-binding globulin) ou la SHBG (sex hormone-binding protein) peuvent être élevés, entraînant respectivement une augmentation des corticoïdes et des stéroïdes sexuels en circulation. Les taux d'hormones libres ou biologiquement actives ne sont pas modifiés. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentés (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).</p> <p>L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Certaines données indiquent une augmentation du risque de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS continu combiné ou estrogénique après l'âge de 65 ans.</p> <p>Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>Préservatifs masculins en latex</p> <p>Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des</p>

<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>Spermicides</p> <p>Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.</p>	<p>huiles minérales.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>Spermicides</p> <p>Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>Du fait de l'administration vulvaire et de l'absorption systémique minimale, des interactions cliniquement pertinentes de COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème avec d'autres médicaments sont peu probables. Cependant, la possibilité d'interactions avec d'autres traitements locaux administrés par application vulvaire ou par voie vaginale doit être prise en compte.</p>																								
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Par prudence, l'administration de ce médicament doit être évitée en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème, celui-ci doit être arrêté immédiatement. Les données de la plupart des études épidémiologiques menées jusqu'à présent concernant une exposition fœtale accidentelle aux estrogènes n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou fœtotoxiques. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème est contre-indiqué pendant l'allaitement.</p>																								
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Très rarement: irritation, prurit locaux, possibilité d'allergie.</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Tableau des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement par COLPOTROPHINE 1 POUR CENT, crème :</p> <table border="1" data-bbox="898 874 2054 1332"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th> <th>Effets indésirables fréquents (≥1/100, <1/10)</th> <th>Effets indésirables peu fréquents (≥1/1 000, <1/100)</th> <th>Effets indésirables rares (≥1/10 000, <1/1 000)</th> <th>Effets indésirables très rares (<1/10 000)</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Possibilité d'allergie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Prurit locaux</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Irritation</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (≥1/100, <1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥1/1 000, <1/100)	Effets indésirables rares (≥1/10 000, <1/1 000)	Effets indésirables très rares (<1/10 000)	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire				Possibilité d'allergie		Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Prurit locaux		Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Irritation	
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (≥1/100, <1/10)	Effets indésirables peu fréquents (≥1/1 000, <1/100)	Effets indésirables rares (≥1/10 000, <1/1 000)	Effets indésirables très rares (<1/10 000)	Fréquence indéterminée																				
Affections du système immunitaire				Possibilité d'allergie																					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Prurit locaux																					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Irritation																					

Affections des organes de reproduction et du sein					Saignements vaginaux
Effets de classe associés aux THS systémiques					
Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour administration vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales.					
+ Risque de cancer du sein					
Il est rapporté une augmentation allant jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.					
L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement à base d'estrogène seul est nettement plus faible que celle observée chez les femmes traitées par des associations d'estrogènes et de progestatifs.					
Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).					
Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-dessous.					
Etude Million Women Study – Estimation du risque supplémentaire du risque de cancer du sein après 5 ans d'utilisation					
Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*6	Risque relatif et IC à 95 % [#]	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices THS sur 5 ans (IC à 95 %)		
THS à base d'estrogènes seuls					
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 ; 3)		
[#] Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée d'utilisation. Remarque : l'incidence de base du cancer du sein étant différente entre les pays de l'UE, le nombre supplémentaires variera également de façon proportionnelle.					
Etude américaine Women's Health Initiative (WHI) – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation					
Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes du groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaire 1 000 utilisatrices d'un THS sur (IC à 95 %)		
Estrogènes équinés combinés (EEC) seuls					
50-79	21	0,8 (0,7 ; 1,0)	-4 (-6 ; 0)*7		
+ Cancer de l'ovaire					
L'utilisation d'un THS systémique a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).					
Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a montré un risque accru de cancer de l'ovaire chez les					

femmes utilisant un THS systémique par rapport à celles qui n'en n'avaient jamais utilisé (RR 1,43, IC à 95 % : 1,31 ; 1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans utilisant un THS pendant 5 ans, cela résulte en un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices environ. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui n'utilisent pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

+ **Risque de thrombo-embolie veineuse**

Le THS systémique est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de développement d'une thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

+ **Etudes WHI – Risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation**

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes du groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 % [#]	Nombre de supplémentaires 1 000 utilisatrices d'un THS
---------------------	---	--	--

THS à base d'estrogènes seuls⁸

50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 ; 10)
-------	---	---------------	-------------

6 * Données issues des taux d'incidence de base dans les pays développés.

7 * Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

8 * Etude chez des femmes hystérectomisées.

+ **Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique**

L'utilisation d'un THS systémique est associée à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas majoré pendant l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais puisque le risque de base d'AVC est très dépendant de l'âge, le risque global chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.4).

+ **Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'AVC ischémique⁹ sur 5 ans d'utilisation**

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes du groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de supplémentaires 1 000 utilisatrices d'un TH 5 ans
---------------------	---	-----------------------------	---

50-59	8	1,3 (1,1 ; 1,6)	3 (1-5)
-------	---	-----------------	---------

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation d'un traitement estroprogestatif systémique :

Affections biliaires ;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;

Risque de démence en cas d'instauration du traitement après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES PAR VOIE LOCALE. (G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles) Le promestriène exerce des effets estrogéniques locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité. Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogénosensibles situés à distance du vagin.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et hémisynthétiques par voie locale non associés, code ATC : G03CA Le promestriène traite les symptômes vaginaux dû au déficit œstrogénique : Les œstrogènes appliqués au niveau vaginal soulagent les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale liée au déficit en œstrogènes chez la femme ménopausée. Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogénosensibles situés à distance du vagin.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique Non renseignée.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.</p>

COLPOTROPHINE[®], capsule, boîte de 20 :

RCP antérieur (2014)	RCP actualisé (2018)
<p>4.1. Indications thérapeutiques Troubles trophiques vulvo-vaginaux.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une déficience en oestrogènes chez la femme ménopausée.</p>
<p>4.2 Posologie Une capsule par jour, par voie vaginale par cures de 20 jours. La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.</p>	<p>4.2 Posologie Une capsule par jour, par voie vaginale par cures de 20 jours. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4) Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif. Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien qu'il n'ait pas été observé d'effet systémique après administration du produit, il est cependant recommandé, par mesure de prudence, comme avec tous les estrogènes, de ne pas l'utiliser en cas d'antécédent de cancer estrogéno-dépendant. • Allaitement (voir rubrique 4.6) ; • En association avec des produits spermicides et en cas d'utilisation de préservatifs masculins en latex (voir rubrique 4.5) ; • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ; • Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre) ; • Métrorragies de cause non diagnostiquée ; • Hyperplasie de l'endomètre non traitée ; • Antécédents ou présence de thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • Thrombophilie connue (par exemple déficit en protéine S, en protéine C ou en antithrombine, voir rubrique 4.4). • Maladie thrombo-embolique artérielle évolutive ou récente (par exemple angor, infarctus du myocarde) ; • Hépatopathie aiguë ou antécédents d'hépatopathie jusqu'à la normalisation du bilan hépatique ; • Porphyrie. • Allaitement (voir rubrique 4.6). • En association avec des produits spermicides et en cas d'utilisation de préservatifs masculins en latex (voir rubrique 4.5). • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement.

En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être instauré que si les symptômes ont un retentissement négatif sur la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an et le THS ne doit être poursuivi que tant que le bénéfice est supérieur au risque.

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

Examens cliniques/surveillance

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être réalisée. L'examen clinique (incluant un examen du pelvis et des seins) doit être guidé par celle-ci et par les contre-indications et précautions d'emploi. Pendant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés, dont la fréquence et la nature doivent être adaptées individuellement à chaque patiente. Les patientes doivent être informées des types de changements des seins qui doivent être signalés à leur médecin ou infirmier/ère (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, incluant les modalités d'imagerie appropriées, par exemple mammographie, doivent être réalisés conformément aux pratiques de dépistage en vigueur et adaptés aux besoins cliniques de la patiente.

Situations nécessitant une surveillance

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation de l'une des situations ci-dessous au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte du fait que ces situations peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par COLPOTROPHINE, capsule vaginale, en particulier :

- léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose ;
- facteurs de risques de maladies thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de cancers estrogéno-dépendants, par exemple cancer du sein chez une parente au premier degré ;
- hypertension artérielle ;
- affections hépatiques (par exemple adénome hépatocellulaire) ;
- diabète avec ou sans vasculopathie ;
- cholélithiase ;
- migraine ou céphalées (sévères) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otosclérose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

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

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- apparition de céphalées de type migraine ;
- grossesse.

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre est majoré lorsque des estrogènes seuls sont administrés par voie systémique pendant de longues périodes.

Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif. La sécurité en termes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre d'un traitement estrogénique au long cours (plus d'un an) ou répété par voie vaginale n'a pas été établie avec certitude. Par conséquent, si le traitement est répété, il doit être réévalué au moins une fois par an.

Une stimulation par estrogènes seuls peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers d'endométriase résiduels. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce médicament chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriase, en particulier en cas de présence d'une endométriase résiduelle connue.

En cas de survenue de métrorragies ou de spotting à tout moment pendant le traitement, la cause doit être recherchée, les investigations pouvant inclure une biopsie de l'endomètre afin d'exclure la présence d'un cancer de l'endomètre.

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour administration vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales. Cependant, ils doivent être pris en compte en cas d'utilisation au long cours ou répétée de ce médicament.

Cancer du sein

Les données globales semblent indiquer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS combiné estroprogestatif et peut-être également chez celles qui utilisent un THS systémique à base d'estrogène seul, celle-ci dépendant de la durée d'utilisation du THS.

Le risque supplémentaire devient apparent après quelques années d'utilisation, mais revient à la valeur initiale dans les quelques années (5 ans au maximum) suivant l'arrêt du traitement.

Cancer de l'ovaire

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

Les données épidémiologiques d'une grande méta-analyse semblent indiquer une légère augmentation du risque chez les femmes utilisant un THS systémique à base d'estrogène seul, qui devient apparent après 5 ans d'utilisation et diminue au cours du temps après l'arrêt du traitement.

Thromboembolie veineuse

Le THS systémique est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Le risque de TEV est majoré chez les patientes présentant une thrombophilie connue et le THS peut augmenter ce risque. Il est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV sont : traitement estrogénique, âge avancé, intervention chirurgicale lourde, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/période du post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les TEV.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin de prévenir une TEV après la chirurgie. Si une intervention chirurgicale programmée doit être suivie d'une longue période d'immobilisation, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit être repris que lorsque la patiente est totalement mobile.

Chez les femmes n'ayant pas d'antécédents personnels de TEV mais dont un parent au premier degré a des antécédents de thrombose à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après des conseils attentifs à propos de ses limites (le dépistage ne permet d'identifier que certaines anomalies thrombophiliques).

Si une anomalie thrombophilique associée à des thromboses chez des membres de la famille est identifiée ou si l'anomalie est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

	<p>Le rapport bénéfice-risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant régulier doit être évalué attentivement.</p> <p>En cas d'apparition d'une TEV après l'instauration du traitement, celui-ci doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles remarquent un symptôme possible de thrombo-embolie (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique subite, dyspnée).</p> <p>Maladie coronarienne (MC) Estrogènes seuls Les données d'études randomisées n'ont pas montré d'augmentation du risque de MC chez les femmes hystérectomisées qui utilisent un traitement systémique à base d'estrogène seul.</p> <p>Accident vasculaire cérébral ischémique Les traitements systémiques par estrogènes seuls sont associés à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le délai depuis la ménopause. Cependant, puisque le risque de base d'accident vasculaire cérébral est très dépendant de l'âge, le risque global chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).</p> <p>Autres situations Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique et les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent donc être étroitement surveillées. Les patientes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées au cours d'un traitement de substitution estrogénique ou de tout traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentations importantes des taux de triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été rapportés lors d'un traitement estrogénique dans cette situation. Les estrogènes augmentent le taux de TBG (thyroxine-binding globuline), ce qui entraîne une augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes totales en circulation, mesurés par le dosage de l'iode protéique (PBI, protein-bound iodine), du taux de T4 (par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage) ou de T3 (par radio-immunodosage). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T4 et de T3 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison, telles que la CBG (corticostéroïde-binding globulin) ou la SHBG (sex hormone-binding protein) peuvent être élevés, entraînant respectivement une augmentation des corticoïdes et des stéroïdes sexuels en circulation. Les taux d'hormones libres ou biologiquement actives ne sont pas modifiés. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentés (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine). L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Certaines données indiquent une augmentation du risque de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS continu combiné ou estrogénique après l'âge de 65 ans.</p> <p>Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> Préservatifs masculins en latex Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales. <u>Associations déconseillées</u> Spermicides Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> Préservatifs masculins en latex Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales. <u>Associations déconseillées</u> Spermicides Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide. <u>Associations à prendre en compte</u></p>

	Du fait de l'administration par voie vaginale et de l'absorption systémique minimale, des interactions cliniquement pertinentes de COLPOTROPHINE, capsule vaginale avec d'autres médicaments sont peu probables. Cependant, la possibilité d'interactions avec d'autres traitements locaux administrés par voie vaginale doit être prise en compte.																														
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.</p> <p>Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.</p> <p>En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse.</p> <p>En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.</p> <p>Allaitement</p> <p>Par prudence, l'administration de ce médicament, doit être évitée en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>COLPOTROPHINE, capsule vaginale n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par COLPOTROPHINE, capsule vaginale, celui-ci doit être arrêté immédiatement.</p> <p>Les données de la plupart des études épidémiologiques menées jusqu'à présent concernant une exposition foetale accidentelle aux estrogènes n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.</p> <p>En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.</p> <p>Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.</p> <p>Allaitement</p> <p>COLPOTROPHINE, capsule vaginale est contre-indiqué pendant l'allaitement.</p>																														
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Très rarement : irritation, prurit locaux, possibilité d'allergie.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Tableau des effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement par COLPOTROPHINE, capsule vaginale :</p> <table border="1" data-bbox="797 794 2049 1327"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th> <th>Effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10)</th> <th>Effets indésirables peu fréquents (>1/1 000, <1/100)</th> <th>Effets indésirables rares (>1/10 000, <1/1 000)</th> <th>Effets indésirables très rares (<1/10 000)</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Possibilité d'allergie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Prurit locaux</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Irritation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections des organes de reproduction et du sein</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Saignements vaginaux</td> </tr> </tbody> </table> <p>Effets de classe associés aux THS systémiques</p> <p>Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour administration vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les</p>	Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10)	Effets indésirables peu fréquents (>1/1 000, <1/100)	Effets indésirables rares (>1/10 000, <1/1 000)	Effets indésirables très rares (<1/10 000)	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire				Possibilité d'allergie		Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Prurit locaux		Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Irritation		Affections des organes de reproduction et du sein					Saignements vaginaux
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10)	Effets indésirables peu fréquents (>1/1 000, <1/100)	Effets indésirables rares (>1/10 000, <1/1 000)	Effets indésirables très rares (<1/10 000)	Fréquence indéterminée																										
Affections du système immunitaire				Possibilité d'allergie																											
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Prurit locaux																											
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Irritation																											
Affections des organes de reproduction et du sein					Saignements vaginaux																										

valeurs post-ménopausiques normales.

Risque de cancer du sein

- Il est rapporté une augmentation allant jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement à base d'estrogène seul est nettement plus faible que celle observée chez les femmes traitées par des associations d'estrogènes et de progestatifs.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée contre placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-dessous.

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

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 10°000° femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5°ans*6	Risque relatif et IC à 95°%#	Nombre de cas supplémentaires pour 1°000° utilisatrices d'un THS sur 5°ans (IC à 95°%)
THS à base d'estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0°; 3)
#-Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée d'utilisation.			
Remarque°: l'incidence de base du cancer du sein étant différente entre les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires variera également de façon proportionnelle.			

Etude américaine Women's Health Initiative (WHI) – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1°000° femmes du groupe placebo sur 5°ans	Risque relatif et IC à 95°%	Nombre de cas supplémentaires pour 1°000° utilisatrices d'un THS sur 5°ans (IC à 95°%)
Estrogènes équi combinés (EEC) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7°; 1,0)	-4 (-6°; 0)*7

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS systémique a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a montré un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant un THS systémique par rapport à celles qui n'en n'avaient jamais utilisé (RR 1,43, IC à 95 % : 1,31 ; 1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans utilisant un THS pendant 5 ans, cela résulte en un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices environ. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui n'utilisent pas de THS, un cancer de l'ovaire

sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS systémique est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Ce type d'événement est plus susceptible de survenir au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Etudes WHI – Risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1°000° femmes du groupe placebo sur 5°ans	Risque relatif et IC à 95°%	Nombre de cas supplémentaires pour 1°000° utilisatrices d'un THS
THS à base d'estrogènes seuls*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3°; 10)

6*. Données issues des taux d'incidence de base dans les pays développés.

7*. Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

8*. Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

- L'utilisation d'un THS systémique est associée à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas majoré pendant l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais puisque le risque de base d'AVC est très dépendant de l'âge, le risque global chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1°000° femmes du groupe placebo sur 5°ans	Risque relatif et IC à 95°%	Nombre de cas supplémentaires pour 1°000° utilisatrices d'un THS sur 5°ans
50-59	8	1,3 (1,1°; 1,6)	3 (1-5)

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation d'un traitement estroprogestatif systémique :

- Affections biliaires.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Risque de démence en cas d'instauration du traitement après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et hémisynthétiques par voie locale non associés, code ATC : G03CA.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1. Propriétés pharmacodynamiques (pas de changement)
Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et hémisynthétiques par voie locale non associés, code ATC : G03CA.
Le promestriène traite les symptômes vaginaux dû au déficit œstrogénique : Les œstrogènes appliqués au niveau

<p>Le promestriène exerce des effets estrogéniques locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité.</p> <p>Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogène-sensibles situés à distance du vagin.</p>	<p>vaginal soulagent les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale liée au déficit en œstrogènes chez la femme ménopausée.</p> <p>Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogène-sensibles situés à distance du vagin.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Non renseignée.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>