

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

DENOMINATION

ESTRING® 2 mg, système de diffusion vaginal.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol : 1,94 mg. Quantité correspondant à estradiol hémihydraté : 2,0 mg. Pour un anneau vaginal. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal. Anneau légèrement opaque constitué d'un élastomère de silicone, avec un flexible blanchâtre, contenant un réservoir d'estradiol hémihydraté. Les dimensions du produit sont les suivantes : diamètre externe : 55 mm ; diamètre transversal : 9 mm ; diamètre du flexible : 2 mm.

DONNEES CLINIQUES

• Indications thérapeutiques

Traitements de la vaginite atrophique (due à un déficit en estrogène) chez la femme ménopausée.

• Posologie et mode d'administration

ESTRING, système de diffusion vaginal est un produit à usage vaginal qui contient de l'estrogène seul.

Adultes, y compris les personnes âgées (≥ 65 ans) : Un anneau à insérer dans le tiers supérieur du vagin. Une fois inséré, il est laissé en place sans interruption pendant 90 jours, puis remplacé par un nouvel anneau selon les besoins. Pour le démarrage et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). La durée maximale recommandée de traitement continu est de deux ans. Le traitement peut débuter à tout moment chez les femmes présentant une aménorrhée établie ou des intervalles prolongés entre les menstruations spontanées. Les patientes qui recevaient précédemment un traitement séquentiel continu ou cyclique doivent terminer le cycle, après une hémorragie de privation, puis passer à ESTRING, système de diffusion vaginal. Les patientes qui recevaient précédemment un traitement combiné en continu peuvent démarrer le traitement à tout moment. ESTRING, système de diffusion vaginal est un traitement local et, chez les femmes ayant un utérus intact, un traitement progestatif n'est pas nécessaire (toutefois, se reporter à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », Hyperplasie de l'endomètre).

Mise en place d'ESTRING dans le vagin : Choisir une position confortable. D'une main, écarter les plis de la peau autour du vagin. De l'autre main, comprimer l'anneau pour qu'il

MENTIONS LEGALES LONGUES **ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL**

prenne une forme ovale. Pousser l'anneau dans le vagin aussi loin que possible, vers le haut et vers l'arrière en direction du bas du dos.

Retrait d'ESTRING : Choisir une position confortable. Introduire un doigt dans le vagin et le passer dans l'anneau. Tirer l'anneau doucement vers le bas et vers l'avant pour le retirer. Toutes les instructions de retrait et de réinsertion de l'anneau sont présentées dans la notice fournie dans la boîte avec l'anneau.

Population pédiatrique : L'utilisation d'ESTRING, système de diffusion vaginal n'est pas recommandée chez les enfants.

• Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeur maligne estrogéno-dépendante (par exemple, cancer de l'endomètre) connue ou suspectée.
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Accident thromboembolique veineux en évolution ou antécédent d'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombo-emboliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en cours (par exemple, angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique « Liste des excipients ».
- Porphyrie.

• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, le traitement hormonal de substitution (THS) ne doit être initié que si les symptômes ont un impact défavorable sur la qualité de vie. Dans tous les cas, le rapport bénéfices/risques doit être réévalué au minimum annuellement et le THS ne doit être poursuivi que dans la mesure où les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Les preuves de l'existence de risques associés au THS dans le traitement de la ménopause prématûrée sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport entre bénéfices et risques pourrait être plus favorable dans cette population que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/ Consultation : Avant de débuter un traitement hormonal de substitution (et à intervalles réguliers par la suite), il convient de procéder à une évaluation de la patiente, portant notamment sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux. L'examen clinique sera guidé par les antécédents, ainsi que par les contre-indications (voir rubrique « Contre-indications ») et les mises en garde (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») de ce produit. Au cours de l'évaluation de chaque patiente, un examen clinique des seins et un examen pelvien doivent être pratiqués en cas

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

d'indication clinique plutôt qu'en routine. Les femmes doivent être encouragées à participer au programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus (cytologie cervicale) et au programme national de dépistage du cancer du sein (mammographie), en fonction de leur âge. Les femmes doivent être encouragées à surveiller leurs seins et signaler toute modification au médecin prescripteur ou à leur médecin traitant. Le traitement par ESTRING, système de diffusion vaginal n'est pas adapté à certaines femmes, en particulier celles dont le vagin est étroit à la suite d'une intervention chirurgicale, ou en raison d'une atrophie ou d'un prolapsus utéro-vaginal suffisamment grave pour entraîner des difficultés à maintenir l'anneau en place. En outre, toute femme ayant des symptômes/signes de pertes vaginales anormales, éprouvant une gêne vaginale ou présentant des saignements vaginaux, doit faire l'objet d'un examen complet, afin d'exclure une ulcération, une infection ou une vaginite atrophique ne répondant pas au traitement. Les signes mineurs d'irritation sont souvent transitoires. En cas de gêne persistante ou sévère due à la présence de l'anneau ou d'un mouvement excessif de l'anneau, le traitement doit être arrêté. Des signes d'ulcération ou d'inflammation sévère due à une vaginite atrophique ne répondant pas au traitement imposent également l'arrêt du traitement. Les patientes présentant une infection vaginale doivent être traitées de manière appropriée. En cas de traitement systémique, le traitement par ESTRING, système de diffusion vaginal peut être poursuivi sans interruption. Toutefois, le retrait d'ESTRING, système de diffusion vaginal doit être envisagé durant l'utilisation d'autres préparations vaginales. Dans certaines situations, il se peut que l'anneau soit expulsé ou qu'il bouge, en particulier lors des efforts de défécation. Par conséquent, en cas de constipation, l'anneau doit être retiré avant d'aller à la selle. Il peut également être retiré dans d'autres situations si la patiente le souhaite, par exemple avant un rapport sexuel. Chez les patientes sous traitement au long cours par corticoïdes ou en cas d'affection ayant une incidence sur l'intégrité cutanée, comme la maladie de Cushing, le traitement peut être inadapté en raison de la présence possible d'une atrophie vaginale ne répondant pas au traitement oestrogénique. Le profil pharmacocinétique d'ESTRING, système de diffusion vaginal montre une faible absorption systémique de l'estradiol (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Toutefois, dans la mesure où il s'agit d'un produit de substitution hormonale, les aspects suivants doivent être pris en compte, en particulier en cas d'utilisation à long terme ou répétée.

Affections nécessitant une surveillance : Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte de la possibilité d'une réapparition ou d'une aggravation de ces affections durant le traitement par ESTRING, système de diffusion vaginal, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple hérédité au 1er degré de cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

- Lithiase biliaire.
- Migraine ou céphalée (sévère).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Le profil pharmacocinétique d'ESTRING montre une très faible absorption de l'estradol durant le traitement (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Pour cette raison, la probabilité de récidive ou d'aggravation des affections mentionnées ci-dessus est plus faible qu'avec un traitement oestrogénique systémique.

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 altération de la fonction hépatique.

Augmentation significative de la pression artérielle.

Survenue inhabituelle d'une céphalée à type de migraine.

Grossesse.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre : Les femmes ayant un utérus intact présentant des saignements anormaux d'étiologie inconnue ou les femmes ayant un utérus intact et précédemment traitées par estrogènes seuls doivent être examinées avec un soin particulier, afin d'exclure une hyperstimulation/un cancer de l'endomètre avant le début du traitement par ESTRING.

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre est augmenté lorsque les estrogènes sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. Le facteur d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par voie systémique varie entre 2 et 12 par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'estrogène.

Après l'arrêt du traitement, le risque demeure élevé pendant au moins 10 ans.

La tolérance endométriale du traitement à long terme (plus d'un an) ou répété par estrogènes locaux administrés par voie vaginale est incertaine. Par conséquent, s'il est répété, le traitement doit être revu au moins annuellement, en tenant compte en particulier des éventuels symptômes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

En règle générale, le traitement oestrogénique de substitution ne doit pas être prescrit pendant une durée supérieure à un an sans autre examen clinique, notamment gynécologique. En cas d'apparition de saignements ou de petits saignements à n'importe quel moment au cours du traitement, la cause doit être recherchée, ce qui pourra nécessiter la réalisation d'une biopsie de l'endomètre pour exclure un cancer de l'endomètre.

Il doit être conseillé à la femme de contacter son médecin en cas de saignement ou de petits saignements survenant au cours du traitement par ESTRING.

La stimulation oestrogénique seule peut conduire à une transformation prémaligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce produit chez des femmes ayant subi une

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

hystérectomie, en raison de l'endométriose, en particulier si elles présentent une endométriose résiduelle connue.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.

L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Cancer du sein : L'ensemble des données disponibles suggère une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS combiné estroprogestatif mais aussi peut être un THS oestrogénique seul. Cette augmentation dépend de la durée du traitement.

L'essai WHI n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS oestrogénique seul. Les études observationnelles ont essentiellement montré une légère augmentation du risque de cancer du sein, sensiblement plus faible que chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (voir rubrique « Effets indésirables »).

L'augmentation du risque apparaît après quelques années d'utilisation, mais le risque diminue après l'arrêt du traitement et revient à son niveau initial en quelques années (cinq tout au plus).

L'existence d'un lien entre le risque de cancer du sein et le traitement estrogénique vaginal local à faible dose est incertaine. Le THS, en particulier estroprogestatif, augmente la densité des images de mammographie, ce qui peut nuire à la détection radiologique d'un cancer du sein.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.

L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Cancer de l'ovaire : Le cancer de l'ovaire est nettement plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5 à 10 ans) d'un THS oestrogénique seul a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique « Effets indésirables »). Certaines études, y compris l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation à long terme de THS combiné pourrait conférer un risque similaire, ou légèrement plus faible (voir rubrique « Effets indésirables »).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.

L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Accidents thromboemboliques veineux : Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de THS que plus tard (voir rubrique « Effets indésirables »). Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Par conséquent, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée chez ces patientes (voir rubrique « Contre-indications »).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge, une chirurgie importante, une immobilisation prolongée, une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), une grossesse/ période post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin de prévenir tout accident thromboembolique veineux après chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée prévue après une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera repris que lorsque la patiente aura retrouvé une mobilité complète. Dans le cas des femmes sans antécédents personnels d'accident thromboembolique veineux, mais dont un parent au premier degré présente des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (l'examen ne permet de détecter que certains troubles thrombophiliques).

Si un trouble thrombophile est identifié indépendamment des antécédents familiaux de thrombose ou si le trouble est « sévère » (par exemple, déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C ou association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être soigneusement évalué.

La survenue d'un accident thromboembolique veineux après le début du traitement impose l'arrêt de celui-ci. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter leurs médecins immédiatement en cas de signes évoquant une thrombose (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.
L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Maladie coronarienne : Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans coronaropathie préexistante ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement oestrogénique seul. Les données des essais randomisés contrôlés n'ont pas révélé d'augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement oestrogénique seul.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.
L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique : Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association estroprogestative et ou par des estrogènes seuls. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque basal d'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un AVC chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique « Effets indésirables »).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit.
L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Autres précautions d'emploi : Les estrogènes peuvent engendrer une rétention hydrique, par conséquent les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent être étroitement surveillées.

Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème, en particulier chez les patientes ayant un œdème angioneurotique héréditaire.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement oestrogénique ou hormonal de substitution, car

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

de rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides sanguins, conduisant à une pancréatite, ont été observés chez ces femmes lors d'un traitement oestrogénique. Le lien entre l'hypertriglycéridémie préexistante et le traitement oestrogénique vaginal local à faible dose est inconnu.

Les estrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid binding globulin), ce qui conduit à une élévation des taux des hormones thyroïdiennes totales circulantes (telles qu'elles sont mesurées par PBI (protein-bound iodine), des taux de T4 (mesurés sur colonne ou par dosage radioimmunologique) ou des taux de T3 (par dosage radioimmunologique). La fixation de T3 sur la résine est diminuée, ce qui reflète l'augmentation du taux de TBG. Les concentrations des fractions libres de T3 et de T4 restent inchangées.

Les taux d'autres protéines de fixation peuvent être élevés dans le sérum, comme la transcortine ou CBG (corticosteroid binding globulin), la SHBG (sex-hormone-binding globulin), ce qui entraîne une augmentation, respectivement, des corticoïdes et des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées. Le taux d'autres protéines plasmatiques peut être augmenté (angiotensinogène/ substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céroloplasmine).

La faible absorption systémique de l'estradiol lors de l'administration vaginale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques ») peut conduire à des effets moins prononcés sur les protéines de fixation plasmatiques qu'avec les hormones orales.

L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe des données indiquant une augmentation du risque de démence probable chez les femmes débutant un THS estroprogestatif combiné ou oestrogénique seul en continu après l'âge de 65 ans. Dans de rares cas des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement des tumeurs malignes du foie conduisant à des cas isolés d'hémorragie intra-abdominale potentiellement mortelle ont été observées après l'utilisation de substances hormonales telles que celles contenues dans ESTRING. En cas de symptômes sévères dans la région abdominale supérieure, de gonflement du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, le diagnostic différentiel doit tenir compte de la possibilité d'une tumeur hépatique.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales.

Le besoin en antidiabétiques oraux ou en insuline peut être modifié en raison de l'effet du produit sur la tolérance au glucose.

• Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'estrogène étant administré à l'intérieur du vagin et en raison des faibles taux libérés, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec ESTRING, système de diffusion vaginal est peu probable.

Toutefois, le prescripteur doit savoir que le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant le médicament, spécifiquement les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (par exemple, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

MENTIONS LEGALES LONGUES ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus pour être de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés en association avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des estrogènes.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à des modifications du profil des saignements utérins.

Le retrait d'ESTRING, système de diffusion vaginal doit être envisagé lors de l'utilisation d'autres préparations vaginales (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique : Les études d'interaction n'ont été menées que chez des adultes.

- **Grossesse et allaitement**

Grossesse : ESTRING n'est pas recommandé durant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ESTRING, système de diffusion vaginal impose son retrait immédiat. Les résultats de la plupart des études épidémiologiques conduites à ce jour sur l'exposition fœtale accidentelle aux estrogènes ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

Allaitement : ESTRING ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

ESTRING n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

- **Effets indésirables**

Voir aussi la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets indésirables dus au traitement local par ESTRING ayant été signalés dans les essais cliniques sur ESTRING à une fréquence de 1/1000 ou plus, ou rapportés en post-commercialisation sont indiqués ci-dessous :

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

<u>Classe de système d'organes</u>	<u>Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10</u>	<u>Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100</u>	<u>Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000</u>
Infections et infestations	Infection des voies urinaires, infection vaginale		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, gêne abdominale, gêne ano-rectale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé, hyperhidrose		
Affections du rein et des voies urinaires	Gêne au niveau de la vessie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Gêne vulvo-vaginale, prurit génital		Érosion vaginale [#] /Ulcération vaginale [#]

en post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été associés au traitement oestrogénique oral et/ou transdermique :

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

<u>Classe de système d'organes</u>	<u>Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10</u>	<u>Peu fréquent ≥1/1 000 à <1/100</u>
Infections et infestations		Vaginite, y compris candidose vaginale
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Dépression	Modifications de la libido, troubles de l'humeur
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse, céphalées, migraines, anxiété
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Thrombose 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/ mélasme, hirsutisme, prurit, éruption
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, crampes dans les jambes	
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins anormaux (mètrorragies/ petits saignements), douleurs mammaire, sensibilité mammaire, gonflement des seins, écoulement mammaire, leucorrhée	Modification du flux menstruel, modification de l'ectropion et des sécrétions cervicales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème
Investigations	Variation du poids (augmentation ou diminution), augmentation des triglycérides	

Risque de cancer du sein : L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein est observée chez les femmes recevant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement oestrogénique seul est nettement plus faible que celle observée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Etude « Million Women Study » (sur un million de femmes) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

<u>Tranche d'âge (ans)</u>	<u>Cas supplémentaires pour 1 000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*</u>	<u>Rapport de risque et IC à 95 % #</u>	<u>Cas supplémentaires pour 1 000 femmes utilisatrices d'un THS sur 5 ans (IC à 95 %)</u>
THS estrogénique seul			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Association estroprogestative			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

* Par rapport aux taux d'incidence de base dans les pays développés. # Rapport de risque global. Le rapport de risque n'est pas constant, mais augmentera avec la durée d'utilisation.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein variant d'un pays européen à l'autre, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera également de manière proportionnelle.

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

Études WHI aux USA : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

<u>Tranche d'âge (ans)</u>	<u>Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</u>	<u>Rapport de risque et IC à 95 %</u>	<u>Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS sur 5 ans (IC à 95 %)</u>
		CEE (Conjugated Estrogen), estrogène seul	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) *
		CEE+MPA (Médroxyprogesterone acétate), association estrogène et progestatif†	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* Étude WHI chez des femmes sans utérus, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

†Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement n'a été observée : après 5 ans, le risque était supérieur à celui des non-utilisatrices.

Cancer de l'ovaire : L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

L'utilisation à long terme d'un THS estrogénique seul ou d'une association estroprogestative a été associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude « Million Women Study », 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices a été observé après 5 ans de THS.

Risque d'accident thromboembolique veineux : L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Le THS entraîne une augmentation comprise entre 1, 3 et 3 du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année d'utilisation du TH (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les résultats des études WHI sont présentés :

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

Etudes WHI : risque supplémentaire de MTV après 5 ans d'utilisation

<u>Tranche d'âge (ans)</u>	<u>Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</u>	<u>Rapport de risque et IC à 95 %</u>	<u>Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS</u>
Estrogène oral seul*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Association estroprogestative orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Étude chez des femmes sans utérus

Risque de maladie coronarienne : L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue. Le risque de coronaropathie est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estroprogestatif âgées de plus de 60 ans (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Risque d'AVC ischémique : L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue. L'utilisation d'un traitement estrogénique seul ou estrogène + progestatif est associée à une augmentation d'un facteur allant jusqu'à 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS. Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation. Toutefois, le risque de base étant fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un AVC chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Etudes WHI avec traitements combinés: risque supplémentaire d'AVC ischémique* après 5 ans d'utilisation

<u>Tranche d'âge (ans)</u>	<u>Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</u>	<u>Rapport de risque et IC à 95 %</u>	<u>Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS sur 5 ans</u>
50 à 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 signalés en association avec un traitement estroprogestatif. L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

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

Démence probable après 65 ans (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

MENTIONS LEGALES LONGUES **ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL**

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: 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.

• **Surdosage**

ESTRING est destiné à un usage intravaginal et la dose d'estradiol est très faible. Le surdosage est donc improbable, mais s'il survient, le traitement sera symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

• **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et semi synthétiques, non associés.

Code ATC : G03C A03.

ESTRING, système de diffusion vaginal est un anneau vaginal, qui délivre environ 7,5 microgrammes/24 heures de 17 β-estradiol pendant 3 mois. ESTRING, système de diffusion vaginal n'est adapté qu'au traitement des symptômes urogénitaux dus à un déficit en estrogènes. Son profil pharmacocinétique montre qu'il n'est pas adapté aux symptômes de la ménopause nécessitant une dose d'estrogènes active par voie systémique (par exemple, symptômes vasomoteurs), ni à la prévention de l'ostéoporose. La substance active, le 17β-estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol humain endogène. L'estradiol provenant de l'anneau vaginal remplace la perte de production d'estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. Il agit localement pour restaurer le pH vaginal et éliminer ou atténuer les symptômes et signes du déficit urogénital en estrogène après la ménopause.

A priori ESTRING, système de diffusion vaginal augmenterait les concentrations cibles locales d'estradiol, tout en maintenant des concentrations plasmatiques systémiques très faibles et stables. Les données d'essais cliniques au-delà de 2 ans sont limitées et par conséquent, la durée maximale recommandée de traitement continu est de 2 ans.

• **Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'estradiol chez la femme sont bien connues et dépendent, dans une large mesure, de la libération de l'estradiol dans la circulation systémique. Les effets cliniques d'ESTRING sont donc régis par les caractéristiques de libération de l'anneau, système de diffusion vaginal.

Absorption : Après un bref pic initial, la libération d'estradiol à partir d'ESTRING, système de diffusion vaginal est constante (7,5 microgrammes/24 h) pendant au moins 90 jours, conformément à la loi de diffusion de Fick. À la suite de la libération initiale, les taux plasmatiques du pic d'estradiol atteignent environ 55 pg/mL (Cmax) en 3 heures (Tmax) lorsque la patiente applique le premier anneau sur un vagin atrophique, non traité

MENTIONS LEGALES LONGUES **ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL**

précédemment. Ce pic initial se dissipe rapidement et les concentrations plasmatiques d'estradiol reviennent aux niveaux post-ménopausiques (définis comme <20 pg/mL) en 4 heures, pour atteindre un niveau constant d'environ 10 pg/mL ou moins en 2 à 3 jours. Ce niveau est maintenu pendant la durée de la période de traitement de 90 jours et il est inférieur aux taux sériques d'estradiol généralement observés lors de l'utilisation d'un traitement estrogénique transdermique (environ 40 à 70 pg/mL). Aucune donnée n'est disponible sur la biodisponibilité absolue de l'estradiol d'ESTRING.

Distribution : La distribution des estrogènes exogènes est similaire à celle des estrogènes endogènes. Les estrogènes non liés circulants sont connus pour moduler la réponse pharmacologique. Les estrogènes circulent dans le sang sous forme liée à la SHBG (sex-hormone binding globulin/hormone sexuelle liée à la globuline) et à l'albumine. Un équilibre dynamique existe entre les formes conjuguées et non conjuguées d'estradiol et d'estrone, avec une interconversion rapide.

Biotransformation : L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Ses principaux métabolites sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués. La demi-vie plasmatique de l'estradiol est comprise entre 1 et 2 heures. La clairance plasmatique métabolique varie entre 450 et 625 mL/min/m². Les métabolites sont essentiellement excrétés via les reins sous forme de glucuronides et de sulfates. Les estrogènes subissent également une circulation entérohépatique. La diffusion vaginale des estrogènes évite le métabolisme de premier passage et l'absorption systémique est limitée.

Élimination : L'excrétion urinaire de l'estradiol total dans les urines de 24 heures, 4 et 12 semaines après l'application de l'anneau vaginal d'estradiol dans une étude de Phase 1, était respectivement de 7,23 ± 4,82 nmoles et 8,20 ± 5,45 nmoles.

Linéarité/non-linéarité : L'estradiol suit une cinétique linéaire apparente pour les concentrations systémiques allant jusqu'à 550 pmoles/L après l'administration d'un anneau vaginal contenant des doses de 2 à 400 mg.

• Données de sécurité préclinique

Le profil de toxicité de l'estradiol est bien connu. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le médecin prescripteur en plus de celles déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.

Les études sur l'élastomère de silicium ont indiqué qu'il n'est pas toxique dans les études *in vitro* et qu'il est apyrogène, non irritant et non sensibilisant dans les tests *in vivo* à court terme. L'implantation à long terme a induit une encapsulation égale ou inférieure au témoin négatif (polyéthylène). Aucune réaction toxique ni formation de tumeur n'a été observée avec l'élastomère de silicium.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

• Liste des excipients

Elastomère de silicium Q7-4735 A, élastomère de silicium Q7-4735 B, silicium liquide, sulfate de baryum.

• Incompatibilités

Sans objet.

MENTIONS LEGALES LONGUES
ESTRING® 2 MG, SYSTEME DE DIFFUSION VAGINAL

• Durée de conservation

2 ans.

• Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

• Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque anneau est conditionné individuellement dans un sachet rectangulaire thermosoudé constitué de l'extérieur vers l'intérieur : polyester/feuille d'aluminium/polyéthylène basse densité (PET/Alu/PEbd). Chaque sachet comporte une encoche de déchirure d'un côté et est conditionné dans une boîte en carton.

• Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après utilisation, l'anneau contient toujours une certaine quantité de la substance hormonale active, qui peut être dangereuse pour l'environnement. Pour cette raison, l'anneau usagé doit être placé dans son sachet d'origine ou dans un sac en plastique, qui sera ensuite fermé et éliminé dans des conditions de sécurité adéquates. Les anneaux usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni au tout-à-l'égout. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

• Numéro d'AMM, prix et conditions de prescription et délivrance

ESTRING 2 mg, système de diffusion vaginal ; système de diffusion vaginal en sachet (PET/Alu/PEbd), boîte de 1 : 34009 275 661 8 9

Liste II.

Médicament soumis à prescription médicale.

Non remboursé par la sécurité sociale.

EXPLOITANT : PFIZER PFE France – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris –
Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40.

® : marque déposée.

Date de révision du texte : 03/12/2015

Version n°003-12/15