

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rewellfem 10 microgrammes comprimés vaginaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé vaginal contient estradiol hémihydraté correspondant à 10 microgrammes d'estradiol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé vaginal.

Comprimés ronds, blancs et pelliculés, portant l'inscription "E" sur une face. Le diamètre du comprimé est d'environ 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'atrophie vaginale due à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Rewellfem peut être utilisé chez les femmes qui ont ou n'ont pas l'utérus intact.

Posologie

Les infections vaginales doivent être traitées avant de débuter le traitement par Rewellfem.

Le traitement peut débuter n'importe quel jour.

Dose initiale :

Un comprimé vaginal par jour pendant deux semaines.

Dose d'entretien :

Un comprimé vaginal deux fois par semaine.

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 aussi rubrique 4.4).

Pour les produits estrogéniques destinés à une application vaginale pour lesquels une exposition systémique à l'estrogène reste dans l'intervalle normalement observé après la ménopause, comme pour Rewellfem, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif (voir rubrique 4.4 'Hyperplasie et carcinome de l'endomètre').

En cas d'oubli d'une dose, la patiente la prendra dès qu'elle s'en rendra compte. Il faudra éviter de prendre une double dose.

Mode d'administration

Rewellfem est une estrogénothérapie locale administrée par voie vaginale à l'aide d'un applicateur.

Comment administrer le Rewellfem :

1. L'applicateur doit être retiré de sa feuille de fermeture.
2. Tout en tenant le tube, le piston de l'applicateur doit être tiré jusqu'à ce qu'il s'arrête. Un comprimé vaginal doit être placé fermement dans le support (extrémité large) du tube de l'applicateur.
3. L'applicateur doit être inséré avec précaution dans le vagin jusqu'à ce qu'une certaine résistance soit ressentie (8-10 cm).
4. Pour libérer le comprimé vaginal, il faut appuyer sur le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête. Le comprimé se collera immédiatement à la paroi du vagin. Il ne tombera pas si la patiente se lève ou marche.
5. Après chaque utilisation, avant une nouvelle utilisation, l'applicateur doit être nettoyé. Le tube et le piston doivent être nettoyés à l'aide d'un savon doux et rincés soigneusement à l'eau chaude du robinet. Le tube et le piston doivent être séchés à l'air sur une surface propre (par exemple, une serviette en papier).
6. L'applicateur doit être utilisé jusqu'à ce que l'emballage soit vide (18 ou 24 fois). Par la suite, il doit être éliminé avec les ordures ménagères.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées ou antécédents de ces tumeurs (par ex. cancer de l'endomètre) ;
- Saignement génital non diagnostiqué ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Thromboembolie veineuse ancienne ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Etat thrombophilique connu (par ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (par ex. angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux ;
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ;
- Porphyrisme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que lorsque les symptômes altèrent la qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et le THS ne sera maintenu que si le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Examen médical/suivi

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement hormonal, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Un examen clinique (y compris pelvien et mammaire) doit être réalisé en tenant compte de l'anamnèse et des contre-indications et précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à des examens médicaux périodiques dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente. Les femmes seront informées des modifications mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir 'Cancer du sein' ci-dessous). Des examens, y compris les procédures d'imagerie appropriées, par ex. une mammographie, doivent être réalisés selon les pratiques de dépistage actuelles et adaptés aux nécessités cliniques individuelles.

Le profil pharmacocinétique du Rewellfem montre qu'il y a très peu d'absorption systémique de l'estradiol pendant le traitement (voir rubrique 5.2). Cependant, comme il s'agit d'un médicament de THS, les éléments suivants doivent être pris en considération, en particulier en cas d'utilisation répétée ou prolongée de ce produit.

Situations nécessitant une surveillance

Si l'un des états suivants est présent, est survenu précédemment, et/ou s'est aggravé lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte du fait que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par des estrogènes, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose ;
- Facteurs de risque de maladies thromboemboliques (voir ci-après) ;
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par ex. antécédents familiaux de cancer du sein au 1er degré ;
- Hypertension ;
- Affections hépatiques (par ex. adénome hépatique) ;
- Diabète sucré avec ou sans complications vasculaires ;
- Cholélithiase ;
- Migraines ou céphalées (sévères) ;
- Lupus érythémateux disséminé ;
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- Epilepsie ;
- Asthme ;
- Otosclérose.

Le profil pharmacocinétique de Rewellfem montre qu'il y a très peu d'absorption d'estradiol durant le traitement (voir rubrique 5.2). De ce fait, la réapparition ou l'aggravation des situations mentionnées ci-dessus est moins probable que lors d'un traitement systémique avec des estrogènes.

Motifs d'interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une contre-indication et dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- première apparition de céphalées de type migraineux ;
- grossesse.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Les femmes dont l'utérus est intact qui ont été traitées précédemment par des estrogènes seuls, doivent être examinées avec attention afin d'exclure une hyperstimulation/malignité de l'endomètre avant de débuter un traitement avec Rewellfem.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome est augmenté quand des estrogènes systémiques sont administrés seuls pendant de longues périodes. Pour les produits estrogéniques destinés à une application vaginale pour lesquels une exposition systémique à l'estrogène reste dans l'intervalle normalement observé après la ménopause, comme pour Rewellfem, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.

Pendant un traitement avec estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux une absorption systémique mineure peut se produire chez certaines patientes, en particulier pendant les deux premières semaines d'administration quotidienne. Cependant, les concentrations plasmatiques moyennes d'E2 ($C_{\text{moy}} (0-24)$) de tous les jours d'évaluation sont restées dans l'intervalle normalement observé après la ménopause chez toutes les patientes (voir rubrique 5.2).

On ne sait avec certitude si l'utilisation prolongée (plus d'un an) ou répétée d'estrogènes appliqués localement dans le vagin est sans danger pour l'endomètre. Par conséquent, si le traitement est répété, il faudra le réévaluer au moins annuellement, en ayant une attention particulière pour tout symptôme d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre.

En règle générale, un traitement substitutif avec des estrogènes ne sera pas prescrit pour plus d'un an sans effectuer un nouvel examen clinique comprenant un examen gynécologique. Si, à quel que moment que ce soit, des saignements ou des spotting surviennent au cours du traitement, il faut en

rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure toute pathologie maligne. Il est recommandé aux patientes de consulter leur médecin en cas de survenue de saignements ou de spotting pendant leur traitement avec Rewellfem.

Une monothérapie estrogénique peut induire une prémalignité ou une transformation maligne des foyers résiduels d'endométriose. Une surveillance étroite est recommandée lors de l'utilisation de ce médicament chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriose, surtout si elles ont une endométriose résiduelle.

Les risques suivants ont été associés aux THS *systémiques* et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits estrogéniques destinés à une application vaginale pour lesquels une exposition systémique à l'estrogène reste dans l'intervalle normalement observé après la ménopause. Cependant, ils devraient être pris en compte en cas d'utilisation à long terme ou répétée de ce médicament.

Cancer du sein

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent l'absence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes n'ayant aucun antécédent de cancer du sein et prenant des oestrogènes par voie vaginale à faible dose. Il n'a pas été établi si les oestrogènes par voie vaginale à faible dose favorisent la récurrence du cancer du sein.

Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS *systémique* à base d'estrogènes seuls, qui apparaît dans les 5 ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

Thromboembolie veineuse

Les THS *systémiques* sont associés à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel épisode est plus probable au cours de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque accru de TEV et la prise d'un THS pourrait accroître ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont entre autres l'utilisation d'estrogènes, un âge avancé, une opération chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la grossesse/période postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'une TEV.

Comme pour tout patient en période post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV post-opératoire. Si une immobilisation prolongée doit faire suite à une intervention chirurgicale élective, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente sera à nouveau complètement mobile.

Chez les femmes sans antécédents personnels de TEV mais ayant des antécédents familiaux au premier degré de thrombose à un âge précoce, un dépistage peut être proposé après en avoir attentivement présenté les limitations (seuls certains désordres thrombophiliques peuvent être mis en évidence lors d'un dépistage).

Si un désordre thrombophilique associé à des antécédents familiaux de thrombose est identifié ou si le trouble est 'sévère' (par ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association de plusieurs déficits), les THS sont contre-indiqués.

La balance bénéfice-risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes prenant déjà un traitement anticoagulant chronique doit être attentivement évaluée.

Si une TEV se produit après l'instauration du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (par ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie des artères coronaires

Les données des études randomisées contrôlées n'ont révélé aucune augmentation du risque de maladie des artères coronaires chez la femme hystérectomisée utilisant un traitement *systémique* à base d'estrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement *systémique* à base d'estrogènes seuls est associé à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections

Les estrogènes peuvent induire une rétention hydrique et, par conséquent, les patientes présentant un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être étroitement surveillées.

Les femmes ayant une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement substitutif avec des estrogènes ou lors d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous estrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques responsables de pancréatites.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire ou acquis.

Les estrogènes augmentent les taux de la 'thyroxine-binding globulin' (TBG), conduisant à une augmentation des taux circulants totaux d'hormones thyroïdiennes (mesurés par PBI (*protein bound iodine*)), de T4 (par colonne ou radio-immunoessai) ou de T3 (par radio-immunoessai). La fixation de T3 sur les résines est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T3 et T4 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la protéine transporteuse du cortisol (*corticoid binding globulin*, CBG) et la protéine transporteuse des hormones sexuelles (*sex-hormone binding globulin*, SHBG) peuvent être augmentés, entraînant respectivement une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations en hormone libre ou biologiquement active sont inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'absorption systémique de l'estradiol lors d'une administration locale vaginale étant minimale (voir rubrique 5.2 'Propriétés pharmacocinétiques'), l'effet sur les protéines plasmatiques de liaison est probablement moins prononcé qu'avec un traitement hormonal systémique. Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. L'étude WHI tend à démontrer une augmentation du risque de démence probable chez les femmes commençant un traitement continu à base d'estrogènes seuls ou combiné après 65 ans.

L'applicateur intravaginal peut causer des lésions locales mineures, en particulier chez les patientes présentant une atrophie vaginale sévère.

Les données relatives aux risques associés aux THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, compte-tenu du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice-risque pourrait être plus favorable chez ces dernières que chez les femmes plus âgées.

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

Du fait de l'administration par voie vaginale et de l'absorption systémique minimale, des interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont peu probables avec Rewellfem. Cependant, les interactions avec d'autres traitements vaginaux appliqués localement devraient être envisagées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Rewellfem n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient durant le traitement par Rewellfem, ce dernier doit être arrêté immédiatement. A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques sur l'exposition accidentelle du fœtus à des estrogènes n'ont pas montré d'effet tératogène ni foetotoxique.

Allaitement

Rewellfem n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

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

Aucun effet connu.

4.8 Effets indésirables

Evénements indésirables rapportés lors des essais cliniques :

Plus de 673 patientes ont été traitées avec estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux lors des essais cliniques, y compris plus de 497 patientes traitées sur une période allant jusqu'à 52 semaines. Un essai clinique de 6 semaines avec Rewellfem impliquant au total 430 patients a confirmé le profil d'effets indésirables connu lors des premiers essais cliniques. Les événements indésirables liés aux estrogènes tels que douleurs mammaires, oedème périphérique et saignements post-ménopausiques ont été rapportés avec estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux à une très faible fréquence (proche du groupe placebo). S'ils survenaient néanmoins, ils étaient fort probablement uniquement présents en début de traitement.

Les effets indésirables observés avec une fréquence plus élevée chez les patientes traitées par estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux par rapport au placebo et potentiellement imputables au traitement, sont présentés ci-dessous.

Systèmes/organes	Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 ; < 1/100
Infections et infestations		Mycose vulvovaginale
Affections du système nerveux	Céphalée	
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur Hypertension
Affections gastrointestinales	Douleur abdominale	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash
Affections des organes de reproduction et du sein	Hémorragie vaginale, pertes vaginales ou gêne vaginale	
Investigations		Prise de poids

Expérience post-marketing

En plus des événements mentionnés ci-dessus, les réactions indésirables présentées ci-après ont été rapportées spontanément chez des patientes traitées par estradiol 25 microgrammes comprimés vaginaux, et sont considérées comme potentiellement imputables au traitement. La fréquence de recueil de ces réactions indésirables spontanées est très rare (< 1/10 000 année-patiente).

- Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiés (incluant kystes et polypes) : cancer du sein, cancer de l'endomètre ;
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par ex. réaction / choc anaphylactique) ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : rétention hydrique ;
- Affections psychiatriques : insomnie ;
- Affections du système nerveux : aggravation d'une migraine ;
- Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde ;
- Affections gastro-intestinales : diarrhée ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, rash érythémateux, rash prurigineux, prurit génital ;
- Affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, irritation vaginale, douleur vaginale, vaginisme, ulcération du vagin ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : inefficacité du médicament ;
- Investigations : prise de poids, augmentation du taux d'estrogènes dans le sang.

D'autres réactions indésirables ont été rapportées lors de l'administration d'un traitement systémique estroprogestatif. Comme les estimations de risque ont été faites sur base d'une exposition systémique, on ignore de quelle façon elles peuvent se transposer à un traitement local :

- maladie de la vésicule biliaire ;
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4).

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 estrogéniques destinés à une application vaginale pour lesquels une exposition systémique à l'estrogène reste dans l'intervalle normalement observé après la ménopause.

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS systémique a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS systémique par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ayant pris un THS pendant 5 ans, cela entraîne l'apparition d'1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Les THS systémiques sont associés à un risque relatif de 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'apparition d'un tel épisode est plus probable lors 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 une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95% #	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Etude chez des femmes sans utérus

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS *systémique* est associée à un risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique multiplié jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral 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 du traitement, mais comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95% #	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Rewellfem est destiné à être administré par voie intravaginale et la dose d'estradiol est très faible. Par conséquent, le risque de surdosage est très faible. Cependant, en cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et semi-synthétiques, monocomposés. Code ATC : G03CA03

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

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

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

Les estrogènes maintiennent le pH vaginal autour de la normale (4,5) ce qui favorise le développement d'une flore bactérienne normale.

Traitement des symptômes vaginaux du déficit en estrogènes : les estrogènes administrés par voie vaginale soulagent les symptômes de l'atrophie vaginale due au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Une étude multicentrique randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo a été réalisée pendant 12 mois afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux dans le traitement des symptômes de l'atrophie vaginale post-ménopausique.

Après 12 semaines de traitement avec estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux, l'évolution par rapport au début de l'étude a montré une amélioration significative, en comparaison avec le placebo, des trois critères primaires : l'Indice et la Valeur de Maturation Vaginale, la normalisation du pH vaginal et le soulagement des symptômes uro-génitaux modérés/sévères considérées comme les plus gênants par les patientes.

La tolérance d'estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux sur l'endomètre a été évaluée lors de l'étude pré-citée et lors d'un deuxième essai multicentrique réalisé en ouvert. Au total, 386 femmes ont subi une biopsie de l'endomètre au début de l'étude puis après 52 semaines de traitement. Le taux d'incidence d'hyperplasie et/ou de carcinome était de 0,52% (IC 95% : 0,06%, 1,86%), ne montrant aucune augmentation du risque.

Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo avec estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux a confirmé des améliorations significatives de la Valeur de Maturation Vaginale et la normalisation de la valeur du pH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les estrogènes sont bien absorbés par la peau, les muqueuses et le tractus gastro-intestinal. Après administration vaginale, l'estradiol est absorbé tout en évitant le métabolisme de premier passage.

Une étude randomisée de 12 semaines, monocentrique, en ouvert, à dose multiple et en groupes parallèles a été menée pour évaluer l'étendue de l'absorption systémique de l'estradiol contenu dans un comprimé d'estradiol de 10 microgrammes. Les patientes ont été randomisées en deux groupes 1:1 pour recevoir soit un comprimé vaginal de 10 microgrammes ou de 25 microgrammes d'estradiol. Les taux plasmatiques d'estradiol (E2), d'estrone (E1) et de sulfate d'estrone (E1S) ont été évalués. L'ASC₍₀₋₂₄₎ pour les taux plasmatiques d'E2 a augmenté de façon quasi-proportionnelle après l'administration de comprimés vaginaux de 10 microgrammes et de 25 microgrammes d'estradiol. L'ASC₍₀₋₂₄₎ a montré des taux d'estradiol systémique plus élevé pour les comprimés d'E2 de 10 microgrammes, par rapport au début d'étude, lors des jours 1, 14 et 83 de traitement, la différence étant significative lors du jour 1 et 14 (Tableau 1). Cependant, les concentrations plasmatiques moyennes d'E2 (C_{moy (0-24)}) de tous les jours d'évaluation sont restées dans l'intervalle normalement observé après la ménopause chez toutes les patientes. Les données des jours 82 et 83 ne montrent pas d'effets cumulatifs par rapport au début de l'étude lors du traitement d'entretien avec une administration deux fois par semaine.

Tableau 1 Valeurs des paramètres pharmacocinétiques des concentrations plasmatiques d'estradiol (E2) : estradiol 10 microgrammes comprimé vaginal

	AUC ₍₀₋₂₄₎	C _{moy (0-24)}
--	-----------------------	-------------------------

	pg·h/ml (moy. géom.)	pg/ml (moy. géom.)
Day -1	75,65	3,15
Day 1	225,35	9,39
Day 14	157,47	6,56
Day 82	44,95	1,87
Day 83	111,41	4,64

Les taux d'estrone et de sulfate d'estrone observés après 12 semaines d'administration d'estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux n'ont pas dépassé leur niveau du début de l'étude, c'est-à-dire qu'aucune accumulation d'estrone ou de sulfate d'estrone n'a été observée.

Une nouvelle étude pharmacocinétique de 14 jours avec Rewellfem a confirmé ces résultats.

Distribution

La distribution des estrogènes exogènes est similaire à celle des estrogènes endogènes. Les estrogènes sont largement distribués dans le corps et sont généralement retrouvés à des fortes concentrations dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les estrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et à l'albumine.

Biotransformation

Les estrogènes exogènes sont métabolisés de la même façon que les estrogènes endogènes. Les transformations métaboliques ont lieu principalement dans le foie. L'estradiol est converti de façon réversible en estrone. Tous deux peuvent être convertis en estriol, qui est le métabolite urinaire principal. Chez les femmes ménopausées, une partie significative des estrogènes circulants existe sous forme sulfoconjuguée, en particulier le sulfate d'estrone, qui sert de réservoir circulant à la formation d'estrogènes plus actifs.

Elimination

L'estradiol, l'estrone et l'estriol sont éliminés par voie urinaire avec les métabolites glucurono- et sulfoconjugués.

Populations particulières de patientes

L'absorption systémique d'estradiol lors d'un traitement par estradiol 10 microgrammes comprimés vaginaux a uniquement été évaluée chez les femmes ménopausées, âgées de 60-70 ans (en moyenne 65,4 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le 17 β -estradiol est une substance bien connue. Les études non-cliniques n'ont pas fourni de données additionnelles pertinentes par rapport à la tolérance clinique que celles figurant déjà dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hypromellose
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Macrogol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rewellfem 10 microgrammes comprimés vaginaux sont conditionnés sous plaquettes en PVC/PVDC/aluminium.

Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton accompagnées d'applicateurs scellés séparément dans une feuille d'aluminium.

Taille des emballages :

18 ou 24 comprimés vaginaux avec un applicateur dans chaque boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

On s'attend à ce que le 17 β -estradiol constitue un risque pour le milieu aquatique, en particulier pour les populations de poissons.

Voir rubrique 4.2 pour les instructions relatives au nettoyage et à l'élimination du dispositif d'application.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hongrie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE571715

LU : 2020090260

● 0897694 : 1x18 comprimés vaginaux

● 0897713 : 1x24 comprimés vaginaux

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/10/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2025