

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Aacifemine 0,5 mg, ovules.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ovule contient 0,5 mg estriol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Ovule à administrer par voie vaginale.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

- Traitement des symptômes vaginaux liés à une carence en œstrogènes:
  - Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une carence en œstrogènes chez la femme post-ménopausée.
- Comme traitement pré- et post-opératoire chez les femmes post-ménopausées devant subir une intervention vaginale.
- Comme auxiliaire diagnostique en cas de frottis cervical suspect.

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

Aacifemine est un produit ne contenant que des estrogènes qui peut être administré aux femmes avec ou sans utérus.

#### Posologie

- En cas d'atrophie du tractus urogénital inférieur:  
1 ovule par jour pendant les premières semaines (maximum 4 semaines), puis diminution progressive en fonction des symptômes, jusqu'à atteindre la posologie d'entretien (par exemple, 1 ovule 2 fois par semaine).
- Comme traitement pré- et post-opératoire chez les femmes post-ménopausées devant subir une intervention vaginale:  
1 ovule par jour pendant les 2 semaines précédant l'intervention; 1 ovule 2 fois par semaine pendant les 2 semaines suivant l'intervention.
- Comme auxiliaire diagnostique en cas de frottis cervical suspect:  
1 ovule tous les deux jours, pendant les 7 jours précédant le nouveau frottis.

Une dose oubliée doit être administrée dès qu'on s'en rend compte sauf si on ne constate l'oubli que le jour où la dose suivante doit être administrée. Dans ce cas, on doit sauter la dose oubliée et on doit continuer selon le schéma posologique normal. On ne peut jamais administrer deux doses le même jour.

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la plus petite dose efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

En cas d'administration deux fois par semaine, l'exposition systémique aux œstrogènes reste proche des valeurs postménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif (mais voir rubrique 4.4).

Chez les femmes qui n'utilisent pas de THS ou chez les femmes qui changent d'un THS continu combiné, le traitement peut être débuté le jour souhaité. Chez les femmes qui changent d'un THS cyclique ou d'un THS continu séquentiel, le traitement doit débiter une semaine après le cycle précédent.

#### Mode d'administration

Les ovules d'Aacifemine doivent être insérés par voie vaginale avant le coucher.

### **4.3 Contre-indications**

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes œstrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal d'étiologie inconnue ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Accident thromboembolique veineux idiopathique ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Affections thrombophiliques connues (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angine de poitrine, infarctus du myocarde, par exemple) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Porphyrie.

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

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être initié que lorsque les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation 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.

Les données sont limitées concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce. Néanmoins, le risque absolu étant faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

#### Examen médical / suivi

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Des examens physiques (en particulier pelvien et mammaire) doivent être réalisés en tenant compte de cette anamnèse, des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à un examen médical périodique dont la fréquence et la nature seront adaptées à chaque patiente. Les femmes seront informées des anomalies mammaires devant être signalées à leur médecin ou infirmière (voir la section 'Cancer du sein' ci-dessous). Des contrôles

réguliers, y compris une mammographie, adaptés aux nécessités cliniques individuelles, doivent être réalisés selon les pratiques de dépistage actuelles.

#### Conditions 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 prendre en compte que ces états sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par Acifemine en particulier:

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Antécédents thromboemboliques ou présence de facteurs de risque (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, (p.ex. cancer du sein chez un parent de premier degré)
- Hypertension
- Affections hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
- Lithiase biliaire
- Migraines ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Epilepsie
- Asthme
- Otosclérose

#### Motifs d'interruption immédiate du traitement

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

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Nouvel épisode de céphalée de type migraineux
- Grossesse

#### Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

- Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est accru lorsque des œstrogènes systémiques sont administrés seuls pendant des périodes prolongées.
- En cas d'administration deux fois par semaine, l'exposition systémique aux œstrogènes reste proche des valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.
- La sécurité pour l'endomètre d'une administration vaginale à long terme (plus d'un an) ou répétée d'œstrogènes, est incertaine. En cas de traitement répété, il convient donc de réévaluer le traitement au moins une fois par an.
- Une stimulation oestrogénique non compensée peut entraîner une transformation pré-maligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriose. Il est donc conseillé d'être prudent lorsqu'on utilise ce produit chez les femmes hystérectomisées en raison d'une endométriose, en particulier s'il est établi qu'elles présentent une endométriose résiduelle.
- Si des saignements ou un « spotting » surviennent à tout moment pendant le traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre afin d'exclure toute affection maligne de l'endomètre.

Pour éviter la stimulation de l'endomètre, on ne peut pas dépasser la posologie quotidienne d'une application (0,5 mg d'estriol). On ne peut pas non plus administrer cette posologie maximale plus de quelques semaines (**maximum 4 semaines**). Il ressort d'une étude épidémiologique qu'un traitement de longue durée avec de faibles doses d'estriol par voie orale, mais pas d'estriol par voie vaginale, pourrait augmenter le risque de cancer de l'endomètre. Ce risque augmentait avec la durée de la période de traitement et disparaissait dans l'année suivant l'arrêt du traitement. Le risque accru concernait notamment les tumeurs moins invasives et fortement différenciées.

*Les risques suivants ont été associés à un THS  **systémique**  et s'appliquent dans une moindre mesure aux ovules d'Aacifemine pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes reste proche des valeurs postménopausiques normales s'ils sont administrés deux fois semaine. Ces risques doivent néanmoins être pris en compte en cas d'utilisation à long terme ou répétée de ce produit.*

#### 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.

THS, et en particulier les traitements combinés œstroprogestatifs, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique du cancer du sein. Des études cliniques ont indiqué que la probabilité accrue de développer une densité mammographique était plus faible chez les sujets traités à l'estriol que chez les sujets traités avec d'autres œstrogènes.

#### Cancer ovarien

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

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse indiquent un risque légèrement accru chez les femmes prenant un THS  **systémique**  uniquement à base d'œstrogènes, et ce risque devient apparent dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue au cours du temps après l'arrêt du traitement.

#### Maladie thromboembolique veineuse

- Le THS  **systémique**  est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de développer un épisode thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable lors de la première année de THS (voir rubrique 4.8).
- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), grossesse/postpartum ou lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'une thrombose veineuse.
- Comme pour tous les patients en période postopératoire, il convient d'envisager des mesures prophylactiques pour prévenir tout épisode de TEV susceptible de survenir après l'intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée est prévue suite à une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'interrompre temporairement le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit être repris qu'après mobilisation complète de la patiente
- Les patientes qui ont un antécédent de TEV ou une thrombophilie présentent un risque accru de TEV. Le THS peut accroître ce risque. Un antécédent personnel ou familial de TEV grave

ou des antécédents d'avortements spontanés récidivants doivent être investigués pour exclure une prédisposition à une thrombophilie. Jusqu'à l'évaluation minutieuse des facteurs thrombophiliques ou l'initiation d'un traitement anticoagulant, le THS doit être considéré comme une contre-indication chez ces patientes.

- Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque du THS.
- Chez les femmes n'ayant pas d'antécédents personnels de TEV, mais avec un parent au premier degré ayant des antécédents de thrombose présenté à un jeune âge, le dépistage peut être proposé après un rappel attentif de ses limites (seule une partie des anomalies thromboemboliques peuvent être dépistée). Si un défaut thrombophilique autre que la thrombose est identifiée chez les membres de la famille ou si le défaut est « sévère » (par exemple déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine ou une combinaison de ces défauts), les THS sont contre-indiqués.
- Si une TEV se produit après le début 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 (c'est-à-dire gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

#### Maladie des artères coronaires

##### *THS uniquement à base d'œstrogènes*

Des données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant une thérapie **systémique** uniquement à base d'œstrogènes.

#### Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement **systémique** uniquement à base d'œstrogènes est associé à un risque jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne se modifie pas avec l'âge ni avec la durée depuis la ménopause. Néanmoins, étant donné qu'à l'état basal, le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

#### Autres conditions

Les œstrogènes peuvent induire une rétention hydrosaline et, par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal seront étroitement surveillées. Les patientes ayant une insuffisance rénale terminale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite car les taux circulants des substances actives d'Aacifemine sont susceptibles d'augmenter.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant un traitement de substitution œstrogénique ou un traitement hormonal de substitution, car de rares cas d'augmentation importante des taux plasmatiques de triglycérides conduisant à une pancréatite, ont été signalés avec le traitement à base d'œstrogènes administré au cours de cette affection.

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.

Les œstrogènes augmentent les taux de TBG (globuline fixant la thyroxine), ce qui conduit à une augmentation des taux d'hormone thyroïdienne totale circulante, mesurés par les taux de PBI (iode lié aux protéines), de T4 (par colonne ou par radio-immunodosage) ou de T3 (par radio-immunodosage). La fixation de T3 sur la résine est diminuée, reflétant des taux élevés de TBG. Les concentrations de T3 libre et de T4 libre sont inchangées. D'autres protéines de liaison peuvent présenter des taux sériques élevés, comme la transcortine (CBG) ou la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles), ce qui entraîne une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations d'hormones actives libres ou biologiques sont inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentés (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-I-antitrypsine, céruloplasmine).

Il n'existe pas de preuve concluante quant à l'amélioration des fonctions cognitives. L'étude WHI tend à démontrer une augmentation du risque de démence probable chez les femmes commençant, après 65 ans, un traitement combiné continu à base d'estrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone. On ignore si ces observations s'appliquent aussi aux femmes post-ménopausées plus jeunes ou aux autres THS.

L'utilisation d'estriol cause une faible diminution de FSH et LH. L'influence de l'estriol sur les autres résultats des tests endocriniens de laboratoire est inconnue.

#### Utilisation concomitante de médicaments contre l'hépatite C

L'utilisation concomitante de médicaments contre l'hépatite C contenant ombitasvir / paritaprevir / ritonavir avec ou sans dasabuvir et de médicaments contenant de l'éthinylestradiol peut déterminer une augmentation du taux des transaminases (ALT). Voir rubrique 4.5 pour plus de détails.

La qualité des préservatifs en latex pourrait être réduite par les excipients gras présents dans les ovules d'Aacifemine.

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

En raison de l'administration par voie vaginale et de l'absorption systémique minimale, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives est peu probable avec Aacifemine. Cependant, la possibilité d'interactions avec d'autres traitements locaux administrés par voie vaginale doit être prise en compte.

Les interactions suivantes décrites lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés peuvent aussi être pertinentes pour Aacifemine.

Le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté par l'utilisation simultanée d'inducteurs enzymatiques, notamment les enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple, la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, et l'éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs enzymatiques puissants, se comportent comme des inducteurs quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des hormones stéroïdiennes.

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

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à un effet diminué et à des modifications du profil de saignement utérin.

Au cours d'essais cliniques menés sur le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprèvir hydraté/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, les augmentations du taux d'ALT dépassant par plus de cinq fois la limite normale supérieure (LNS) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes qui recevaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol. D'autre part, les femmes qui utilisaient une autre forme d'œstrogène que l'éthinylestradiol (p.ex., œstradiol, œstriol ou œstrogènes conjugués) présentaient une augmentation du taux d'ALT comparable à celles qui ne prenaient aucune œstrogène. Cependant, en raison du nombre limité de sujets qui utilisent ces autres formes d'œstrogène, la prudence est de mise lorsqu'elles sont administrées en association avec le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprèvir hydraté/ritonavir avec ou sans dasabuvir

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

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'estriol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). A ce jour, les résultats issus de la plupart des études épidémiologiques sur l'exposition accidentelle du fœtus aux œstrogènes n'ont révélé aucun effet tératogène ou toxique pour le fœtus.

Aacifemine n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une grossesse survient durant le traitement par Aacifemine, ce dernier doit être arrêté immédiatement.

##### Allaitement

Aacifemine n'est pas indiqué pendant l'allaitement. L'estriol est excrété dans le lait de la mère et peut diminuer la production de lait.

##### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur la fertilité masculine et féminine. Chez l'animal, l'existence d'un effet sur la fertilité n'est pas clairement établie (voir rubrique 5.3).

Il faut tenir compte de la possibilité que la qualité du latex des préservatifs puisse être diminuée par les excipients gras présents dans Aacifemine ovules.

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

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité :

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques sur Aacifemine.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature et pendant la surveillance post-marketing. Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Peu fréquent	Rétention hydrique Rétention liquidienne

<b>Affections gastro-intestinales</b>	Peu fréquent	Nausées
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquence indéterminée	Dysurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Peu fréquent	Sensibilité mammaire, inconfort ou douleur dans les seins Saignements post-ménopausiques Sécrétions cervicales, Sensation de brûlure génitale, sensation de brûlure vulvovaginale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Peu fréquent	Irritation et prurit local
	Fréquence indéterminée	Symptômes pseudo-grippaux

Ces effets indésirables sont généralement transitoires mais ils peuvent également indiquer l'utilisation d'une posologie trop élevée.

#### Effets de classe associés aux THS systémiques

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux ovules d'Aacifemine, pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes reste proche des valeurs postménopausiques normales s'ils sont administrés deux fois par semaine.

#### Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS **systémique** a été associée à un risque légèrement accru de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé (RR 1,43 ; IC à 95 % : [1,31-1,56]). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans recevant un THS pendant 5 ans, cela entraîne environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans ne prenant aucun THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

#### Risque de thromboembolie veineuse

Le THS **systémique** est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

#### **Etudes WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation.**

Intervalle d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS
<b>Estriol par voie orale seul*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

\* Etude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

#### Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

Le THS **systemique** est associé à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS, voir rubrique 4.4.

#### **Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'AVC ischémique\* pour une durée de traitement de plus de 5 ans**

Intervalle d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes du placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*Aucune différence n'a été faite entre les AVC ischémique et hémorragique

D'autres effets indésirables ont été signalés et associés au traitement œstrogénostatif systémique. En l'absence de données, on ignore si Aacifemine est différent à cet égard.

- Tumeurs œstrogénodépendantes bénignes et malignes, p. ex. cancer de l'endomètre. Pour des informations complémentaires (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4) ;
- Thromboembolie veineuse (c.-à-d.: thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs et embolie pulmonaire) est plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. En l'absence de données on ne sait pas si Aacifemine est différent à cet égard. Pour des informations complémentaires, (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4) ;
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral;
- Affections biliaires;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire;
- Démence probable au-delà de 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

La toxicité aiguë de l'estriol chez l'animal est très faible. Un surdosage après administration d'Aacifemine par voie vaginale est improbable. Cependant, en cas d'ingestion de grandes quantités d'ovules, des nausées, des vomissements et chez les femmes, une hémorragie de privation peuvent

apparaître. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Si nécessaire, on instaurera un traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : œstrogènes naturels ou semi-synthétiques, code ATC : G03C A04.

#### Mécanisme d'action

Aacifemine contient de l'estriol, une hormone féminine naturelle. Contrairement aux autres œstrogènes, l'estriol a une courte durée d'action. L'estriol peut être utilisé pour traiter les plaintes dues à une carence en œstrogènes. En cas d'atrophie vaginale, l'estriol administré par voie vaginale induit la normalisation de l'épithélium urogénital et favorise le rétablissement de la microflore normale et du pH physiologique du vagin.

**Traitement des symptômes vaginaux liés à une carence en œstrogènes** : l'application vaginale d'œstrogènes soulage les symptômes d'une atrophie vaginale secondaire à une carence en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées.

#### Efficacité et sécurité cliniques

- Un soulagement des symptômes vaginaux était obtenu pendant les premières semaines du traitement
- Des saignements vaginaux n'ont été que rarement signalés après le traitement par Aacifemine.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

L'administration par voie vaginale de l'estriol garantit une disponibilité optimale au site d'action. L'estriol est également absorbé dans le sang, comme le montre l'augmentation rapide des taux plasmatiques d'estriol non conjugué.

#### Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. Après application vaginale de 0,5 mg d'estriol le  $C_{max}$  est environ 100 pg/ml, le  $C_{min}$  environ 25 pg/ml et le  $C_{moyen}$  environ 70 pg/ml. Après 3 semaines d'administration journalière de 0,5 mg d'estriol par voie vaginale, le  $C_{moyen}$  a diminué jusqu'à 40 pg/ml.

Au cours d'une étude clinique, les taux plasmatiques médians, mesurés 12 heures après l'administration de la crème d'estriol pendant 12 semaines, étaient de 8,5 pg/ml (intervalle interquartile [IIQ] : [3,3-24,3]). Après une administration trois fois par semaine pendant une durée médiane de 21 mois (IIQ : [9,2-38,4]), les taux sériques médians d'estriol dans le groupe chronique étaient de 5,5 pg/ml (IIQ : [1,9-10,2]).

#### Biotransformation

L'estriol se lie presque en totalité (90 %) à l'albumine plasmatique. Contrairement à d'autres œstrogènes, l'estriol se lie très peu à la SHBG (sex hormone binding globulin). Le métabolisme de l'estriol consiste essentiellement en conjugaison et déconjugaison au cours du cycle entéro-hépatique.

#### Élimination

L'estriol, qui est un produit final de dégradation métabolique, est essentiellement excrété dans les urines sous forme conjuguée. Une petite partie (2 % environ) est excrétée dans les fèces, principalement sous forme d'estriol non conjugué.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la substance active est linéaire en fonction de la dose et du temps.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le potentiel cancérigène de l'estriol n'a pas été étudié dans le cadre d'études à vie sur des rongeurs.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Graisse dure avec des additifs (éther stéarylique de macrogol et ricinoléate de glycéryl).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver entre 2 et 25°C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité'.

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

L'emballage contient 3 plaquettes de 5 ovules à 0,5 mg d'estriol.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irlande

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE : BE123882  
LU : 2006109067

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 08/1983

Date de dernier renouvellement: 25 septembre 2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 02/2026.