

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aacifemine 2 mg, comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg d'estriol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient jusqu'à 100 mg de lactose monohydraté. La quantité de lactose monohydraté est environ 88,25 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à administrer par voie orale.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en estrogène chez les femmes post-ménopausées.
- 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 des symptômes de carence en estrogène:
4-8 mg par jour pendant les premières semaines, puis diminution progressive en fonction des symptômes, jusqu'à atteindre la posologie d'entretien (par exemple, 1 à 2 mg/jour). La plus petite dose efficace doit être utilisée. En cas d'un traitement de longue durée chez des femmes dont l'utérus est intact, un contrôle de l'endomètre ou l'utilisation simultanée d'un progestatif est recommandée (voir aussi rubrique 4.4).
- Un progestatif doit généralement être administré en supplément pendant au moins 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours. Les seuls progestatifs recommandés sont ceux qui sont approuvés dans le cadre d'un traitement combiné avec œstrogènes. Concernant l'utilisation du progestatif, se référer à l'information sur la préparation concernée.
- Chez les femmes ayant subi une hystérectomie, il est déconseillé de compléter le traitement avec un progestatif si aucun diagnostic d'endométriose n'a été préalablement établi

- Comme traitement pré- et post-opératoire chez les femmes post-ménopausées devant subir une intervention vaginale:
4-8 mg par jour pendant les 2 semaines précédant l'intervention; 1-2 mg par jour pendant les 2 semaines suivant l'intervention.
- Comme auxiliaire diagnostique en cas de frottis cervical suspect:
2-4 mg par jour pendant les 7 jours précédant le nouveau frottis.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris avec un peu d'eau ou d'un autre liquide, de préférence toujours au même moment de la journée.

Il est important de prendre la dose quotidienne totale en une seule fois (voir rubrique 4.4).

Une dose oubliée doit être prise dès que l'on s'en rend compte, sauf si l'oubli remonte à plus de 12 heures. Dans ce cas, on doit sauter la dose oubliée et on doit prendre la dose suivante au moment habituel.

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).

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.

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 œstrogénodépendantes, (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 de l'endomètre et carcinome

Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est plus élevé lorsque les œstrogènes sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. Le risque accru de cancer de l'endomètre signalé chez les patientes utilisant uniquement des œstrogènes est 2 à 12 fois plus élevé que chez les patientes non traitées, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes utilisée (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt, le risque de traitement peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes n'ayant pas subi une hystérectomie, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou le traitement combiné continu œstroprogestatif permet de prévenir l'excès de risque associé au THS à base d'œstrogènes seuls.

La stimulation œstrogénique non compensée peut induire une transformation pré maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. L'ajout d'un progestatif au traitement de substitution par

œstrogènes doit donc être envisagé chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, si l'on sait qu'elles présentent des foyers résiduels d'endométriose.

Des métrorragies ou un « spotting » peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si des métrorragies ou un spotting apparaissent après une certaine durée de traitement ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause en réalisant des examens complémentaires, qui peuvent inclure une biopsie de l'endomètre afin d'exclure la présence d'une tumeur maligne de l'endomètre.

Il ressort des études cliniques que l'utilisation de doses réparties sur la journée et l'utilisation prolongée de fortes doses d'estriol (plus de 8 mg par jour) peut conduire à une stimulation de l'endomètre. De plus, une étude épidémiologique a montré qu'un traitement de longue durée avec des faibles doses d'estriol par voie orale pourrait augmenter le risque de cancer de l'endomètre.

Ce risque augmentait avec la durée du traitement et disparaissait dans l'année suivant l'arrêt du traitement. L'augmentation du risque concernait notamment des tumeurs moins invasives et hautement différenciées.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, il faut prendre les précautions suivantes:

- La dose journalière totale doit être prise en une fois.
- La patiente doit savoir qu'elle doit consulter un médecin en cas de saignements vaginaux. Les saignements vaginaux en cours de traitement doivent toujours être examinés.
- Pendant un traitement de longue durée l'endomètre doit être contrôlé au moins une fois par an. Une autre possibilité consiste à y associer un progestatif pendant au moins 12-14 jours de chaque mois calendrier.

Il faut tenir compte d'un risque accru de cancer du sein associé à un traitement combiné œstroprogestatif quand on prend la décision de contrôler l'endomètre ou d'associer un progestatif. Il n'y a pas d'indications qu'un traitement par de l'estriol seul par voie orale augmente le risque de cancer du sein.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement œstroprogestatif combiné

L'essai randomisé contrôlé versus placebo (Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS œstroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par œstrogènes seuls

Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association œstrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

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.

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 par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Maladie thromboembolique veineuse

- Le THS 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'oestrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m²), 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 tout patient en post-opératoire, une attention scrupuleuse doit être apportée aux mesures prophylactiques de prévention de TEV post-opératoire. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie programmée, il est recommandé d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit être repris qu'après mobilisation complète de la patiente.
- 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.
- Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque du THS.
- 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

Il n'y a aucune donnée provenant d'études contrôlées et randomisées concernant une protection contre l'infarctus du myocarde, chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne existante, qui ont reçu un THS combiné ou par œstrogènes seuls.

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 à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement œstroprogestatif combiné et le traitement à base d'œstrogènes seuls sont associés 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-1-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'œstrogènes 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.

Augmentations du taux d'ALAT

Au cours d'essais cliniques menés auprès de patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec le schéma thérapeutique combiné ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, les augmentations du taux d'ALAT dépassant par plus de cinq fois

la limite normale supérieure étaient significativement plus fréquentes chez les femmes qui recevaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De même, parmi les patientes traitées par glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir /velpatasvir/voxilaprèvir, des augmentations du taux d'ALAT ont été observées chez les femmes qui recevaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des CHC. D'autre part, les femmes qui utilisaient une autre forme d'œstrogène que l'éthinylestradiol (par exemple, œstradiol) et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine présentaient une augmentation du taux d'ALAT comparable à celles qui ne prenaient aucun 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 combinaison avec les schémas thérapeutiques combinés suivants : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

Aacifemine 2 mg, comprimés contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

Effet d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux à base d'œstrogènes diminuent considérablement les concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'administration concomitante, en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine.

Cela peut réduire le contrôle des convulsions. Bien que l'interaction potentielle entre le traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait fait l'objet d'aucune étude, on s'attend à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui pourrait conduire à une réduction du contrôle des convulsions chez les femmes prenant les deux médicaments en même temps.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours d'essais cliniques menés sur le schéma thérapeutique combiné ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), 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, tels que des CHC. Des augmentations du taux d'ALAT ont également été observées avec le schéma glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprévir chez des femmes recevant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que des CHC.

D'autre part, les femmes qui utilisaient une autre forme d'œstrogène que l'éthinylestradiol (p.ex., œstradiol) et ombitasvir /paritaprévir /ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine 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 les schémas thérapeutiques combinés suivants : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

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).

Les comprimés d'Aacifemine peuvent être utilisés pour le traitement des femmes post-ménopausées. On ne s'attend pas à des conséquences post-natales de la thérapie estriol car l'administration se termine avant une implantation possible.

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 :

Des effets indésirables tels qu'un spotting ou de légères métrorragies ont été observés chez quelques femmes au cours de certaines études réalisées avec Aacifemine comprimés. D'autres effets indésirables, survenus de manière sporadique et souvent transitoires, étaient une hypersécrétion cervicale, une tension ou une douleur dans les seins, des nausées et une rétention hydrique.

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).

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|--|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Rétention hydrique Rétention liquidienne |
| Affections gastro-intestinales | Peu fréquent | Nausées |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Peu fréquent | Sensibilité mammaire, inconfort ou douleur dans les seins Saignements post-ménopausiques Sécrétions cervicales |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 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.

Risque de cancer du sein

On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant une thérapie oestroprogestative combinée pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée de l'utilisation (voir rubrique 4.4).

Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

| Âge au début du THS (ans) | Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)* | Risque relatif | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans |
|--------------------------------|---|----------------|---|
| THS par oestrogènes seuls | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Association oestroprogestative | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

| Âge au début du THS (ans) | Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)* | Risque relatif | Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans |
|---------------------------------------|--|----------------|--|
| THS par oestrogènes seuls | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Association oestroprogestative | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etudes WHI US – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

| Intervalle d'âge (ans) | Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans | Risque relatif & IC à 95 % | Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) |
|---|---|----------------------------|---|
| CEE (œstrogènes équin conjugués) seuls | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)* |
| CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif ‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | +4 (0-9) |

‡Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

* Etude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein.

Risque de cancer endométrial

Femmes ménopausées avec un utérus

Le risque de cancer endométrial est d'environ 5/1 000 femmes avec un utérus ne prenant pas de THS. Chez les femmes avec un utérus, la prise de THS avec œstrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer endométrial (voir rubrique 4.4).

Les études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du risque de cancer endométrial varie entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires pour 1 000 femmes âgées entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée de traitement par œstrogènes seuls et en fonction de la dose d'œstrogènes.

L'ajout d'un progestatif au traitement par œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. L'étude MWS (Million Women Study) a montré que la prise d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant 5 ans n'augmentait pas le risque de cancer endométrial (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par oestrogènes seuls ou par une combinaison d'oestrogènes et de progestatifs 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 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, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

L'utilisation à long terme d'un THS à base d'œstrogènes seuls et d'un THS œstroprogestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien. Au cours de l'étude MWS, un THS de 5 ans donnait lieu à 1 cas supplémentaire par 2500 utilisatrices.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS 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.

| Age (années) | Incidence pour 1 000 patientes placebo sur une période de 5 ans | Risque relatif et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'un THS |
|--|---|-----------------------------|---|
| Œstrogènes seuls per os* | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Combinaison œstrogènes et progestatifs per os | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1-13) |

*Etude chez les femmes hystérectomisées

Risque de coronaropathie

Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS œstroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative est associée 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 supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période de 5 ans d'utilisation.

| Intervalle d'âge (ans). | Incidence par 1 000 femmes placebo sur une période de 5 ans. | Risque relatif et IC à 95 %. | Cas supplémentaires par 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 œstroprogestatif 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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@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

La toxicité aiguë de l'estriol chez l'animal est très faible. On ne doit dès lors pas s'attendre à des symptômes toxiques si un certain nombre de comprimés sont pris simultanément. En cas de surdosage aiguë, 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 : estrogènes naturels ou semi-synthétiques, code ATC : G03C A04.

Mécanisme d'action

Aacifemine contiennent de l'estriol, une hormone féminine naturelle. Contrairement aux autres estrogènes, l'estriol a une courte durée d'action. L'estriol peut être utilisé pour traiter les plaintes dues à une carence en estrogènes. 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

Après administration orale, l'estriol est rapidement et pratiquement entièrement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales d'estriol non conjugué sont atteintes dans l'heure suivant l'administration. Après administration orale de 8 mg d'estriol le C_{max} est environ 200 ng/ml, le C_{min} environ 20 ng/ml et le C_{moyen} environ 40 ng/ml.

Biotransformation

L'estriol se lie presque en totalité (90 %) à l'albumine plasmatique. Contrairement à d'autres estrogènes, 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

Amidon de pomme de terre, polyvidone, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal anhydre, lactose monohydrate.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Les comprimés Aacifemine doivent être conservés entre 2°C et 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage contient 1 ou 3 plaquettes de 30 comprimés à 2 mg.
Les comprimés portent le code "DG8" sur une face.

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 : BE012686 – LU : 2005038703 – national number : 000076

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

Date de première autorisation: 06/1973

Date de dernier renouvellement: 25 septembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2025

Date d'approbation du texte : 09/2025