ANSM - Mis à jour le : 07/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLPOTROPHINE, capsule vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Promestriène ..... 0,01000 g

Pour une capsule vaginale.

Excipient(s) à effet notoire : Parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), Parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une capsule par jour, par voie vaginale par cures de 20 jours.

Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir également rubrique 4.4).

Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre) ;

- Métrorragies de cause non diagnostiquée ;
- Hyperplasie de l’endomètre non traitée ;
- Antécédents ou présence de thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Thrombophilie connue (par exemple déficit en protéine S, en protéine C ou en antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Maladie thromboembolique artérielle évolutive ou récente (par exemple angor, infarctus du myocarde) ;
- Hépatopathie aiguë ou antécédents d’hépatopathie jusqu’à la normalisation du bilan hépatique ;
- Porphyrie.
- Allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- En association avec des produits spermicides et en cas d’utilisation de préservatifs masculins en latex (voir rubrique 4.5) ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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

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

Examens cliniques/surveillance

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

Situations nécessitant une surveillance

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

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

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

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

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

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

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

Pour les produits à base d'estrogènes pour administration par voie vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.

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

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

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

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

Cancer du sein

Les données 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 récidive du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

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

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

Thrombo-embolie veineuse

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

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

Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV sont : traitement estrogénique, âge avancé, intervention chirurgicale lourde, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/période du post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les TEV.

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

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

anomalies thrombophiliques).

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

Le rapport bénéfice-risque de l'utilisation d'un THS chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant régulier doit être évalué attentivement.

En cas d'apparition d'une TEV après l'instauration du traitement, celui-ci doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles remarquent un symptôme possible de thrombo-embolie (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique subite, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC)

Estrogènes seuls

Les données d'études randomisées n'ont pas montré d'augmentation du risque de MC chez les femmes hystérectomisées qui utilisent un traitement systémique à base d'estrogène seul.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements systémiques par estrogènes seuls sont associés à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le délai depuis la ménopause. Cependant, puisque le risque de base d'accident vasculaire cérébral est très dépendant de l'âge, le risque global chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres situations

Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique et les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent donc être étroitement surveillées.

Les patientes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées au cours d'un traitement de substitution estrogénique ou de tout traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentations importantes des taux de triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été rapportés lors d'un traitement estrogénique dans cette situation.

Les estrogènes augmentent le taux de TBG (thyroxine-binding globuline), ce qui entraîne une augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes totales en circulation, mesurés par le dosage de l'iode protéique (PBI, protein-bound iodine), du taux de T4 (par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage) ou de T3 (par radio-immunodosage). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T4 et de T3 libres ne sont pas modifiées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison, telles que la CBG (corticosteroid-binding globulin) ou la SHBG (sex hormone-binding protein) peuvent être élevés, en entraînant respectivement une augmentation des corticoïdes et des stéroïdes sexuels en circulation. Les taux d'hormones libres ou biologiquement actives ne sont pas modifiés. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentés (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Certaines données indiquent une augmentation du risque de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS continu combiné ou estrogénique après l'âge de 65 ans.

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

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

Associations contre-indiquées

Préservatifs masculins en latex

Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.

Associations déconseillées

Spermicides

Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

Associations à prendre en compte

Du fait de l’administration par voie vaginale et de l’absorption systémique minimale, des interactions cliniquement pertinentes de COLPOTROPHINE, capsule vaginale avec d’autres médicaments sont peu probables. Cependant, la possibilité d’interactions avec d’autres traitements locaux administrés par voie vaginale doit être prise en compte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

COLPOTROPHINE, capsule vaginale n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de survenue d’une grossesse pendant le traitement par COLPOTROPHINE, capsule vaginale, celui-ci doit être arrêté immédiatement.

Les données de la plupart des études épidémiologiques menées jusqu’à présent concernant une exposition fœtale accidentelle aux estrogènes n’ont pas mis en évidence d’effets tératogènes ou fœtotoxiques.

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.

Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.

Allaitement

COLPOTROPHINE, capsule vaginale est contre-indiqué pendant l’allaitement.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

4.8. Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement par COLPOTROPHINE, capsule vaginale :

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables fréquents (?1/100, 1/10)**	**Effets indésirables peu fréquents (?1/1 000, 1/100)**	**Effets indésirables rares (?1/10 000, 1/1 000)**	**Effets indésirables très rares (1/10 000)**	**Fréquence indétermin**
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité (par ex. éruption cutanée, eczéma, réaction anaphylactique)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Irritation	
Affections des organes de reproduction et du sein				Prurit vulvovaginal	Saignement vaginaux, sensation de brûlure vulvovaginal inconfort vulvovaginal douleur vulvovaginal écoulement vaginal

Effets de classe associés aux THS systémiques

Les risques suivants ont été associés aux THS systémiques et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour administration vaginale pour lesquels l'exposition systémique à l'estrogène reste dans les valeurs post-ménopausiques normales.

Cancer de l'ovaire

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

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

Risque de thrombo-embolie veineuse

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

de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

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

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

* *Etude chez des femmes hystérectomisées.*

Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

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

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

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

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

** aucune distinction n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques.*

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

- Affections biliaires.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Compte tenu de la voie d'administration et du très faible passage systémique du promestriène (cf. rubrique 5.2), un surdosage systémique est peu probable.

Cependant, une utilisation excessive pourrait entraîner une exacerbation des effets indésirables locaux tels qu'irritation, prurit et brûlures vaginales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et hémisynthétiques par voie locale non associés, code ATC : G03CA.

Le promestriène traite les symptômes vaginaux dû au déficit œstrogénique : Les œstrogènes appliqués au niveau vaginal soulagent les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale liée au déficit en œstrogènes chez la femme ménopausée.Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogeno-sensibles situés à distance du vagin.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), vaseline, polyisobutène perhydrogéné (Parleam), sesquioléate de sorbitan (Arlacel 83), silice colloïdale anhydre, eau purifiée, gélatine, glycérol, diméticone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) de 10 capsules vaginales.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE
PARK LANE, SPENCER DOCK
DUBLIN 1, D01YE64,
IRLANDE

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

- 34009 316 232 9 8 : 20 capsules vaginales sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 316 231 2 0 : 10 capsules vaginales sous plaquette (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.