ANSM - Mis à jour le : 19/08/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYDRELLE 0.1 POUR CENT, crème vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estriol..... 0.1g

Pour 100g de crème.

Excipient à effet notoire : acide sorbique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes d'atrophie vaginale due à une déficience en oestrogènes chez les femmes ménopausées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Posologie usuelle

- Pendant la première semaine de traitement, 1 fois par jour : une application vaginale, à introduire profondément à l'aide de l'applicateur doseur, de 1 g de crème (jusqu'à venir en butée à l'aide du piston rose) et une application en couche mince de cette crème sur la vulve.

- Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les deux jours.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue ; des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

Pour les produits à base d'œstrogènes pour application vaginale dont l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans les valeurs normales de la ménopause, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie vaginale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes dépendantes des œstrogènes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- Métrorragies d'origine non diagnostiquée ;
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Troubles thrombophiliques connues (par exemple déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (par exemple angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrie.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une tension mammaire persistante ou la production excessive de glaire cervicale sont les signes d'une posologie trop élevée.

Durant un traitement prolongé par les œstrogènes, des examens médicaux périodiques sont recommandés portant essentiellement sur : seins, utérus, frottis cervico-vaginaux, poids.

Pour le traitement des symptômes post ménopausiques, le traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être instauré que si ces symptômes altèrent la qualité de vie de la patiente. Dans tous les cas, une évaluation minutieuse de la balance bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS ne peut être poursuivi que tant que le bénéfice est supérieur aux risques encourus.

Examen médical/surveillance

Avant d'initier ou de réinstaurer un traitement hormonal substitutif (THS), il convient de procéder à un examen complet des antécédents médicaux personnels et familiaux. Un examen clinique (avec examen pelvien et mammaire) doit être pratiqué, en tenant compte des antécédents médicaux de la patiente, ainsi que des contre-indications et des mises en garde. Il est

recommandé d’effectuer des examens médicaux réguliers, pendant toute la durée du traitement, dont la nature et la fréquence seront adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être informées du type d’anomalies mammaires à signaler à leur médecin ou à leur infirmière (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, y compris d’imagerie appropriée comme la mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur et adaptés aux besoins cliniques de chaque patiente**.**

Pathologies ou facteurs de risques nécessitant un contrôle particulier

Si l’une des affections suivantes survient, est survenue antérieurement et/ou s'est aggravée au cours d’une grossesse ou d’un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il doit être pris en compte que ces affections puissent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par GYDRELLE 0.1 POUR CENT, en particulier :

- Le léiomyome (fibromes utérins) ou l'endométriose
- Les antécédents ou facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-après, rubrique « Thromoembolie veineuse »)
- Les facteurs de risque de tumeurs dépendantes des œstrogènes, p. ex., hérédité du 1er degré pour le cancer du sein
- L’hypertension artérielle
- Les affections hépatiques (p. ex., l'adénome hépatique)
- Le diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- La lithiase biliaire
- La migraine ou les céphalées (sévères)
- Le lupus érythémateux disséminé
- Les antécédents d’hyperplasie endométriale (voir ci-après, rubrique « Hyperplasie de l’endomètre et carcinome »)
- L’épilepsie
- L’asthme
- L’otosclérose ou l’otospongiose

Cas justifiant une interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu 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
- survenue de céphalées de type migraine inhabituelle
- grossesse.

GYDRELLE 0.1 POUR CENT est une préparation d'estriol à faible dose et agissant localement. Par conséquent, la survenue des affections mentionnées ci-dessous est moins probable qu'avec un traitement systémique aux estrogènes.

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome est accru lorsque les œstrogènes **systémiques** sont administrés seuls pendant des périodes prolongées.
- Pour les produits à base d'œstrogènes destinés à une application vaginale dont l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans les valeurs normales de la ménopause, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.
- La sécurité d'emploi pour l'endomètre des œstrogènes administrés par voie vaginale lors d'une utilisation à long terme (plus d'un an) ou répétée est incertaine. Par conséquent, en cas de traitement répété, il doit être réévalué au moins une fois par an.
- Une stimulation oestrogénique « non opposée » (sans progestérone) peut entraîner une transformation prémaligne ou maligne dans des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce produit chez les femmes ayant subi une hystérectomie suite à une endométriose, en particulier si une endométriose résiduelle est connue.
- Si des saignements ou « spotting » surviennent pendant le traitement à quelque moment que ce soit, il faut en rechercher la cause ; il peut être nécessaire de pratiquer une biopsie de l'endomètre afin d'exclure une affection endométriale maligne.

*Les risques suivants ont été associés à un THS **systémique** et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes avec application vaginale dont l'exposition **systémique** à l'œstrogène reste dans les valeurs normales de la ménopause. Cependant, ils doivent 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 œstrogènes par voie vaginale à faible dose. Il n'a pas été établi si les œstrogènes par voie vaginale à faible dose favorisent la récidive du cancer du sein.

Cancer ovarien

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

Les données épidémiologiques d'une importante méta-analyse suggèrent un risque légèrement accru chez les femmes prenant un THS **systémique** à base d'œstrogènes seuls qui apparaît dans les cinq années suivant le début de l'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

Thromboembolie veineuse

- Le THS **systémique** est associé à un risque de 1,3 à 3 plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (TEV), c.-à-d. de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel évènement est plus probable au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).

- Les patientes présentant des troubles thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV et le THS peut augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

- Les facteurs de risque généralement reconnus pour la TEV comprennent l'utilisation d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m2), une grossesse/période postpartum, un lupus érythémateux systémique (LES) et un cancer. Il n'existe aucun consensus quant au rôle possible des varices dans la TEV.

- Comme pour tous les patients en postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir la survenue d'une TEV après une chirurgie. 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 sans antécédents personnels de TEV, mais dont un parent au premier degré a des antécédents de thrombose à un jeune âge, le dépistage peut être proposé après un conseil avisé concernant ses limites (seule une partie des troubles de thrombophilie peut être identifiée par le dépistage).

- Si un trouble thrombophilique est identifié, en plus d'antécédents de thrombose chez des membres de la famille, ou si le trouble est « sévère » (par exemple, carence en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison de plusieurs troubles), le THS est contre-indiqué.

- Les femmes qui suivent déjà un traitement anticoagulant chronique nécessitent un examen attentif de la balance bénéfice/risque d'un THS.

- Si un TEV se développe après l'instauration du traitement, le médicament doit être arrêté. Les patientes doivent être informées de contacter immédiatement leurs médecins si elles remarquent les symptômes d'un éventuel TEV thromboembolique (p. ex., tuméfaction douloureuse d'un membre inférieur, douleur thoracique soudaine, dyspnée).

Maladie des artères coronaires

Œstrogènes seuls :

Les données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucune augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées prenant un traitement **systémique** à base d'œstrogènes seuls.

Accident ischémique cérébral

Le traitement **systémique** à base d'œstrogènes seuls est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois supérieure au risque d'accident ischémique cérébral. Le risque relatif ne varie ni avec l'âge, ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, le risque de référence

d’accident vasculaire cérébral étant fortement dépendant de l’âge, le risque global d’accident vasculaire cérébral chez les femmes sous THS augmentera avec l’âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d’emploi

- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention liquidienne ; les patientes atteintes d’insuffisance cardiaque ou rénale doivent, par conséquent, être surveillées de près.
- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées de près pendant la prise d’œstrogène substitutive ou d'un traitement hormonal substitutif ; en effet, de rares cas d’élévation importante des taux de triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été rapportés.
- Les oestrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d’angiœdème héréditaire ou acquis.
- Les œstrogènes augmentent la globuline liant la thyroxine (« thyroxine binding globulin » ou « TBG »), ce qui entraîne une augmentation de l’hormone thyroïdienne circulante, telle que mesurée par l’iode lié aux protéines, les taux de T4 (par colonne ou par radio-immunodosage) ou les taux de T3 (par radio-immunodosage). L'absorption de la résine T3 est réduite, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations de T4 libre et de T3 libre ne sont pas altérées. D'autres protéines de liaison peuvent être élevées dans le sérum, comme la globuline liant les corticoïdes (« corticoid binding globulin » ou« CBG »), la protéine transporteuse d’hormones sexuelles (« sex-hormone-binding globulin » ou « SHBG »), conduisant à une augmentation respectivement des corticoïdes et des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations d’hormone libre ou biologiquement actives sont inchangées. D’autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (substrat de rénine/angiotensinogène, alpha-I-antitrypsine, céruloplasmine).
- L’utilisation d’un THS n’améliore pas la fonction cognitive. Il existe des données d’augmentation du risque de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS combiné ou THS par œstrogènes seuls après l’âge de 65 ans.

Ce médicament contient de l’acide sorbique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

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

En raison de l’administration par voie vaginale et d’une absorption systémique minimale, il est peu probable qu’une interaction médicamenteuse quelconque cliniquement pertinente se produise avec GYDRELLE 0.1 POUR CENT. Cependant, la possibilité d’interactions avec d’autres traitements vaginaux appliqués localement doit être prise en compte.

Associations déconseillées

+ Spermicides et médicaments utilisés par voie vaginale (antifongiques, antitrichomonas, antibactériens, antiseptiques, antiherpétiques et estrogènes locaux).

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement par GYDRELLE 0.1 POUR CENT, le traitement doit être interrompu immédiatement.

À ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques concernant l'exposition fœtale accidentelle aux œstrogènes n'indiquent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

En cas de prise accidentelle au cours d'une grossesse, interrompre le traitement sans autre mesure.

Allaitement

GYDRELLE 0.1 POUR CENT n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Comme tous les produits destinés à être appliqués sur les muqueuses, GYDRELLE 0.1 POUR CENT vaginale peut, dans de rares cas, entraîner une irritation ou un prurit en début de traitement.

Des mastodynies peuvent éventuellement apparaître de façon transitoire en début de traitement.

Classe d'appareil ou organe	Rares (? 1/10.000 à 1/1.000)	Indéterminées (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein	Irritation, Prurit	Mastodynies (apparition de façon transitoire en début de traitement).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées locale (par exemple : dermatite de contact)

Effets de classe associés au THS systémique

Les risques suivants ont été associés à un THS **systémique** et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes avec application vaginale (GYDRELLE 0.1 POUR CENT) dont l'exposition **systémique** à l'œstrogène reste dans les valeurs normales de la ménopause.

Cancer ovarien

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

Une méta-analyse provenant de 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes actuellement sous THS **systémique** par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC à 95 % : 1,31– 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans sous THS pendant 5 ans, cela représente environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 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.

Risque d'accidents thromboemboliques veineux

Le THS **systémique** est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 d'évènement thromboembolique veineux (TEV), comme une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel évènement est plus probable au cours de la première année sous THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - Risque augmenté de TEV après 5 ans d'utilisation

Age (années)	Incidence pour 1 000 femmes ayant pris un placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 patientes ayant pris un THS
Œstrogènes seuls par voie orale			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3-10)

**Étude chez des femmes hystérectomisées*

Risque d'accident ischémique cérébral

Le THS **systémique** est associée à un risque relatif 1,5 fois plus élevé d'accident ischémique cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation du THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais comme le risque de référence est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes sous THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4.)

Études WHI combinées - Risque augmenté d'accident ischémique cérébral* après 5 ans d'utilisation

Age (années)	Incidence pour 1 000 femmes ayant pris un placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 patientes ayant pris un THS
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1-5)

**Aucune différence n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques*

D'autres réactions indésirables ont été rapportées en association avec un traitement **systémique** à base d'œstrogènes/progestatifs :

- maladie de la vésicule biliaire.
- affections cutanées et sous cutanées : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- démence probable 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

En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des mastodynies, des nausées, et des métrorragies. Un lavage vaginal pourra être envisagé. Le traitement est symptomatique

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ESTROGENES PAR VOIE LOCALE, (G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles). Code ATC : G03CA04

Traitement des symptômes de déficience en œstrogènes par voie vaginale : les œstrogènes appliqués par voie vaginale atténuent les symptômes de l'atrophie vaginale due à une déficience en œstrogènes chez les femmes ménopausées.

Mécanisme d'action

Estrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée.

L'estriol, en applications locales, induit la normalisation de l'épithélium vaginal et restaure ainsi le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation est, de ce fait, augmentée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'estriol, administré localement est très bien absorbé comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'estriol. La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après l'application, puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures.

Élimination

L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Vaseline, cire émulsionnable non ionique au cétomacrogol 1000, paraffine liquide, glycine, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, acide sorbique, eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 g en tube (Aluminium verni) avec applicateur (PP) composé d'une canule et d'un piston.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

LABORATOIRES IPRAD PHARMA
22 RUE DES AQUEDUCS
94250 GENTILLY

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

- 34009 341 259 4 2 : 30 g en tube (Aluminium verni) avec applicateur (PP).

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