ANSM - Mis à jour le : 23/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estriol..... 0,10 g

pour 100 g de crème vaginale

Excipients à effet notoire : 3,67 g d'alcool cétylique et 8,84 g d'alcool stéarylique pour 100 g de crème vaginale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Affections vulvo-vaginales dues au déficit estrogénique de la post-ménopause naturelle ou chirurgicale:

- **Traitement des symptômes vaginaux liés à une déficience en œstrogènes :**
  - Traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une déficience en œstrogènes chez la femme post-ménopausée.
  - Prurit vulvaire.
  - Dyspareunie.
  - Ulcérations.

4.2. Posologie et mode d'administration

PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale est un produit ne contenant que des estrogènes qui peut être administré aux femmes avec ou sans utérus.

Posologie

Une application de crème jusqu'à régression des symptômes pendant les premières semaines (maximum 4 semaines), suivi d'une réduction progressive, jusqu'à atteindre une dose d'entretien (par exemple, d'une application de crème deux jours par semaine).

La posologie doit être adaptée selon l'amélioration obtenue.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

- En cas d'oubli d'une dose: si la dose suivante est à moins de 12 heures prendre la dose manquée immédiatement. Si la prochaine dose est à plus de 12 heures, attendre le moment de la prochaine dose et la prendre à l'heure habituelle. L'oubli d'une dose peut augmenter la survenue de métrorragie et des « spottings ».

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).

Pour les produits à base d'œstrogènes destinés à une application vaginale, l'exposition systémique à l'œstriol reste proche des valeurs post ménopausiques normales, lorsqu'elles sont administrées deux fois par semaine. Il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif (voir rubrique 4.4).

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

Mode d'administration

La crème doit être appliquée le soir au coucher dans le vagin. Un applicateur marqué d'un trait rouge permet l'application de 0,5 g de crème (soit 0,5 mg d'estriol). Cet applicateur doit être lavé à l'eau après chaque application.

Instructions d'emploi destinées à la patiente :

1. Dévissez le bouchon du tube, retournez-le et ouvrez le tube en perçant la cupule d'aluminium à l'aide de la pointe du bouchon.
2. Vissez l'embout de l'applicateur sur le tube. Assurez-vous que le piston est complètement inséré dans le tube.
3. Pressez lentement sur le tube, de façon à remplir l'applicateur de crème jusqu'au trait où le piston s'arrête (à la bague rouge, voir les flèches dans l'illustration ci-dessous).
4. Dévissez l'applicateur du tube ; remettez le bouchon sur le tube.
5. Pour mettre la crème, allongez-vous et introduisez l'embout de l'applicateur profondément dans le vagin.
6. Enfoncez lentement le piston de l'applicateur complètement jusqu'à ce que l'applicateur soit vide.
7. Après emploi, retirer complètement le piston de l'applicateur au-delà du point de résistance et laver le piston et l'applicateur dans de l'eau tiède savonneuse. Ne pas utiliser de détergent agressif. Bien rincer.

   NE PLACEZ PAS L'APPLICATEUR DANS DE L'EAU CHAUDE OU BOUILLANTE.
8. L'applicateur peut être réassemblé en insérant le piston à fond dans le cylindre au-delà du point où une résistance est constatée.

Jetez l'applicateur lorsque le tube est vide.

4.3. Contre-indications

- 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 œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;

- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;

- Hyperplasie de l’endomètre non traitée ;

- Accident thromboembolique veineux idiopathique ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;

- Affections thrombophiliques connues (par exemple déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;

- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (par exemple angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;

- Affection hépatique aiguë ou antécédents d’affection hépatique, aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux ;

- Porphyrie ;

- Grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Dans l'indication du traitement des symptômes post-ménopause, le traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être instauré que si ces symptômes altèrent la qualité de vie de la patiente. Comme avec tout produit à base d'œstrogènes, une évaluation minutieuse de la balance bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivie tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

- Les données concernant le risque associé aux THS dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Toutefois, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice/risque pour ces femmes pourrait être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique/surveillance

- Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable de recueillir les antécédents médicaux personnels et familiaux de la patiente. Un examen clinique et gynécologique complet (avec examen mammaire et pelvien) doit être pratiqué, en tenant compte des antécédents médicaux de la patiente ainsi que des contre-indications et des mises en garde concernant le traitement. 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 »). Il est recommandé, que ces examens médicaux, y compris une mammographie, soient pratiqués

selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

- Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Ces affections pouvant réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale, en particulier :
  - léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
  - antécédent ou présence de facteurs de risque thromboemboliques (voir rubrique «Accidents thromboemboliques veineux» ci-dessous) ;
  - facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, par exemple: 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
  - hypertension artérielle ;
  - troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
  - diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
  - lithiase biliaire ;
  - migraines ou céphalées (sévères) ;
  - lupus érythémateux disséminé (LED) ;
  - antécédents d'hyperplasie endométriale (voir rubrique « hyperplasie endométriale ») ;
  - épilepsie ;
  - asthme ;
  - otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement, dans le cas où une contre-indication est découverte, et dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie de l’endomètre et carcinome

- 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.

- Pour les produits à base d'œstrogènes destinés à une application vaginale, l'exposition systémique à l'œstriol reste proche des valeurs post ménopausiques normales, lorsqu'elles sont administrées deux fois par semaine. Il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.

- La sécurité endométriale des œstrogènes administrés par voie vaginale à long terme (plus d'un an) ou de façon répétée est incertaine. Par conséquent, en cas de traitement répété, il convient de revoir le traitement au moins une fois par an.

- Une stimulation œstrogénique non compensée peut entraîner une transformation prémaligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce produit chez les femmes hystérectomisées suite à une endométriose, en particulier s'il est établi qu'elles présentent une endométriose résiduelle.

- Si des saignements ou des « 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 endométriale maligne.

Afin de prévenir la stimulation de l'endomètre, la dose journalière ne doit pas dépasser 1 application (0,5 mg d'œstriol) et ne doit pas être utilisée pendant plus que 4 semaines (maximum). Une étude épidémiologique a montré qu'un traitement prolongé avec de faibles doses d'œstriol administré par voie orale pouvait augmenter le risque de cancer de l'endomètre. Ce risque augmentait avec la durée du traitement et disparaissait un an après la fin du traitement. L'augmentation de ce risque concernait principalement des tumeurs moins invasives et très différenciées. Un risque de cancer de l'endomètre n'a pas été observé après l'administration d'œstriol par voie vaginale.

Les risques suivants ont été associés à un THS systémique et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes destinés à une application vaginale dont l'exposition systémique aux œstrogènes reste dans les valeurs normales en post ménopause lorsqu'ils sont administrés 2 fois par semaine. Cependant, les risques doivent être pris en compte dans le cas d'une utilisation au long cours ou répétée de ces produits.

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.

- Le THS, en particulier le traitement combiné œstrogène-progestatif, augmente la densité des clichés de mammographie, ce qui peut gêner la détection radiographique des cancers du sein. Des études cliniques ont montré que la probabilité de densité sur la mammographie était plus faible chez les sujets traités avec de l'œstriol que chez les sujets traités par d'autres œstrogènes.

• On ignore si PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale comporte le même risque. Dans plusieurs études cas-témoins, on a constaté que l'œstriol n'était pas associé à un risque accru de cancer du sein, contrairement à d'autres œstrogènes. Cependant, les implications cliniques de ces résultats sont encore inconnues. Il est donc important que le risque d'être diagnostiqué avec un cancer du sein soit discuté avec la patiente et comparé aux avantages reconnus du THS.

Cancer de l'ovaire

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

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

Accidents thrombo-emboliques veineux

• Les THS systémique sont associés à un risque accru de 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (TEV), c'est-à-dire, la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire. Le risque de TEV est accru pendant la première année d'utilisation (voir rubrique 4.8).

• Les patientes souffrant d'états thrombophiliques connus ont un risque accru de TEV et la prise d'un THS peut augmenter ce risque. La prise d'un THS est donc contre-indiquée chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

• Les facteurs de risque généralement reconnus pour le TEV comprennent l'utilisation d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC> 30 kg/m2), une grossesse / post-partum, un lupus érythémateux systémique et un cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les TEV.

• Comme chez tous les patients postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir la survenue de 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 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 ayant déjà un traitement anticoagulant chronique exigent un examen attentif de la balance bénéfice/risque avant de commencer le traitement.

- Si un TEV se développe après l'initiation du traitement, il faut immédiatement arrêter le traitement. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter leur médecin immédiatement si elles remarquent les symptômes éventuels d'un TEV (en particulier gonflement douloureux d'un membre inférieur, douleur thoracique soudaine ou dyspnée).

Maladie des artères coronaires (AVC)

- Les données des études contrôlées n'ont montré aucune augmentation de risque de survenue de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées prenant un THS par œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

- Les traitements systémiques exclusivement à base d'œstrogènes sont associés à un risque d'accident ischémique pouvant être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne varie pas avec l'âge ou la durée écoulée depuis la ménopause. Toutefois, le risque initial d'accident vasculaire cérébral étant de base fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres précautions d'emploi

- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention de liquides. Les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent, par conséquent, être surveillées de près.

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées de près pendant le traitement substitutif œstrogénique ou hormonal, en effet de rares cas avec une élévation importante des taux plasmatiques de triglycérides entraînant une pancréatite ont été observés.

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

- Les œstrogènes augmentent la globuline liée à la thyroïde (TBG), ce qui conduit à une augmentation de l'hormone thyroïdienne totale circulante, mesurée par le taux d'iode lié aux protéines (PBI), le taux de T4 (par colonne ou par radio-immunodosage) ou le taux de T3 (par radio-immunodosage). L'absorption de T3 sur la résine est diminuée, reflétant une TBG élevée. Les concentrations de T3 libre et de T4 libre sont inchangées. D'autres protéines de liaison peuvent avoir un taux sérique élevé, comme la globuline liée aux corticoïdes (CBG), la protéine liée aux hormones sexuelles (SHBG), ce qui entraîne une augmentation du taux des corticostéroïdes circulants et du taux des stéroïdes sexuels. Les concentrations d'hormones actives libres sont inchangées. D'autres taux de protéines plasmatiques peuvent être augmentés (angiotensine, alpha-I-antitrypsine, céruloplasmine).

- L'utilisation d'un THS n'améliore pas la fonction cognitive. Il existe des données concernant une augmentation du risque de démence chez les femmes après l'âge de 65 ans, qui ont commencé à prendre un THS combiné en continu ou un THS par œstrogènes seuls.

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

- Au cours d'essais cliniques menés sur le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprévir hydraté/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, 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. D'autre part, les femmes qui utilisaient une autre forme d'œstrogène que l'éthinylestradiol (par exemple, œstradiol, œstriol ou œstrogènes conjugués) 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 le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprévir hydraté/ritonavir avec ou sans dasabuvir (voir rubrique 4.5). Une tension mammaire persistante ou la production excessive de glaire cervicale sont les signes d'une posologie trop élevée.

- Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).

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

Du fait de l'administration par voie vaginale et de l'absorption systémique minimale, des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale, sont peu probables. Cependant, la possibilité d'interactions avec d'autres traitements locaux administrés par voie vaginale doit être prise en compte.

Les interactions suivantes ont été décrites avec les contraceptifs oraux combinés et pourraient s'avérer pertinentes pour PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale.

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.

Après administration vaginale, l'effet de premier passage dans le foie est évité et donc, l'application d'estrogènes par cette voie est moins affectée par les inducteurs enzymatiques, que dans le cas de leur administration par voie orale.

Au cours d'essais cliniques menés sur le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprévir hydraté/ritonavir, avec ou sans dasabuvir, 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. D'autre part, les femmes qui utilisaient une autre forme d'œstrogène que l'éthinylestradiol (par exemple, œstradiol, œstriol ou œstrogènes conjugués) 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'œstrogènes, la prudence est de mise lorsqu'elles sont administrées en combinaison avec le schéma thérapeutique combiné ombitasvir hydraté/paritaprévir hydraté/ritonavir avec ou sans dasabuvir

(voir rubrique 4.4).

Association déconseillé

- Spermicides il est probable que les traitements vaginaux locaux puissent inactiver une contraception locale avec un spermicide.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse débute, pendant le traitement avec PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale, le traitement doit être arrêté immédiatement.

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter à ce jour, un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association en début de grossesse. En cas de prise accidentelle au cours d'une grossesse, interrompre le traitement sans autre mesure.

Allaitement

PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale, n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques sur PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT.

Comme tous les produits destinés à être appliqués sur les muqueuses, PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale peut dans de rares cas entraîner une irritation ou un prurit en début de traitement.

Une mastodynie peut éventuellement apparaître de façon transitoire en début de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature et pendant la surveillance post-marketing.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Rétention hydrique Rétention liquidienne
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Nausées
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Sensibilité mammaire, inconfort ou douleur dans les seins Saignements post-ménopausiques Sécrétions cervicales

	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Sensation de brûlure génitale, sensation de brûlure vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Irritation et prurit local
	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	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 au THS systémique et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes destinés à une application vaginale (PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale) dont l'exposition systémique à l'œstriol reste dans les valeurs normales en post ménopause lorsqu'ils sont administrés deux fois par semaine.

Cancer de l'ovaire

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 prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (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 qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accidents thromboemboliques veineux

Les THS **systémique** sont associés à un risque accru de 1,3 à 3 fois plus élevé d'évènements thromboemboliques veineux (TEV), comme la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire. Le risque de TEV est accru pendant la première année d'utilisation (voir rubrique 4.4).

Etude WHI – Risque augmenté de TEV après 5 ans de prise

Age (années)	Incidence pour 1000 patientes prenant un placebo pendant plus de 5 ans	Risque relatif et IC95%	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un THS
Œstrogènes seuls per os*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)

**Etude chez les femmes hystérectomisées*

Risque d'AVC ischémique

Les THS **systémique** sont associés à une augmentation du risque relatif d'AVC ischémique d'environ 1,5 fois. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté par la prise de THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée de traitement, mais comme le risque de référence est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC ischémique chez les femmes qui

prennent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

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

Age (années)	Incidence pour 1000 patientes prenant un placebo pendant plus de 5 ans	Risque relatif et IC95%	Cas supplémentaires pour 1000 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 AVC ischémique et hémorragique*

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

- 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 PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale est différent à cet égard. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

- Tumeurs bénignes et malignes dépendantes des œstrogènes, par ex. cancer de l'endomètre. (Pour plus d'informations, voir rubriques 4.3 et 4.4.

- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;

- Affections biliaires ;

- Troubles cutanés et sous cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;

- Démence probable (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

La toxicité aiguë de l'estriol chez l'animal est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas attendue, même si plusieurs comprimés ont été pris simultanément. Dans le cas d'un surdosage aigu, des nausées, vomissements et saignements génitaux chez la femme peuvent survenir. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Estrogène naturel - Traitement hormonal substitutif des carences estrogéniques, code ATC : G : système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Mécanisme d'action

PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale contiennent de l'estriol, une hormone féminine naturelle. Contrairement aux autres œstrogènes, l'œstriol agit rapidement. Il se substitue à la perte de production d'œstrogènes. En cas d'atrophie vaginale, l'œstriol administré par voie vaginale favorise la normalisation de l'épithélium urogénital et aide à restaurer la microflore normale et le pH physiologique du vagin.

Traitement des symptômes vaginaux liés à une déficience en œstrogènes : les œstrogènes appliqués par voie vaginale permettent le traitement symptomatique de l'atrophie vaginale liée à une déficience en œstrogènes chez les femmes postménopausées.

Efficacité et sécurité cliniques

- Un soulagement des symptômes de ménopause était obtenu pendant les premières semaines du traitement.

- Des saignements vaginaux n'ont été que rarement signalés après le traitement par PHYSIOGINE 0,1 POUR CENT, crème vaginale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'estriol administré localement sous forme de PHYSIOGINE est très bien absorbé comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'estriol.

Distribution

La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après l'application puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures. Après administration vaginale de 0,5 mg d'estriol la C_{max} est environ 100 ng/ml, la C_{min} environ 25 ng/ml et la $C_{moyenne}$ environ 70 ng/ml. Après 3 semaines d'administration journalière de 0,5 mg d'estriol par voie vaginale, la $C_{moyenne}$ a diminué jusqu'à 40 pg/ml.

Dans une étude clinique, les taux plasmatiques médians mesurés 12 heures après administration, suite à une exposition de 12 semaines de crème d'œstriol, étaient de 8,5 pg / ml (intervalle interquartile [IQR], 3,3-24,3). Après une exposition médiane de 21 mois (IQR, 9,2-38,4) à raison de 3 administrations par semaine, les taux sériques médians d'œstriol dans le groupe chronique étaient de 5,5 pg/ml (IQR, 1,9-10,2).

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 après 24 heures. Une petite partie (2 % environ) est excrétée dans les fèces, principalement sous forme d’estriol non conjugué.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eutanol G, palmitate de cétyle, glycérol, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, acide lactique, stéarate de sorbitan, chlorhydrate de chlorhexidine, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 g en tube (aluminium verni) avec applicateur (styrène acrylonitrile) muni d'une bague (polyéthylène).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

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

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

- 34009 329 691 7 3 : 15 g en tube (aluminium verni) avec applicateur (styrène acrylonitrile) muni d’une bague (polyéthylène)

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.