ANSM - Mis à jour le : 07/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estriol..... 0,1 g

Pour 100 g.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 œstrogènes 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 rubrique 4.4) doit être utilisée.

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 la marque « 1 g ») 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

Ce médicament s'administre par voie vaginale, en application à l'aide d'un applicateur doseur strictement réservé à l'administration de TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale.

- **Nettoyage de l'applicateur doseur avant la 1ère utilisation :**

- Retirez complètement le piston rose de la canule.

- Lavez soigneusement les deux éléments à l'eau savonneuse. N’utilisez pas de détergent.

- Rincez abondamment les 2 éléments à l'eau chaude jusqu'à nettoyage complet.

- Après séchage, replacez le piston à l'intérieur de la canule.

- **Pour une bonne application, veuillez suivre les indications suivantes :**

- Après l'application :

    - Retirez complètement le piston rose de la canule.

    - Lavez soigneusement les deux éléments à l'eau savonneuse. N’utilisez pas de détergent.

- Rincez abondamment les 2 éléments à l'eau chaude jusqu'à nettoyage complet.
- Après séchage, replacez le piston à l'intérieur de la canule.
- Rangez ensuite le tube bien fermé avec son bouchon et l'applicateur doseur dans leur boîte.

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 (par exemple : cancer endométrial)
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Métrorragies d'origine non diagnostiquée
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : carence en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (par exemple : angor, 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 gêne ou douleur 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.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. 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 pour les femmes plus âgées.

Examen médical/surveillance

Avant d'initier ou de réinstaurer un 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 paragraphe « Cancer du sein »). 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 TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale en particulier :

- Le léiomyome (fibromes utérins) ou l'endométriose
- Les antécédents ou facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir paragraphe « Thromboembolie veineuse »)
- Les facteurs de risque de tumeurs dépendantes des œstrogènes, par exemple, hérédité du 1er degré pour le cancer du sein
- L'hypertension artérielle
- Les affections hépatiques (par exemple, l'adénome hépatique)
- Le diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- La lithiase biliaire
- La migraine ou les céphalées (sévères)
- Le lupus érythémateux systémique
- Les antécédents d'hyperplasie endométriale (voir paragraphe « 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

TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale 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 œstrogènes.

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 œstrogénique « 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 à la suite d’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 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (TEV), c'est-à-dire 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/m^2), 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 (par exemple, 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 étroitement surveillées.

- 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 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 TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale. Cependant, la possibilité d’interactions avec d’autres traitements vaginaux appliqués localement doit être prise en compte.

Les essais n'ont montré aucune modification des caractéristiques physiques et mécaniques des préservatifs masculins par TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale.

Associations déconseillées

+ Spermicides et médicaments utilisés par voie vaginale (antifongiques, anti-trichomonase, antibactériens, antiseptiques, antiherpétiques et œstrogènes 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 TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale, 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

TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale 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, TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale peut, entraîner des effets indésirables en début de traitement.

Les effets indésirables ont été classés par fréquence.

Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d’organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent : prurit vulvovaginal
- Fréquence indéterminée : irritation au site d'application, symptômes pseudo-grippaux

Affections des organes de reproduction et du sein

- Fréquent : gêne mammaire
- Fréquence indéterminée : douleur mammaire

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 (TROPHICREME 0,1 POUR CENT, crème vaginale) 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 :

Etudes 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 associé 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).

Etudes 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

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DU SYSTEME GENITAL – ESTROGENES NATURELS ET HEMISYNTHETIQUES NON ASSOCIES - code ATC : G03CA04.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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. L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale

après 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Vaseline, cire émulsionnable non ionique au cétamacrogol 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 doseur composé d'une canule (PE) et d'un piston.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de 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

H.A.C. PHARMA
43 AVENUE DE LA CÔTE DE NACRE
14000 CAEN

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

34009 329 553 3 6 : 30 g en tube (Aluminium verni) avec applicateur doseur (PE)

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.