1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TROPHIGIL, gélule vaginale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Culture lyophilisée* de Lactobacillus casei variété rhamnosus Doderleini
Quantité correspondant à un titre d'au minimum 10^9 germes par gramme ..... 341,00 mg
Estriol .....0,20 mg
Progestérone .....2,00 mg

Pour une gélule n°0 de 350 mg.

*Adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte

1 gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

Introduire la gélule profondément dans le vagin après l'avoir humectée dans un peu d'eau pour en hâter la désagrégation.

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte (voir également rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.

- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées ou antécédent de tumeur maligne estrogéno-dépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).

- Hémorragie génitale non diagnostiquée.

- Hyperplasie endométriale non traitée.

- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine (voir rubrique 4.4)).

- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).

- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Porphyrie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- L'intérêt de la progestérone n'est pas prouvé dans cette association.

- En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

- Dans 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 réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi 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 d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

- Si l'une des conditions suivantes est présente, s'est déjà produite et/ou a été aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement supervisée. Il convient de tenir compte du fait que ces conditions peuvent se reproduire ou s'aggraver au cours du traitement par TROPHIGIL, gélule vaginale, en particulier :

  - Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
  - Facteurs de risque thromboembolique (voir ci-après)
  - Facteurs de risque de tumeurs oestrogéno-dépendantes, par exemple, 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein
  - Hypertension
  - Troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique)
  - Diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
  - Lithiase biliaire
  - Migraine ou céphalée (sévère)
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-après)
  - Epilepsie
  - Asthme
  - Otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement, en cas où une contre-indication est découverte, et dans l'un des cas suivants :

  - Ictère ou altération de la fonction hépatique

- Augmentation significative de la pression artérielle
- Céphalée de type migraine inhabituelle
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

- Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente lorsque des œstrogènes exogènes sont administrés sur des périodes prolongées

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

- 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 une tumeur maligne de l'endomètre.

*Les risques ci-après ont été associés à un (THS) **systémique** et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes pour application vaginale pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes reste dans les valeurs normales post-ménopausiques. Cependant, ces risques doivent être pris en compte en cas d'utilisation prolongée ou répétée du produit.*

Cancer du sein

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

Traitement par une association estro-progestative

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

Traitement par des estrogènes seuls

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estro-progestative (voir rubrique 4.8).

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

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.

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

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

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Un THS **systémique** est associé à un risque de 1,3 à 3 fois supérieur de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de THS que par la suite (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 la TEV incluent la prise d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'existe pas de consensus sur le lien possible entre varices et 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 que lorsque la patience aura repris une mobilité normale

- 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

- Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué

- Si une TEV se développe après la mise en place du traitement, le médicament doit être arrêté. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles constatent l'apparition d'un symptôme évoquant la thromboembolie (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie des artères coronaires (AVC)

Les essais contrôlés randomisés n'ont fourni aucune preuve de la protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes atteintes ou non de coronaropathie existante ayant reçu un THS combiné œstrogène-progestagène ou œstrogène seulement.

Le risque relatif de coronaropathie lors de l'utilisation d'un THS systémique d'association œstroprogestatif est légèrement accru. Comme le risque absolu de base de la coronaropathie dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie dus à l'utilisation d'une THS à base d'œstrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmentera avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement combiné œstrogène-progestatif et œstrogène seul est associé à une augmentation du risque d'AVC ischémique jusqu'à 1,5 fois supérieure. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, le risque initial d'accident vasculaire cérébral étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant 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 attentivement

- 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 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 du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données suggèrent un risque accru de démence probable chez les femmes qui commencent à prendre en continu un THS combiné ou œstrogénique seul après l'âge de 65 ans.

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

En raison de l'administration vaginale et de l'absorption systémique minimale, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes se produisent avec TROPHIGIL, gélule vaginale. Cependant, les interactions avec d'autres traitements vaginaux appliqués localement de manière concomitante doivent être prises en compte.

Associations déconseillées

+ Spermicides

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. En cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement par TROPHIGIL, gélule vaginale, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques à ce jour relatives à l'exposition involontaire du fœtus à des œstrogènes n'indiquent aucun effet tératogène ni foetotoxique.

Allaitement

TROPHIGIL, gélule 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

Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux.

Possibilités de pertes vaginales et d'allergie.

Exceptionnellement, ont été rapportées des mastodynies.

Effets de classe associés au THS systémique

Les risques suivants ont été associés au THS systémique et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogène pour application vaginale dont l'exposition systémique à l'œstrogène reste dans la plage normale de la postménopause.

Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association œstroprogestative pendant plus de cinq ans

- L'augmentation du risque avec les traitements œstrogéniques seuls est inférieure à celle observée avec la prise de traitements combinant œstrogènes et progestatifs

- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4)

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

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

- Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

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

* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

- Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m^2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-59 ans) *	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
		THS par estrogènes seuls	
50	26,6	1,3	7,1
		Association oestroprogestative	
50	26,6	1,8	20,8

* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etude WHI US – risque augmenté de cancer du sein après 5 ans de prise

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
		estrogène seul (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
		estrogène / progestatifs (CEE + MPA)§	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

* Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein.

§ Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque thromboembolique veineux

Le THS **systémique** est associé 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). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

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

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
THS oral à base d'estrogène seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné estrogène/progestérone			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie des artères coronaires

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS **systémique** combiné estrogène/progestatif après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'AVC ischémique

- Les THS **systémiques** 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 ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant 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)

* il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés en association avec un traitement **systémique** œstrogène/progestagène:

- Maladie de la vésicule biliaire
- Affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Non renseigné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

PROGESTATIF ET ESTROGENES EN ASSOCIATION.

(G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il existe une diffusion systémique d'une fraction de l'estriol (non chiffrée) et de la progestérone.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Adjuvants de lyophilisation :

Lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium.
Enveloppe de la gélule :
Gélatine, dioxyde de titane (E 171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon verre (type III) de 14 gélules vaginales fermé par un bouchon en élastomère butyl halogéné.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

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

BESINS HEALTHCARE FRANCE
3, RUE DU BOURG L'ABBE
75003 PARIS

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

- 315 457-7: 1 flacon en verre de 14 gélules

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 I