|  |  |
| --- | --- |
| ESTRADIOL/GESTODÈNE  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables par classe de système organe selon MedDRA (MedDRA CSO). Les fréquences sont basées sur les données d'études cliniques. Ces effets indésirables sont issus des 10 études cliniques de phase III (n = 1542 femmes exposées) et considérés comme pouvant être liés à ESTRADIOL/GESTODÈNE . L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs mammaires.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Classification Système OrganeMedRA version 9.0  | Fréquent>1/100 à <1/10  | Peu fréquent>1/1000 à <1/100  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition  |  | Prise de poids, augmentation de l'appétit  |
| Affections psychiatriques  | Nervosité, dépression  |  |
| Affections du système nerveux  | Maux de tête  | Migraine, vertige  |
| Affections cardiaques  |  | Angine de poitrine  |
| Affections vasculaires  |  | Accident vasculaire cérébral, thromboses veineuses superficielle et profonde, thrombophlébites, hypertension artérielle  |
| Affections gastro-intestinales  | Douleurs abdominales, gonflement abdominal  | Vomissement, constipation, diarrhée  |
| Affections hépatobiliaires  |  | Lithiase de la voie biliaire, tests de la fonction hépatique anormaux  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané  |  | Acné, rash cutané, prurit, alopécie, séborrhée  |
| Affection musculosquelettiques et des tissus conjonctifs  | Crampe, douleur au niveau des membres  | Arthralgie  |
| Affections des organes de la reproduction et du sein  | Fibrose kystique du sein, tension mammaire, saignements vaginaux/utérins incluant des spottings (saignements irréguliers diminuant généralement lors de la poursuite du traitement), dysménorrhées, ménorragies, leucorrhées  | Tumeur bénigne du sein, augmentation du volume mammaire, endométriose, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, candidose vaginale  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration  |  | Œdème périphérique, asthénie  |

Le terme MedRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet, ses synonymes et les affections associées.

Risque de cancer du sein

Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapporté chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'association estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après:

Etude « Million Women Study » - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Age (ans)  | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans\*  | Risque relatif #  | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)  |
| Estrogènes seuls  |
| 50-65  | 9-12  | 1,2  | 1-2 (0-3)  |
| Association estroprogestative  |
| 50-65  | 9-12  | 1,7  | 6 (5-7)  |
| \*Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés. # Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation. Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.  |

Etudes WHI aux Etats-Unis : risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Age (ans)  | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans  | Risque relatif (IC 95%)  | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)  |
| Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)  |
| 50-79  | 21  | 0,8 (0,7-1,0)  | -4 (-6 - 0)\*  |
| Estrogène et progestatif CEE + MPA‡  |
| 50-79  | 17  | 1,2 (1,0-1,5)  | +4 (0 - 9)  |
| \*Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein. ‡ Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.  |

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée du traitement à base d'estrogène seul et de la dose d'estrogène et variait entre 10 et 60 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation à long terme d'un THS à base d'estrogènes seuls et d'une association estroprogestative a été associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices est apparu après 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)). Les résultats des études WHI sont présentés :

Etudes WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Age (ans)  | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans  | Risque relatif (IC 95%)  | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS  |
| Estrogènes seuls par voie orale \*  |
| 50-59  | 7  | 1,2 (0,6-2,4)  | 1 (-3 - 10)  |
| Association estroprogestative orale  |
| 50-59  | 4  | 2,3 (1,2-4,3)  | 5 (1 - 13)  |
| \* Etude chez des femmes hystérectomisées.  |

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

Etudes WHI combinées : risque additionnel d'AVC\* ischémiques sur 5 ans de traitement

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Age (ans)  | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans  | Risque relatif (IC 95%)  | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de 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.  |

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe):

affections biliaires ;

troubles cutanés et sous-cutanés: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;

probable démence après 65 ans (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).