|  |  |
| --- | --- |
| Estradiol/drospirénone  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

La liste ci-dessous rapporte les effets indésirables classés selon la classification par système organe MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés lors de 7 études cliniques de phase III (n = 2424 femmes) et ont été considérés comme pouvant être liés à Estradiol/drospirénone (1 mg d'estradiol associé à 0,5, 1, 2 ou 3 mg de drospirénone).
Les effets indésirables le plus communément rapportés ont été des mastodynies (> 10 %), et durant les premiers mois de traitement des saignements et des spottings (> 10 %). Les saignements irréguliers diminuent habituellement et leur fréquence décroît lors de la poursuite du traitement (cf Pharmacodynamie : effets de la drospirénone).
Fréquence des effets indésirables : fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (< 1/1000).

|  |
| --- |
| *Système organe/classe (MedDRA)*Fréquence/Effets indésirables  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Rare  | Anémie  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Peu fréquent  | Prise de poids ou perte de poids, anorexie, augmentation de l'appétit, hyperlipémie  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Fréquent  | Dépression, labilité émotionnelle, nervosité  |
| Peu fréquent  | Troubles du sommeil, anxiété, diminution de la ibido  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Céphalées  |
| Peu fréquent  | Paresthésies, altération des capacités de concentration, sensations vertigineuses  |
| Rare  | Vertiges  |
| *Affections oculaires*  |
| Peu fréquent  | Affections oculaires, troubles visuels  |
| *Affections de l'oreille et du labyrinthe*  |
| Rare  | Acouphènes  |
| *Affections cardiaques*  |
| Peu fréquent  | Palpitations  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | Embolie, thromboses veineuses, hypertension artérielle, migraine, thrombophlébites, varices  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  |
| Peu fréquent  | Dyspnée  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Douleurs abdominale, nausées, gonflements abdominaux  |
| Peu fréquent  | Troubles gastro-intestinaux, diarrhées, constipation, vomissements, sécheresse buccale, flatulence, dysgueusie  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Peu fréquent  | Tests de la fonction hépatique anormaux  |
| Rare  | Lithiase biliaire  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Troubles cutanés, acné, alopécie, prurit, rash, hirsutisme, troubles du système pileux  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Peu fréquent  | Douleurs des extrémités, douleurs dorsales, arthralgies, crampes musculaires  |
| Rare  | Myalgie  |
| *Affections du rein et des voies urinaires*  |
| Peu fréquent  | Troubles urinaires, infections urinaires  |
| *Affections des organes de reproduction et du sein*  |
| Fréquent  | Tumeurs mammaires bénignes, augmentation du volume mammaire, augmentation des fibromes utérins, tumeurs bénignes du col utérin, troubles menstruels, leucorrhée  |
| Peu fréquent  | Carcinome mammaire, hyperplasie de l'endomètre, tumeur bénigne de l'utérus, sein fibrokystique, affections utérines, affections ovariennes, affections du col, douleur pelvienne, affections vulvovaginales, candidose vaginale, vaginite, sécheresse vaginale  |
| Rare  | Salpingite, galactorrhée  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fréquent  | Asthénie, oedème localisé  |
| Peu fréquent  | OEdème généralisé, douleur dans la poitrine, malaise, hypersudation  |
| Rare  | Frissons  |

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liés.

***Information complémentaire sur certaines populations :***

Les effets indésirables suivants, considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au traitement par Estradiol/drospirénone , ont été enregistrés lors de deux études cliniques chez des femmes hypertendues :

* Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie.
* Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, flutter auriculaire, allongement de l'intervalle QT, cardiomégalie.
* Investigations : augmentation de l'aldostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été reportés en association avec les THS : érythème noueux, érythème multiforme, chloasma, dermatite hémorragique.

***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 estroprogestative pendant plus de 5 ans.
* L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
* Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

|  |
| --- |
| Étude « 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.

|  |
| --- |
| Études WHI aux États-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)  |

\*\*\*  Étude 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 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 », un cas supplémentaire pour 2500 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous.

|  |
| --- |
| Études 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)  |

\*  Étude 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

***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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

|  |
| --- |
| Études 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 sur 5 ans  |
| 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 rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

* affections biliaires ;
* troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
* probable démence après 65 ans (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).