|  |  |
| --- | --- |
| Estradiol/noréthistérone  | **EFFETS INDÉSIRABLES** |

*Expérience clinique :*

Les effets secondaires le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec Estradiol/noréthistérone sont des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, rapportés chez environ 10 à 20 % des patientes. Les saignements vaginaux surviennent habituellement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires surviennent en général après quelques mois de traitement.

Les effets secondaires observés lors des études cliniques randomisées, dont la fréquence était plus élevée chez les patientes traitées par Estradiol/noréthistérone par rapport au placebo et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 ; < 1/100), rare (>= 1/10 000 ; < 1/1000).

|  |
| --- |
| *Système*/Fréquence  |
| *Infections et infestations*  |
| Fréquent  | Candidose génitale ou vaginite, voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »  |
| *Affections du système immunitaire*  |
| Peu fréquent  | Hypersensibilité, voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Rétention hydrique, voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Fréquent  | Dépression ou aggravation de la dépression  |
| Peu fréquent  | Nervosité  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Céphalée, migraine ou aggravation de la migraine  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | Thrombophlébite superficielle  |
| Rare  | Maladie thromboembolique veineuse profonde, embolie pulmonaire  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Nausées  |
| Peu fréquent  | Douleur abdominale, gêne ou gonflement abdominal, flatulence ou ballonnement  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Alopécie, hirsutisme, acné, prurit ou urticaire  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Fréquent  | Douleur dorsale  |
| Peu fréquent  | Crampes aux membres inférieurs  |
| *Affections des organes de reproduction et du sein*  |
| Très fréquent  | Douleur ou tension mammaire, hémorragie vaginale  |
| Fréquent  | OEdème mammaire ou hypertrophie mammaire ; apparition, réapparition ou aggravation de fibromes utérins  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fréquent  | OEdème périphérique  |
| Peu fréquent  | Inefficacité du médicament  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Prise de poids  |

*Expérience post-commercialisation :*

En plus des événements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-après ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement imputables à Estradiol/noréthistérone . La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (< 1/10 000 ou fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]). Le recueil post-commercialisation des effets indésirables est susceptible d'être sous-évalué, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables bien connus. Les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte :

* Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre.
* Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par exemple : réaction/choc anaphylactique).
* Affections psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido.
* Affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral.
* Affections oculaires : troubles visuels.
* Affections cardiaques : infarctus du myocarde.
* Affections vasculaires : aggravation de l'hypertension.
* Affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement.
* Affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récidive d'une lithiase biliaire.
* Affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, exanthème, oedème angioneurotique.
* Affection des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal.
* Investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés dans la littérature lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

* Troubles cutanés et sous-cutanés : alopécie, chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
* Probable démence après 65 ans (pour des informations complémentaires, cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*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 (« Million Women Study » [MWS]) sont présentés ci-après.

|  |
| --- |
| Étude MWS - 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(1)  | 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)  |
| \*  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)(2)  |
| Estrogène et progestatif CEE+MPA\*  |
| 50-79  | 14  | 1,2 (1,0-1,5)  | + 4 (0-9)  |
| \* 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. |

(1)  Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

(2)  Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

*Risque de cancer de l'endomètre :*

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 MWS, 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]).

*Risque de cancer ovarien :*

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 MWS, 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices est apparu après 5 ans.

*Risque d'accident thromboembolique veineux :*

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\* 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.