|  |  |
| --- | --- |
| **estradiol, dydrogestérone**   | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et lors du suivi après commercialisation.
Fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

|  |
| --- |
| *Système organe/classe (MedDRA)*  |
| Fréquence  | Effets indésirables  |
| *Infections et infestations*  |
| Peu fréquent  | Syndrome de type cystite, candidose vaginale  |
| *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)*  |
| Peu fréquent  | Augmentation de la taille d'un léiomyome  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Très rare  | Anémie hémolytique  |
| *Affections du système immunitaire*  |
| Très rare  | Réaction d'hypersensibilité  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Peu fréquent  | Dépression, modification de la libido, nervosité  |
| *Affections du système nerveux central*  |
| Fréquent  | Migraine, céphalée  |
| Peu fréquent  | Sensations vertigineuses  |
| Très rare  | Chorée, méningiome  |
| *Affections oculaires*  |
| Rare  | Accentuation de la courbure de la cornée, irritation par les lentilles de contact  |
| *Affections cardiaques*  |
| Très rare  | Infarctus du myocarde  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | Thromboembolie veineuse\*, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices  |
| Très rare  | Accident vasculaire cérébral  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Nausées, douleur abdominale, flatulences  |
| Peu fréquent  | Dyspepsies  |
| Très rare  | Vomissements  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Peu fréquent  | Maladie de la vésicule biliaire  |
| Rare  | Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise et douleurs abdominales  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)  |
| Très rare  | OEdème de Quincke, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Fréquent  | Crampes des membres inférieurs  |
| Peu fréquent  | Douleur dorsale  |
| *Affections des organes de reproduction et du sein*  |
| Fréquent  | Douleurs/tension mammaires, métrorragie et spottings postménopausiques, douleurs pelviennes  |
| Peu fréquent  | Modification de l'érosion cervicale, de la sécrétion cervicale, dysménorrhée, ménorragies  |
| Rare  | Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel  |
| *Affections congénitales, familiales et génétiques*  |
| Très rare  | Aggravation d'une porphyrie  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fréquent  | Asthénie  |
| Peu fréquent  | OEdèmes périphériques  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Augmentation/diminution du poids  |

\* pour des informations complémentaires, voir ci-dessous.

*Cancer du sein :*

Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.

Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :

|  |
| --- |
| Étude Million Women Study (MWS) - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation  |
|        | Pour les estrogènes seuls  | Pour les associations estroprogestatives  |
| Age (année)  | 50 - 65  | 50 - 65  |
| Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS pendant une période de 5 ans\*  | 9 - 12  | 9 - 12  |
| Risque relatif\*\* et IC 95 %  | 1,2  | 1,7  |
| Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)  | 1 - 2 (0 ; 3)  | 6 (5 ; 7)  |

Note : L'incidence des cancers du sein étant différentes dans les pays de l'EU, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement

\*  Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés

\*\*  Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.

|  |
| --- |
| Étude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation  |
|        | Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls  | Pour les associations estroprogestatives CEE + MPA\*  |
| Age (année)  | 50 - 79  | 50 - 79  |
| Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans  | 21  | 14  |
| Risque relatif et IC 95 %  | 0,8 (0,7 ; 1,0)  | 1,2 (1,0 ; 1,5)  |
| Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)  | - 4 (- 6 ; 0)\*\*  | 4 (0 ; 9)  |

\*  Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

\*\*  Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

*Risque de cancer de l'endomètre :*

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.

L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de 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 prolongée d'estrogènes seuls ou de traitements combinés estroprogestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien. Dans l'étude Million Women Study, un cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices a été observé lors de l'utilisation pendant 5 ans d'un THS.

*Risque de maladie thromboembolique veineuse :*

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

|  |
| --- |
| Études WHI - Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d'utilisation  |
|        | Pour les estrogènes seuls par voie orale\*  | Pour les associations estroprogestatives par voie orale  |
| Age (année)  | 50 - 59  | 50 - 59  |
| Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans  | 7  | 4  |
| Risque relatif et IC 95 %  | 1,2 (0,6 ; 2,4)  | 2,3 (1,2 ; 4,3)  |
| Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS  | 1 (- 3 ; 10)  | 5 (1 ; 13)  |

\*  Étude chez les femmes non hystérectomisées

*Risque de maladie coronarienne :*

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Risque d'accident vasculaire cérébral :*

L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.

Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée d'utilisation. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

|  |
| --- |
| Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral\* après 5 ans d'utilisation  |
| Age (année)  | 50 - 59  |
| Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans  | 8  |
| Risque relatif et IC 95 %  | 1,3 (1,1 ; 1,6)  |
| Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS  | 3 (1 ; 5)  |

\*  Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

*D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :*

* Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : tumeurs dépendantes des estrogènes, bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire ; augmentation de la taille d'un méningiome.
* Affections du système immunitaire : Lupus érythémateux disséminé.
* Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglycéridémie.
* Affections du système nerveux : Probable démence, exacerbation d'une épilepsie.
* Affections des organes de reproduction et du sein : maladie fibrokystique du sein.
* Affections vasculaires : Maladie thromboembolique artérielle.
* Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante)
* Investigations : Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.
* Affections rénales et urinaires : incontinence urinaire.