

MONOGRAPHIE

PrPROVERA*

(comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP)

Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

et

PrPROVERA PAK*

(comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP)

Comprimés dosés à 5 mg et 10 mg

PROGESTATIF

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
23 décembre 2013

N° de contrôle : 168726

* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company LLC

Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2013

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	28
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	31
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	40

PrPROVERA*

(comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP)

Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

et

PrPROVERA PAK*

(comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP)

Comprimés dosés à 5 mg et 10 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	PROVERA (comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg) PROVERA-PAK (comprimés dosés à 5 mg et 10 mg)	Lactose, saccharose, amidon de maïs et colorant FCF <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est indiqué dans :

- l'hormonothérapie substitutive, pour contrebalancer les effets des estrogènes sur l'endomètre et diminuer considérablement le risque d'hyperplasie et de cancer;
- les troubles menstruels fonctionnels dus à un déséquilibre hormonal chez la femme non enceinte, en l'absence de maladie organique;
- le traitement adjuvant et/ou palliatif du cancer récurrent et/ou métastatique de l'endomètre; et
- le traitement adjuvant et/ou palliatif du cancer du sein hormonodépendant, récurrent et métastatique, chez la femme ménopausée.

Pour toutes ces indications, exception faite du cancer du sein, PROVERA ne doit être prescrit qu'à la femme dont l'utérus est intact.

Enfants (< 16 ans) :

PROVERA n'est pas conçu pour être administré aux enfants. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi de ce produit chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

Les estrogènes et les associations estroprogestatives ne doivent pas être administrés aux patientes qui présentent l'un ou l'autre des états ci-dessous :

- hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- dysfonctionnement ou affection hépatiques, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont pas revenus à la normale;
- néoplasie maligne hormonodépendante (estrogènes ou progestérone) connue ou présumée, telle qu'un cancer de l'endomètre, à moins que PROVERA soit utilisé en tant que traitement d'un cancer de l'endomètre ou du sein de la manière décrite à la rubrique **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**;
- présence connue ou présumée, ou antécédents, de cancer du sein, à moins que PROVERA soit utilisé en tant que traitement d'un cancer du sein chez la femme ménopausée de la manière décrite à la rubrique **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**;
- saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués;
- grossesse confirmée ou présumée;
- présence ou antécédents de maladies thromboemboliques artérielles, telles qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne;
- présence ou antécédents de thrombose veineuse confirmée, telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou de thrombophlébite évolutive;

- cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans le cadre de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI), on a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement par voie orale associant *des estrogènes et un progestatif* (n = 16 608) ou comportant des *estrogènes seuls* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans^{17,47,57}.

On a observé dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHI (âge moyen de 63,3 ans) un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident vasculaire cérébral*, de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant reçu pendant 5,2 ans un traitement d'association par des estrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour et de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo⁵⁷.

On a observé dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI (âge moyen de 63,6 ans) un risque accru d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu pendant 6,8 ans un traitement par des estrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo⁴⁷.

Par conséquent, il est très important de tenir compte des recommandations ci-après au moment de prescrire PROVERA :

- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, **ne doivent pas** être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits à la **plus faible dose efficace** dans les indications approuvées.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être prescrits **durant la plus courte période** possible dans les indications approuvées.

Généralités

Certains des renseignements apparaissant sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** sont fournis parce que les progestatifs sont souvent prescrits en association avec des estrogènes. L'information relative au traitement estroprogestatif pourrait donc ne pas s'appliquer au traitement par un progestatif seul. Le médecin doit faire appel à son jugement.

Si on emploie PROVERA chez la femme ménopausée pour le traitement adjuvant et/ou palliatif d'un cancer récurrent et/ou métastatique de l'endomètre ou d'un cancer du sein hormonodépendant, récurrent et métastatique, il faut soupeser les risques exposés sous la présente rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (y compris les risques de troubles

cardiovasculaires et de cancer du sein et de l'ovaire) par rapport aux bienfaits éventuels du traitement.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

D'après les données épidémiologiques dont on dispose, l'emploi d'un traitement associant *des estrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru de cancer du sein invasif. Dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHI, chez les 10 000 femmes ayant suivi cette HTS d'association pendant 1 an, on a relevé – par rapport au placebo :

- 8 cas de plus de cancer du sein invasif (38 pour l'HTS d'association et 30 pour le placebo)⁵⁷.

Toujours selon l'étude WHI, les cancers du sein invasifs ayant été diagnostiqués dans le groupe *estrogènes et progestatif* étaient semblables sur le plan histologique, mais les tumeurs étaient de plus grande taille (moyenne [é.-t.], 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement; $p = 0,04$) et avaient atteint un stade plus avancé, comparativement aux cas diagnostiqués chez les patientes du groupe placebo. Le pourcentage de femmes ayant présenté des résultats anormaux à la mammographie (recommandations de suivi rapproché, anomalie suspecte ou fortement évocatrice de cancer) a été significativement plus élevé dans le groupe *estrogènes et progestatif* que dans le groupe placebo. Cette distinction a été relevée durant la première année, puis chaque année par la suite¹⁷.

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée pour ce qui est de la fréquence du cancer du sein invasif chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu des estrogènes conjugués équinés, par comparaison aux femmes sous placebo⁴⁷.

On conseille de ne pas prescrire d'estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou à celles qui en ont déjà souffert (**voir CONTRE-INDICATIONS**). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes qui présentent des facteurs de risque associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré), ou une affection mammaire liée à un accroissement du risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique à la biopsie). Il convient également d'évaluer les autres facteurs de risque connus de cancer du sein : nulliparité, obésité, apparition précoce des premières règles, âge avancé à la première grossesse menée à terme et ménopause tardive.

On recommande de faire passer une mammographie à la patiente avant la mise en route de l'hormonothérapie substitutive et de répéter cet examen à intervalles réguliers durant le traitement, selon le jugement du médecin traitant et compte tenu des risques perçus chez chaque patiente.

Les bienfaits généraux et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être envisagés sous tous les angles et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Il est important d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après 4 ans d'une HTS associant les œstrogènes et la progestérone (d'après les résultats de l'étude WHI) et de soupeser ce risque en fonction des bienfaits connus du traitement.

Le médecin doit également enseigner à la patiente comment effectuer l'autoexamen des seins.

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

On a évalué la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à l'exposition aux œstrogènes dans le cadre de 2 vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Il est ressorti de la première étude que l'association des œstrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des œstrogènes seuls. La seconde étude a pour sa part démontré que la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre était significativement moins élevée chez les femmes ayant reçu des œstrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ($p < 0,001$) que chez celles ayant reçu des œstrogènes conjugués seuls (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Cancer de l'ovaire

Selon certaines études épidémiologiques récentes, l'emploi d'une hormonothérapie substitutive (par les *œstrogènes seuls* ou par une *association estroprogestative*) après la ménopause, et plus particulièrement d'une HTS se prolongeant pendant 5 ans ou plus, a été associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

Système cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et WHI (*Women's Health Initiative*) révèlent que l'emploi d'un traitement associant *des œstrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru de maladie coronarienne^{26,31,57}. Les résultats de l'étude WHI indiquent pour leur part que l'emploi d'un traitement comportant *des œstrogènes seuls* ou associant *des œstrogènes et un progestatif* chez la femme ménopausée est lié à un risque accru d'accident vasculaire cérébral^{47,57}.

Résultats de l'étude WHI

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant *des œstrogènes et un progestatif* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

- 8 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (29 par rapport à 21);
- 7 cas de plus de maladie coronarienne (37 par rapport à 30)⁵⁷.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS comportant *des œstrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

- 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 par rapport à 32);
- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie coronarienne⁴⁷.

Résultats des études HERS et HERS II

L'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique comparatif avec placebo, a été réalisée après répartition aléatoire auprès de femmes ménopausées souffrant d'une cardiopathie documentée (n = 2673; moyenne d'âge : 66,7 ans). Dans le cadre de cette étude de prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement par voie orale associant 0,625 mg/jour d'estrogènes conjugués équins et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus précisément, au cours d'un suivi moyen de 4,1 ans, ce traitement n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations coronariennes chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe placebo durant la 1^{re} année, mais non au cours des années qui ont suivi³¹.

Parmi les femmes ayant participé à l'étude originale HERS, 2321 ont accepté d'accéder à la phase de prolongation en mode ouvert (HERS II), laquelle a ajouté 2,7 ans en moyenne à la période de suivi, qui s'est établie à 6,8 ans au total. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'a pas réduit le risque de manifestations cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une maladie coronarienne²⁶.

Tension artérielle

Les utilisatrices de produits d'hormonothérapie substitutive accusent parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant l'HTS. L'élévation de la tension artérielle chez des patientes normotendues ou hypertendues avant le traitement doit être évaluée, et il se peut que l'on doive mettre fin à l'HTS.

Système endocrinien/métabolisme

Fonction corticosurrénale

Aucune suppression clinique de la fonction corticosurrénale n'a été observée durant l'emploi de faibles doses de PROVERA. Toutefois, la prise de fortes doses de PROVERA pour le traitement de certains cancers peut parfois causer des symptômes cushingoïdes (p. ex., faciès lunaire, rétention liquidienne, intolérance au glucose et hausse de la tension artérielle).

Métabolisme du glucose et des lipides

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en périménopause. Il faut surveiller de près

les diabétiques ou les patientes prédisposées au diabète pour dépister toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides et, en particulier, du taux sanguin de triglycérides.

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. On recommande aussi de prendre des mesures afin de réduire la lipidémie avant d'amorcer le traitement.

Synthèse de l'hème

Les femmes atteintes de porphyrie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Autres affections

PROVERA renferme du lactose. Chez les patientes atteintes d'affections héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase et la malabsorption du glucose-galactose, la gravité du cas doit être prise en sérieuse considération avant de prescrire PROVERA. Ces patientes doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Avec ou sans progestatif administré en concomitance, les estrogènes en administration prolongée influencent le métabolisme du calcium et du phosphore; ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de troubles du métabolisme ou de maladie osseuse maligne accompagnée d'hypercalcémie de même que chez celles qui souffrent d'insuffisance rénale.

Diminution de la densité minérale osseuse

On ne dispose d'aucune étude sur les effets de l'administration par voie orale de l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) en monothérapie sur la densité minérale osseuse (DMO).

Cela dit, on peut soupçonner que l'administration d'AMP dans certains états bien précis durant une période prolongée et à une dose suffisamment élevée pour supprimer la production endogène d'estrogènes (p. ex., chez la femme en préménopause) pourrait entraîner une diminution de la DMO. Dans ces circonstances, il faut considérer la prise de calcium et de vitamine D.

Hypothyroïdie

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des estrogènes doivent subir une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne afin d'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans une plage acceptable (**voir Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**).

Appareil génito-urinaire

Saignement vaginal

En présence de saignement vaginal jugé anormal en raison de sa prolongation, de son irrégularité ou de son abondance pendant le traitement, on devra procéder à des épreuves diagnostiques afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus, et on devra réévaluer le traitement.

Fibromyome utérin

La prise d'estrogènes peut faire augmenter la taille d'un fibromyome utérin existant. En présence d'une croissance, d'une douleur ou d'une sensibilité du fibromyome utérin, on doit cesser l'administration du médicament et réaliser les examens appropriés.

Endométriose

La prise d'estrogènes peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à une endométriose déjà diagnostiquée.

Types de saignements menstruels

Il faut avertir la patiente traitée des types de saignements menstruels auxquels elle peut s'attendre durant le traitement séquentiel (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Durant l'administration séquentielle de PROVERA et en présence de taux plasmatiques d'estrogènes (endogènes ou exogènes) suffisants, les hémorragies de retrait surviennent généralement dans les 7 jours suivant l'abandon du progestatif. Un saignement qui apparaît pendant la prise de PROVERA signifie qu'il faut allonger la durée du traitement séquentiel ou administrer une dose plus élevée.

Appareil circulatoire

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques dont on dispose révèlent que l'emploi d'estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, est lié à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS associant *des estrogènes et un progestatif* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, y compris 8 cas de plus d'embolie pulmonaire⁵⁷.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS comportant des *estrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de thromboembolie veineuse, sans observer toutefois de différence statistiquement significative pour ce qui est de la fréquence de l'embolie pulmonaire⁴⁷.

Parmi les facteurs de risque de TEV généralement admis, mentionnons les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut être le signe d'une prédisposition génétique), l'obésité morbide (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le tabagisme augmente le risque de TEV, qui s'accroît également avec l'âge.

Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme important peuvent accroître le risque de TEV de façon temporaire. Chez les femmes qui reçoivent une HTS, on accordera une attention particulière aux mesures prophylactiques visant à prévenir la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, il convient de surveiller étroitement les patientes qui présentent des varices. Le médecin doit être à l'affût des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). En présence de telles manifestations ou lorsqu'on en soupçonne l'existence, il faut cesser immédiatement l'hormonothérapie compte tenu du risque d'invalidité prolongée ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, on interrompra l'administration des estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Affections de la vésicule biliaire

On a signalé chez les femmes ménopausées qui reçoivent des estrogènes un risque de 2 à 4 fois plus élevé d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Ictère

La prudence s'impose lors du traitement de patientes ayant des antécédents d'affections hépatiques et/ou biliaires. Si un ictère cholestatique se manifeste durant le traitement, on doit mettre fin à ce dernier et réaliser les examens appropriés.

Bilan de la fonction hépatique

Il convient d'établir un bilan périodique de la fonction hépatique dans les cas présumés de maladie hépatique. Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir la rubrique intitulée **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont parfois été rapportées chez des patientes traitées par PROVERA.

Système nerveux

Insuffisance vasculaire cérébrale

L'apparition de troubles de la vision (y compris la perte soudaine partielle ou totale de la vue ou le déclenchement soudain de proptose ou de diplopie), de migraine classique, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

Les patientes ayant des antécédents de migraine classique chez qui les symptômes de migraine s'aggravent ou deviennent récurrents doivent faire l'objet d'une réévaluation.

Démence

Les données épidémiologiques dont on dispose révèlent que l'emploi d'un traitement associant *des estrogènes et un progestatif* chez les femmes âgées de 65 ans et plus peut accroître le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude clinique réalisée dans le cadre de l'étude WHI, avait pour but d'évaluer si l'hormonothérapie substitutive (administration par voie orale *d'estrogènes et de progestérone* ou *d'estrogènes seuls*) réduisait le risque de démence chez des femmes ménopausées de 65 ans et plus (min.-max. : 65-79 ans) qui ne souffraient pas de démence au départ^{43,44}.

Dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu chaque jour un traitement associant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, ou un placebo, pendant 4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

- 23 cas de plus de démence probable (45 avec l'HTS d'association et 22 avec le placebo)⁴³.

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu chaque jour 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

- 12 cas de plus de démence probable (37 avec les *estrogènes seuls* et 25 avec le placebo), mais cette différence n'a pas franchi le seuil de signification statistique⁴⁴.

Lorsqu'on réunit les données recueillies dans les 2 groupes de traitement de l'étude WHIMS (*estrogènes et progestatif et estrogènes seuls*), conformément au protocole original, on obtient pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an le résultat suivant :

- 18 cas de plus de démence probable (41 avec *les estrogènes et le progestatif* ou les *estrogènes seuls* et 23 avec le placebo)⁴⁴.

En outre, le traitement d'association par des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone n'a pas permis de prévenir le trouble cognitif léger chez les femmes ménopausées de 65 ans ou plus. L'utilisation de l'hormonothérapie pour prévenir la démence ou le trouble cognitif léger chez les femmes de 65 ans ou plus n'est pas recommandée^{43, 44}.

Épilepsie

Il faut être particulièrement prudent chez les femmes atteintes d'épilepsie, car les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent exacerber cette maladie.

Facultés mentales

Dépression

Pendant le traitement par PROVERA, il faut surveiller étroitement l'état mental des patientes présentant des antécédents de dépression. Certaines patientes peuvent se plaindre de dépression de type prémenstruel pendant le traitement.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent entraîner une rétention liquidienne. Par conséquent, la prudence s'impose dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, ou d'asthme. Si, au cours du traitement, en présence de l'un des troubles mentionnés précédemment, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en fonction de chaque cas particulier.

Fonction sexuelle/reproduction

Ménopause

L'âge de la patiente n'est pas un facteur limitant absolu, mais le traitement progestatif peut masquer le début de la ménopause.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il est déconseillé d'utiliser ce médicament durant la grossesse. L'usage de progestatifs en vue d'établir si la patiente est enceinte est également déconseillé. Si la patiente est enceinte ou le devient durant le traitement par PROVERA (acétate de médroxyprogestérone), il faut l'avertir du risque auquel le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent : On a trouvé des quantités décelables de progestatif dans le lait de mères qui recevaient ce médicament. On a étudié les effets de la médroxyprogestérone sur le développement et le comportement d'enfants exposés à cet agent durant l'allaitement; le suivi a duré jusqu'à la puberté, et aucun effet indésirable n'a été observé.

Enfants (< 16 ans) : PROVERA n'est pas conçu pour être administré aux enfants. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi de ce produit chez l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : Au total, 21,5 % des sujets faisant partie de la sous-étude de la *Women's Health Initiative* sur l'association estroprogestative (n = 3576) étaient âgées de 70 à 79 ans au départ.

On n'a pas relevé de différence significative pour ce qui est du risque relatif d'accident vasculaire cérébral et de cancer du sein invasif entre les patientes âgées de 70 ans et plus et les patientes plus jeunes. Toutefois, ce risque était plus élevé chez les femmes de 75 ans et plus par comparaison aux femmes plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'administrer PROVERA, on doit procéder à un examen physique complet incluant la prise de la tension artérielle, l'examen des seins et des organes génitaux et un test de Papanicolaou. On doit procéder à une biopsie de l'endomètre au besoin seulement. Les épreuves initiales doivent comprendre une mammographie, le dosage sanguin du glucose, du calcium, des triglycérides et du cholestérol, ainsi que l'évaluation de la fonction hépatique.

Le premier examen de rappel doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder au moins 1 fois par année à un examen. Les examens appropriés doivent être effectués régulièrement, à une fréquence déterminée par le médecin.

Il convient de discuter avec la patiente de l'importance de l'autoexamen régulier des seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux, voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Aperçu des effets indésirables du médicament associés à l'emploi de PROVERA :

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'emploi de PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) :

Seins : tension mammaire, galactorrhée.

Appareil reproducteur : métrorragie, microrragie, modification du flux menstruel, aménorrhée, altération érosive du col utérin et modification des sécrétions cervicales.

Système nerveux central : céphalées, nervosité, étourdissements, dépression, insomnie, somnolence, fatigue, symptômes de type prémenstruel.

Effets thromboemboliques : thrombophlébite et embolie pulmonaire, entre autres.

Peau et muqueuses : réactions d'hypersensibilité, dont prurit, urticaire, œdème angioneurotique, éruption généralisée et anaphylaxie; acné, alopecie, hirsutisme.

Appareil digestif : malaise abdominal, nausées, ballonnement.

Effets divers : pyrexie, gain de poids, œdème périphérique, faciès lunaire.

Aperçu des effets indésirables du médicament associés à l'emploi d'un traitement estroprogestatif :

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec le traitement estroprogestatif en général :

Atteintes cutanées ou sous-cutanées

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, perte des cheveux, hirsutisme et acné.

Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif

Douleur musculosquelettique (y compris une douleur à la jambe n'ayant aucun lien avec une thromboembolie) qui ne dure habituellement que de 3 à 6 semaines.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires

Métrorragie, microrragie, modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, symptômes rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modifications des érosions cervicales et de la quantité de sécrétions cervicales, gonflement des seins, sensibilité mammaire.

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), thrombose coronarienne.

Troubles digestifs

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur), ballonnement.

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, céphalées, étourdissements, névrite.

Troubles endocriniens

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose.

Troubles généraux et atteinte au point d'administration

Fatigue, modification de l'appétit, du poids corporel et de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Troubles de la vésicule biliaire, dysfonctionnement hépatique asymptomatique, ictère cholestatique.

Troubles mentaux

Dépression mentale, nervosité, irritabilité.

Troubles oculaires

Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique), troubles visuels, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodée, œdème.

Troubles sanguins et lymphatiques

Modification des épreuves de coagulation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire*).

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et de thromboembolie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés à l'échelle mondiale dans le cadre du programme de pharmacovigilance, quelles qu'en soient la cause et la fréquence, sont énumérés ci-dessous. Soulignons que la nature de la pharmacovigilance est telle qu'il est difficile de déterminer si les effets signalés sont véritablement imputables à PROVERA.

Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif : spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : infarctus cérébral

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux : avortement spontané

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles vasculaires : hémorragie

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de PROVERA en contexte d'oncologie :

Résultats d'épreuves de laboratoire : augmentation du nombre de globules blancs et de plaquettes

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque

Troubles des reins et de l'appareil urinaire : glycosurie

Troubles du système nerveux : perte de concentration, effets semblables à ceux de l'adrénaline (p. ex., légers tremblements dans les mains, transpiration, crampes nocturnes dans les mollets)

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, sécheresse buccale

Troubles oculaires : cataractes associées au diabète

Troubles psychiatriques : euphorie

Si les symptômes indésirables persistent, on doit remettre en question le recours à l'HTS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les préparations comme les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine peuvent, par induction des enzymes hépatiques, nuire à l'activité des progestatifs administrés par voie orale.

Interactions médicament-médicament

L'administration simultanée d'aminoglutéthimide et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) peut entraîner une réduction significative de la biodisponibilité de l'AMP.

In vitro, l'AMP subit principalement une hydroxylation catalysée par la CYP3A4^{59,60}. On ignore quels sont les effets cliniques des inducteurs et des inhibiteurs de cette isoenzyme sur l'AMP, puisque l'on n'a pas mené d'études sur les interactions médicamenteuses visant précisément à évaluer de tels effets.

Interactions médicament-aliments

L'administration de l'AMP avec des aliments augmente sa biodisponibilité. À une dose de 10 mg, la C_{max} moyenne de l'AMP administrée par voie orale immédiatement avant ou après un repas a augmenté (de 51 et de 77 %, respectivement) tout comme son ASC moyenne (de 18 et de 33 %, respectivement). La présence d'aliments n'a pas eu d'effet sur la demi-vie de l'AMP. L'AMP peut être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis), vendus sans ordonnance, pourraient entraver le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des produits associant des estrogènes et un progestatif.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître l'ensemble des médicaments en vente libre qu'utilise la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels offerts au grand public dans les magasins de produits naturels.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les associations estroprogestatives peuvent modifier les résultats de certains tests des fonctions endocrinienne et hépatique :

- augmentation de la rétention de la bromesulfonephtaléine;
- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine; diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la TBG (globuline fixant la thyroxine), ce qui entraîne une augmentation du taux de l'hormone thyroïdienne totale circulante (T4) mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; diminution du captage de la résine T3, témoignant du taux élevé de TBG; stabilité du taux de T4 libre;
- le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (protéine fixant les corticostéroïdes) et la SHBG (protéine fixant la testostérone), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux respectifs des corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels circulants, alors que les concentrations hormonales libres ou biologiquement actives demeurent inchangées;
- intolérance au glucose;
- diminution du taux sérique de folates;
- augmentation du taux sérique de triglycérides et de phospholipides.

Les valeurs des paramètres biologiques et les résultats des épreuves de laboratoire ci-après peuvent être affectés par l'utilisation de PROVERA :

- (a) taux de gonadotrophine;
- (b) taux plasmatique de progestérone;
- (c) taux urinaire de prégnandiol;
- (d) taux plasmatique de testostérone (chez l'homme);
- (e) taux plasmatique d'estrogènes (chez la femme);
- (f) taux plasmatique de cortisol;
- (g) test de tolérance au glucose.

Pour que les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus puissent être considérés comme fiables, il faut que le traitement ait été interrompu pendant 2 à 4 semaines. Au moment de confier des spécimens au pathologiste, on doit l'informer du fait que la patiente suit une HTS.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Lorsque des estrogènes sont prescrits à une femme ménopausée dont l'utérus est intact, un progestatif doit également être administré afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Chez la femme ayant subi une hystérectomie, le progestatif n'est pas nécessaire. Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être administrés à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible en tenant compte des objectifs du traitement et des risques pour chaque femme. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée de façon périodique et cliniquement appropriée (p. ex., à intervalles de 3 à 6 mois) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Chez les femmes dont l'utérus est intact, des mesures diagnostiques adéquates telles qu'une biopsie de l'endomètre doivent être prises lorsqu'elles sont indiquées afin d'écartier la possibilité de cancer en présence de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents, qui n'ont pas été diagnostiqués. Le traitement doit être entrepris à la plus faible dose. On n'a pas déterminé ce qui constitue la plus faible dose efficace de PROVERA.

Posologie recommandée et ajustement posologique

1. Hormonothérapie substitutive

(a) Test de provocation par un progestatif :

Un test de provocation par un progestatif peut être envisagé chez la femme aménorrhéique dont l'utérus est intact. Dans un tel cas, on administre PROVERA à raison de 10 mg/jour pendant 10 jours.

Le résultat du test est négatif si aucun saignement de privation ne survient après l'arrêt de l'administration du produit et témoigne d'une carence de la sécrétion estrogénique entraînant l'absence de stimulation de l'endomètre.

Le résultat du test est positif si des saignements de privation surviennent dans les 7 jours suivant l'arrêt de l'administration de PROVERA. Ces saignements indiquent que la sécrétion d'estrogènes suffit à stimuler l'endomètre.

(b) Traitement séquentiel :

Jours du mois																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Administration séquentielle d'estrogènes durant 25 jours																														
												Début		PROVERA de 5 à 10 mg/jour																
Administration continue d'estrogènes tous les jours																														
PROVERA de 5 à 10 mg/jour												Arrêt																		

Chez la femme dont l'utérus est intact et qui reçoit une estrogénothérapie substitutive, PROVERA peut être administré à raison de 5 à 10 mg par jour pendant 12 à 14 jours. La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour, durant 12 à 14 jours. La prise de 5 mg/jour pendant 12 à 14 jours peut suffire chez certaines femmes.

Remarque : On doit utiliser la plus faible dose de PROVERA nécessaire pour protéger l'endomètre contre une stimulation estrogénique excessive. La plus faible dose efficace correspond à celle qui entraîne la survenue régulière d'hémorragies de retrait dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement. La survenue de saignements pendant la prise de PROVERA signifie qu'il faut prendre PROVERA plus longtemps ou l'administrer à une dose plus élevée.

2. Troubles menstruels fonctionnels

a) Aménorrhée secondaire :

Après avoir confirmé que la patiente n'est pas enceinte, on peut administrer de 5 à 10 mg/jour de PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) selon le degré de stimulation endométriale souhaité. Cette dose doit être administrée quotidiennement pendant 12 à 14 jours chaque mois.

Remarque : Si la prolifération de l'endomètre est insuffisante, PROVERA doit être associé à une estrogénothérapie classique.

b) Ménométrorragies fonctionnelles :

En cas de saignement utérin anormal, on peut administrer de 5 à 10 mg/jour de PROVERA pendant 10 à 14 jours, à partir du 12^e, 13^e, 14^e, 15^e ou 16^e jour présumé ou calculé du cycle. Ce schéma posologique doit être répété durant 2 cycles consécutifs ou plus, au besoin.

Si le saignement est dû à une carence des 2 hormones ovariennes confirmée par l'insuffisance de la prolifération de l'endomètre, il faut associer PROVERA à

l'estrogénothérapie classique. Après l'arrêt du saignement, il faut poursuivre le traitement durant au moins 2 autres cycles.

Si l'HTS ne suffit pas à tarir le saignement utérin anormal, il faut prendre les mesures nécessaires pour écarter la possibilité d'une affection utérine.

3. Cancer de l'endomètre

La dose usuelle va de 200 à 400 mg par jour. Il est conseillé d'abandonner le traitement si aucune amélioration subjective ou objective ne survient dans un délai de 2 à 3 mois. Par contre, si on observe une amélioration et que le processus morbide semble se stabiliser, il est possible de préserver cette amélioration en continuant d'administrer 200 mg/jour de PROVERA.

4. Cancer du sein

La dose recommandée est de 400 mg par jour, administrés en plusieurs prises. Il faut poursuivre le traitement tant que la patiente y répond. Bien qu'on ait fait état de l'administration quotidienne de doses atteignant 2400 mg, la prise de 800 mg durant les essais comparatifs n'a pas causé d'augmentation plus appréciable du taux de réponse que celle de 400 mg.

L'emploi de PROVERA à titre de traitement principal contre le cancer est déconseillé. Ce produit est indiqué pour le traitement adjuvant et palliatif des tumeurs évoluées et inopérables, y compris les tumeurs récurrentes ou métastatiques.

Remarque : En présence d'un cancer de l'endomètre ou d'un cancer du sein, la réponse à l'hormonothérapie peut se faire attendre de 8 à 10 semaines. Il faut abandonner PROVERA si le cancer se met à évoluer rapidement durant le traitement.

Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose du médicament, elle doit la prendre dès qu'elle constate son oubli, sauf s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose. Dans ce cas, elle doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante comme d'habitude. La patiente ne doit pas prendre deux doses à la fois pour compenser celle qui a été oubliée.

Administration

PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est administré par voie orale.

SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

Le surdosage de progestatif (p. ex., acétate de noréthindrone) s'est manifesté par une humeur dépressive, de la fatigue ainsi que par la présence d'acné et d'hirsutisme.

Chez la femme, le surdosage peut entraîner une aménorrhée de durée variable, parfois suivie d'irrégularité menstruelle pendant plusieurs cycles.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'homme. Si, toutefois, un tel surdosage survenait, il est improbable qu'il entraîne des symptômes particuliers.

Traitement du surdosage

Il n'existe pas de traitement connu du surdosage de la médroxyprogestérone. L'emploi de doses atteignant 1000 mg pour le traitement du cancer de l'endomètre n'a pas causé d'effet indésirable.

Communiquer avec le centre antipoison régional pour obtenir de l'information sur le traitement des cas présumés de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est un stéroïde progestatif, actif par voie orale, de source naturelle (soya) et dépourvu d'activité androgène ou estrogénique.

Pharmacodynamie

Ostéoporose et ostéopénie

À ce jour, il n'existe aucune donnée probante à propos de l'action des progestatifs sur le tissu osseux.

Sur le plan clinique, les résultats des travaux menés jusqu'ici ont indiqué que l'emploi de l'acétate de médroxyprogestérone en vue de prévenir la stimulation excessive de l'endomètre par les estrogènes n'abolit pas la protection que confèrent ces hormones contre l'ostéoporose.

Symptômes uro-génitaux

Administré aux femmes dont le taux d'estrogènes (endogènes ou exogènes) est suffisant, l'acétate de médroxyprogestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. Des hémorragies de retrait surviennent normalement dans les 7 jours suivant l'abandon de l'acétate de médroxyprogestérone.

À l'échelle microscopique, la transformation sécrétoire touche les cellules du stroma riches en glycoprotéines qui entourent les glandes et les vaisseaux et les aident à conserver leur intégrité pendant la privation hormonale. Il s'ensuit une régression et un remodelage ordonnés de la couche fonctionnelle de l'endomètre, laquelle est préservée.

L'acétate de médroxyprogestérone fait baisser le nombre de récepteurs estrogéniques dans le cytoplasme et le noyau des cellules endométriales. Par ailleurs, il stimule l'activité de l'estradiol

déshydrogénase (E₂DH), enzyme grâce à laquelle les cellules de l'endomètre métabolisent et excrètent les estrogènes.

La prise orale d'acétate de médroxyprogestérone entraîne également des modifications du mucus cervical (inhibition de la cristallisation en feuille de fougère), caractéristiques de l'activité progestative, et fait augmenter le nombre de cellules intermédiaires prises en compte dans l'indice de maturation de l'épithélium vaginal.

Métabolisme

D'après les résultats d'études portant sur les effets des progestatifs sur le métabolisme, l'emploi de ces agents, y compris l'acétate de médroxyprogestérone, entraîne une diminution de la tolérance au glucose.

Pris à des doses thérapeutiques, l'acétate de médroxyprogestérone a des effets légers ou indécélables sur le taux des lipoprotéines. De plus, les résultats de travaux de recherche ont indiqué que les effets des estrogènes sur la lipémie sont préservés quand l'acétate de médroxyprogestérone est associé aux estrogènes dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive (HTS).

Facteurs d'hémostase

Rien n'indique de manière probante que l'acétate de médroxyprogestérone a des effets indésirables sur la coagulation chez la femme recevant ce progestatif seul ou en association avec des estrogènes dans le cadre d'un traitement séquentiel.

Système endocrinien

L'emploi d'acétate de médroxyprogestérone aux doses appropriées inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, empêchant par conséquent la maturation folliculaire et causant donc l'anovulation chez la femme en préménopause.

L'activité anticancéreuse de l'acétate de médroxyprogestérone pris aux doses thérapeutiques peut s'expliquer par l'effet de cet agent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs des estrogènes et le métabolisme tissulaire des stéroïdes.

Tout comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est thermogène. Son emploi à des doses très élevées, comme c'est le cas dans le traitement de certains cancers (500 mg ou plus par jour), peut entraîner une activité semblable à celle des corticoïdes.

La prise d'acétate de médroxyprogestérone aux doses appropriées inhibe le fonctionnement des cellules interstitielles du testicule chez l'homme (c'est-à-dire, supprime la sécrétion endogène de testostérone).

Pharmacocinétique

Dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire et permutation, on a étudié le comportement pharmacocinétique d'une dose unique de 10 mg de PROVERA pris par voie orale sous forme de comprimés dosés à 2,5 et 10 mg, chez 22 hommes volontaires en bonne santé, qui ont reçu cet agent de la façon suivante :

- a) 4 comprimés PROVERA dosés à 2,5 mg; ou
- b) 1 comprimé PROVERA dosé à 10 mg. Chaque dose unique a été prise durant une période de jeûne ayant commencé 9 heures plus tôt pour se terminer 4 heures plus tard. Une période d'élimination du produit de 14 jours a séparé les phases de traitement. Un prélèvement de sang a été effectué avant la prise du médicament ainsi que 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 72, 96 et 120 heures après celle-ci. Le dosage sanguin de la médroxyprogestérone a été effectué par méthode radio-immunologique.

Les paramètres pharmacocinétiques pertinents figurent au tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone pris par voie orale

Dose de PROVERA (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC (ng/h/mL)
2,5 mg (4 comprimés)	1,68	22,10	de 390,66 à 466,62
10 mg (1 comprimé)	1,91	19,26	de 399,95 à 471,96

Dose : prise orale unique

T_{max} : temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}

C_{max} : concentration plasmatique maximale

ASC : aire sous la courbe

On a étudié le comportement pharmacocinétique de PROVERA administré en comprimés dosés à 100 mg dans le cadre d'un essai clinique portant sur 16 hommes volontaires sains. À jeun depuis la veille, les participants ont pris une seule dose de 100 mg d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale, puis ont attendu 2 heures avant de rompre leur jeûne. Un échantillon sanguin a été prélevé avant la prise du médicament ainsi que 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 26, 32, 50, 74, 98 et 170 heures après celle-ci. Le dosage sanguin de la médroxyprogestérone a été réalisé par méthode radio-immunologique.

Les paramètres pharmacocinétiques pertinents figurent au tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone pris par voie orale

Dose de PROVERA (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC (ng/h/mL)
100 mg (1 comprimé)	4,1	35,2	974,2

Dose : prise orale unique

T_{max} : temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}

C_{max} : concentration plasmatique maximale

ASC : aire sous la courbe

Absorption : L'acétate de médroxyprogestérone est rapidement absorbé dans le tube digestif, et les concentrations maximales sont atteintes entre 2 et 4 heures après l'administration.

Distribution : L'acétate de médroxyprogestérone se lie dans une proportion d'environ 90 % aux protéines, principalement à l'albumine; aucune liaison n'intervient entre l'AMP et la SHBG (protéine fixant la testostérone).

Biotransformation : L'acétate de médroxyprogestérone est converti dans le foie en plusieurs métabolites dotés d'une activité progestative. Les principaux métabolites récupérés dans le sang après l'administration orale du produit sont des formes libres et glycuconjuguées d'acétate de médroxyprogestérone.

Excrétion : La demi-vie apparente de l'acétate de médroxyprogestérone est d'environ 30 heures. L'élimination de l'AMP est surtout fécale, mais la sécrétion biliaire pourrait y contribuer. Environ 44 % de la dose administrée par voie orale sont récupérés dans l'urine sous forme de métabolites.

Le seul métabolite de l'acétate de médroxyprogestérone qu'on a pu isoler et identifier avec certitude est le 17-acétate de la 6 α -méthyl-6 β ,17 α ,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20 dione, qui semble être le principal métabolite excrété dans l'urine. Il s'agit d'un glycuconjugué dont la quantité récupérée constitue environ 8 % de la dose administrée par voie orale.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de PROVERA. Toutefois, l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par biotransformation hépatique. Il est donc possible que les hormones stéroïdiennes soient très faiblement métabolisées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Pharmacologie de l'hormone progestative

L'acétate de médroxyprogestérone réduit significativement le risque d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact. Voir la rubrique **Pharmacodynamie** pour obtenir des renseignements portant spécifiquement sur la pharmacologie de l'acétate de médroxyprogestérone.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C. Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) pour la voie orale est offert sous forme de :

- comprimés orange, ronds, dosés à 2,5 mg, portant l'inscription « U 64 » d'un côté et rainurés de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 plaquettes par boîte).
- comprimés bleus, ronds, dosés à 5 mg, portant l'inscription « U 286 » de chaque côté de la rainure sur l'une des faces et « U » sur l'autre face. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.
- comprimés blancs, ronds, dosés à 10 mg, portant l'inscription « Upjohn 50 » d'un côté et rainurés de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

PROVERA PAK* (acétate de médroxyprogestérone) pour la voie orale est offert sous forme de :

- comprimés bleus, ronds, dosés à 5 mg, portant l'inscription « U 286 » de chaque côté de la rainure sur l'une des faces et « U » sur l'autre face. Offerts en plaquettes alvéolées de 14 comprimés (10 plaquettes par boîte).
- comprimés blancs, ronds, dosés à 10 mg, portant l'inscription « Upjohn 50 » d'un côté et rainurés de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 10 comprimés (10 plaquettes par boîte).

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, huile minérale, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium, talc. Le comprimé dosé à 2,5 mg contient du colorant jaune n° 6 (F.D.C.) et le comprimé dosé à 5 mg contient du colorant bleu n° 2 (F.D.C.) sur substrat d'aluminium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

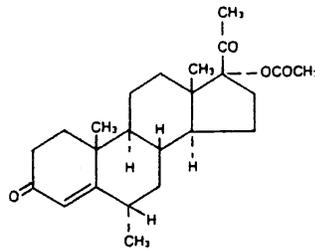
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétate de médroxyprogestérone

Nom chimique : (1) (6 α)-17-(acétyloxy)-6 -méthylprégn-4-ène-3,20-dione
(2) acétate de la 17-hydroxy-6 α -méthylprégn-4-ène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₄O₄; 386,53

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de médroxyprogestérone est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, inodore et stable dans l'air, dont le point de fusion se situe entre 200 et 210 °C. Il est librement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et le dioxane, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités d'étude

Les résultats des études décrites ci-dessous ont été publiés dans la littérature médicale.

Hormonothérapie substitutive

On a évalué la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à l'exposition aux estrogènes dans le cadre de 2 vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Durant un essai comparatif multicentrique, à double insu, d'une durée de 3 ans, 596 femmes ménopausées, dont l'utérus était intact et qui étaient âgées de 45 à 64 ans au début de l'essai, ont reçu un placebo,

des estrogènes conjugués seulement, des estrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ou des estrogènes conjugués en association avec de la progestérone micronisée suivant une répartition aléatoire. La fréquence d'hyperplasie s'est révélée comparable chez les participantes qui avaient reçu 1 des 3 traitements actifs et les femmes témoins ($p = 0,16$). L'association des estrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des estrogènes seuls.

On a admis 1724 femmes ménopausées âgées de 45 à 64 ans au deuxième essai, prospectif, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an. Les 1385 participantes chez qui la biopsie avait permis d'obtenir des données valides ont reçu quotidiennement 0,625 mg d'estrogènes conjugués durant 28 jours, puis suivant une répartition aléatoire, 2,5 ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone par jour, 5 ou 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone durant 14 des 28 jours du cycle, ou aucun autre médicament que les estrogènes conjugués. La fréquence d'hyperplasie de l'endomètre s'est révélée significativement plus faible chez les femmes qui recevaient les associations hormonales que chez celles qui ne prenaient que les estrogènes conjugués ($p < 0,001$).

Troubles menstruels fonctionnels

Durant un essai prospectif, à double insu et avec répartition aléatoire portant sur 77 femmes en préménopause atteintes d'aménorrhée secondaire, on a comparé l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone et de la dydrogestérone dans le déclenchement d'hémorragies de retrait. Des 48 candidates retenues aux fins de l'essai, 22 ont reçu 10 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone et les 26 autres, 20 mg/jour de dydrogestérone, durant 5 jours. Des hémorragies de retrait ont été observées chez 21 des 22 femmes (95 %) qui recevaient l'acétate de médroxyprogestérone et 24 des 26 (92 %) qui prenaient la dydrogestérone. Le seul effet indésirable lié aux 2 traitements a été la mastalgie.

Traitement du cancer de l'endomètre

On a mené un essai avec répartition aléatoire chez 299 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, afin d'évaluer la portée des facteurs pronostiques et de vérifier si l'emploi d'une plus forte dose d'acétate de médroxyprogestérone entraînerait un taux de réponse plus élevé. Après répartition aléatoire, les participantes ont reçu 200 ou 1000 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables ou la reprise de l'évolution du cancer. Chez les patientes qui recevaient la dose faible, le taux de réponse globale s'est élevé à 25 % alors qu'il a été de 15 % dans le groupe recevant la dose élevée. L'administration quotidienne de 200 mg d'acétate de médroxyprogestérone est donc une démarche de départ sensée dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récurrent.

Traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée

L'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée a été démontrée dans le cadre de 2 essais comparatifs. Durant le premier essai, 39 femmes ménopausées ont reçu 400 ou 800 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone. Les résultats obtenus ont fait état d'un taux de rémission objective de 44 %

(17 participantes). La durée médiane de la rémission était de 8 mois. On n'a observé aucune différence manifeste entre les 2 posologies en ce qui a trait au taux de réponse. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'augmentation de l'appétit (66 %) et le gain de poids (97 %).

Durant le deuxième essai, 47 femmes ménopausées et atteintes de cancer du sein évaluable ont reçu de l'acétate de médroxyprogestérone à raison de 400 mg/jour. On a observé une réponse au traitement chez 25 participantes (53 %), qui sont entrées en rémission durant une période allant de 5 à 26 mois (médiane de 10 mois et moyenne de plus de 12 mois). L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été le gain de poids (36 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez les animaux de laboratoire, PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) a causé des réponses comparables à celles qu'entraîne la progestérone, mais il est plus puissant que la progestérone. L'acétate de médroxyprogestérone stimule le développement glandulaire de l'endomètre, entretient la gestation, retarde la parturition, inhibe l'ovulation et supprime le cycle estral. Il n'a aucune activité androgène ni estrogénique. Durant certains tests sur animaux, il s'est révélé doté d'une certaine activité adrénocorticoïde et, chez le chien, il fait augmenter le taux sérique d'hormone de croissance.

TOXICOLOGIE

CHEZ L'ANIMAL

Toxicité aiguë : Chez la souris, la dose létale moyenne (DL₅₀) d'acétate de médroxyprogestérone pris par voie orale est supérieure à 10 000 mg/kg et s'établit à 6985 mg/kg quand cet agent est administré par voie intrapéritonéale.

Toxicité subaiguë et chronique : L'acétate de médroxyprogestérone administré par voie orale au rat et à la souris (334 mg/kg/jour) et au chien (167 mg/kg/jour), pendant 30 jours, s'est révélé non toxique.

Des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour d'acétate de médroxyprogestérone ont été administrées par voie orale à des chiens et à des rats pendant 6 mois. Ces doses se sont révélées non toxiques, mais l'emploi des doses plus élevées a eu les effets hormonaux prévus.

Pouvoir cancérigène : Résultats des études toxicologiques de longue durée effectuées sur le singe, le chien et le rat recevant des doses d'acétate de médroxyprogestérone par voie parentérale :

1. Chez la rate traitée durant 2 ans, aucune anomalie utérine ou mammaire n'a été observée.
2. Des nodules mammaires se sont formés chez des chiens beagles qui avaient reçu 75 et 3 mg/kg d'acétate de médroxyprogestérone tous les 90 jours pendant 7 ans; ces nodules ont également été observés chez certains animaux témoins. Chez les animaux témoins, la formation et la distribution des nodules étaient intermittentes, tandis que chez les animaux traités, les nodules étaient plus grands, plus nombreux et persistants, et une tumeur mammaire s'est formée chez 2 des animaux ayant reçu la plus forte dose.

La Food and Drug Administration (États-Unis), le Committee on Safety of Medicines (Royaume-Uni) et 3 comités internationaux d'experts ont conclu que la chienne beagle ne constitue pas un bon modèle en vue de l'étude du pouvoir cancérogène des dérivés de la progestérone, tels que l'acétate de médroxyprogestérone, sur le tissu mammaire.

Étant donné les différences existant entre la chienne beagle et la femme en ce qui a trait à la sensibilité aux progestatifs et à leur biotransformation, les résultats témoignant du pouvoir cancérogène chez la chienne beagle ne peuvent plus être considérés comme les indicateurs d'un risque significatif chez la femme.

3. On n'a pas observé de tumeurs utérines chez des guenons qui avaient reçu un placebo, 3 ou 30 mg/kg d'acétate de médroxyprogestérone tous les 90 jours pendant 10 ans. Un cancer de l'endomètre s'est développé chez 2 guenons qui avaient reçu cet agent à raison de 150 mg/kg tous les 90 jours pendant 10 ans. Durant cet essai de 130 mois, une des guenons a été traitée pendant 111 mois et l'autre, pendant 125 mois. Sur le plan histologique, les lésions ressemblaient remarquablement aux plaques épithéliales qu'on observe chez la guenon, mais pas chez la femme. L'examen au microscope électronique a permis de confirmer que les tumeurs étaient malignes et s'étaient formées aux dépens de l'épithélium (et non du mésenchyme), et qu'elles différaient donc des tumeurs dont la formation est stimulée par les progestatifs chez la femme. Par conséquent, on a conclu que la formation de ces lésions, quelle qu'en soit la cause, ne signifie pas que l'acétate de médroxyprogestérone est cancérogène chez la femme.

Durant la même étude, on a observé des nodules mammaires chez 3 guenons qui recevaient la dose de 30 mg/kg. Les lésions n'étaient pas malignes.

Étant donné que ces lésions n'étaient ni évolutives, ni infiltrantes, et qu'elles ont souvent tendance à régresser, on a conclu que leur formation chez 3 guenons traitées ne témoigne pas d'un risque de cancer du sein chez la femme.

Pouvoir mutagène : L'acétate de médroxyprogestérone s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène dans le cadre des tests suivants : test d'Ames sur *Salmonella* avec ou sans activation microsomique, recherche d'altération de l'ADN, détermination de la vitesse d'élution de l'ADN en milieu alcalin et test du micronoyau.

Effet sur la reproduction et pouvoir tératogène : Les études menées sur des animaux n'ont révélé aucune altération de la fertilité chez les descendants de première et de deuxième génération des animaux traités.

Chez la rate, l'acétate de médroxyprogestérone peut avoir certains effets sur l'appareil génital, mais les techniques standard de tératologie n'ont révélé aucun effet sur les autres appareils ou systèmes.

L'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone a causé des fentes palatines chez le lapin, mais cet effet a été attribué à la sensibilité particulière de cette espèce animale aux médicaments possédant une activité glucocorticoïde.

L'administration par voie orale de 1, 10 et 50 mg/kg/jour d'acétate de médroxyprogestérone à des chiennes beagles gravides a causé une hypertrophie du clitoris chez les chiots femelles issus des mères ayant reçu la plus forte dose. Aucune anomalie n'a été observée chez les chiots mâles.

La portée de ces anomalies n'a pas été établie chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Adachi JD, Anderson C, Murray TM, Prior JC. The Canadian consensus conference on the use of progestins in the menopause II. Effect of progestins on bone. *J SOGC* 1991;13(1):47-50.
2. Amadori D, Ravaioli R, Ridolfi R, Gentilini P, Tonelli B, Gambi A, *et al.* Oral high dose medroxyprogesterone: A study in 21 patients. *Chemioter Oncol* 1979;3:219-23.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Technical Bulletin #72. Osteoporosis. Washington, D.C.: ACOG, octobre 1983.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Technical Bulletin #93. Estrogen Replacement Therapy. Washington, D.C.: ACOG, avril 1986.
5. Astedt B. Fibrinolytic activity of veins during treatment with medroxyprogesterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972;283-86.
6. Astedt B. On fibrinolysis A. In pregnancy, labour, puerperium and during treatment with sex steroids B. In human ontogenesis and in human organ culture. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; Suppl 18:1-45.
7. Astedt B, Jeppsson S, Pandolfi M. Fibrinolytic activity of veins during use of depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Fertil Steril* 1972;23(7):489-92.
8. Ausili-Cefaro GP, Cellini N, Ciarniello V, Trodella L. Preliminary results on MAP (medroxyprogesterone acetate) employment orally administered in the advanced mammary carcinoma. *Acta Med Rom* 1979;17(4):351-6.
9. Back DJ, Breckenridge AM, Crawford F, MacIver M, Orme ML, Park BK, *et al.* The effect of rifampicin on norethisterone pharmacokinetics. *Europ J Clin Pharmacol* 1979;15(3):193-7.
10. Barret-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s: Rancho Bernado, Calif, Revisited. *JAMA* 1989;261(14):2095-2100.
11. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Weiner E, Shalev E, *et al.* Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42(2):113-116.
12. Bernado-Strada MR, Imperato E, Aspesi G, Pavesi L, Robustelli Della Cuna G. Oral high dose of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of advanced breast and endometrial carcinoma. *Minerva Med* 1980;71(44):3241-6.

13. Bewtra C, Kable WT, Gallagher JC. Endometrial histology and bleeding patterns in menopausal women treated with estrogen and continuous or cyclic progestin. *J Reprod Med* 1988;33(2):205-8.
14. Bonte J, Drochmans A, Ide P. Cytologic evaluation of exclusive medroxyprogesterone acetate treatment for vaginal recurrence of endometrial adenocarcinoma. *Acta Cytol* 1970;14(5):353-6.
15. Brema F, Queirolo MA, Canobbio L, Bruzzi P, Puntoni R, Campora E, *et al.* Hematologic parameters during treatment with high-dose medroxyprogesterone acetate. *Tumori* 1981;67(2):125-8.
16. Canobbio L, Brema F, Massa T, Chiarlone R, Boccardo F, Merlano M. Toxic effects and therapeutic activity of orally administered high dose medroxyprogesterone acetate in metastatic breast cancer. *Chemioter Oncol* 1979;3:214-8.
17. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-3253.
18. Council Report: Estrogen Replacement in the Menopause. *JAMA* 1983;249(3):359-61.
19. Davila E, Thompson TT, Riordan D, Vogel CL. High dose oral medroxyprogesterone acetate (HDO-MPA) for advanced breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1982;1:76 [résumé].
20. FDA Advisory Committee: Estrogen replacement therapy should include a progestin to reduce risk of endometrial cancer advisory committee says; FDA to consider combo NDAs. *FDC Reports* 1991:11.
21. Ferenczy A, Gelfand MM, Nisker JA, Spence JE. The Canadian consensus conference on the use of progestins in the menopause I. Progestins and the endometrium. *J SOGC* 1991;13(1):36-42.
22. Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980;55(6):732-38.
23. Gambrell RD Jr, Teran AZ. Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(2):307-17.
24. Glenn EM, Richardson SL, Bowman BJ. Biologic activity of 6-alpha-methyl compounds corresponding to progesterone, 17 alpha-hydroxyprogesterone acetate and compound S. *Metabolism* 1959;8(3):307-17.

25. Gold JJ, Borushek S, Lash S. The use of 6-alpha-methyl 17-acetoxy-progesterone in specific menstrual disturbances. In: Barnes AC, editor. Symposium: Progesterone. Augusta, Michigan: Brook Lodge Press; 1961;187-200.
26. Grady S, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al.* for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1):49-57.
27. Hamblen EC, Ellington RN, Wilbanks GD, Grenshaw MC, Williamson RM, Johnson HW. The use of 6- α -methyl 17- α -acetoxyprogesterone in functional disorders of uterine bleeding and in eugonadotropuric amenorrhea. In: Barnes AC, editor. Symposium: Progesterone. Augusta, Michigan: Brook Lodge Press; 1961:201-17.
28. Hellman L, Yoshida K, Zumoff B, Levin J, Kream J, Fukushima DK. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(5):912-17.
29. Hormone Replacement Therapy: Highlights from the Sixth International Congress on the Menopause. Bangkok, Thaïlande. *Hormone Replacement Therapy* 1990:1-8.
30. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Frye D, Yap HY, Hug V, Pinnamaneni K, *et al.* Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5(3):321-6.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-613.
32. Kistner RW, Griffiths CT. Use of progestational agents in the management of metastatic carcinoma of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1968;11(2):439-56.
33. Lemay A, Wolfe BMJ, Scott JZ, Graves GR. The Canadian consensus conference on the use of progestins in the menopause III. Effects of hormone replacement therapy in the menopause on lipids, lipoproteins and coronary heart disease. *J SOGC* 1991;13(5):14-20.
34. Looker AC. Dietary Supplement Use in Women: Current Status and Future Directions. *J Nutr* 2003; 133(6): 1957S-2013S.
35. Luporini G, Beretta G, Tabladon D, Tedeschi L, Rossi A. Comparison between oral medroxyprogesterone acetate (MPA) and tamoxifen (TMX) in advanced breast carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1981;22:434 [résumé].

36. Moller KA, Andersen AP. Peroral administration of medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced cancer of the breast. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; Suppl 101:47-8.
37. Murray TM. The importance of estrogen in osteoporosis prevention official position of the Osteoporosis Society of Canada, Bulletin for Physicians 1988;1:7-11.
38. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54(1):74-9.
39. Nemoto T, Patel J, Rosner D, Dao TL. Oral medroxyprogesterone in the treatment of metastatic breast cancer. *J Surg Oncol* 1986;32(4):211-3.
40. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315(15):930-34.
41. Pannuti F, Burrioni P, Fruet F, Piana E, Strocchi E, Di Marco AR, *et al.* Anabolizing and anti-pain effect of the short-term treatment with medroxyprogesterone acetate (MAP) at high oral doses in oncology. *Panminerva Med* 1980;22(3):149-56.
42. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barard D, Barnabei VM, *et al.* Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007; 297(13): 1465-1477.
43. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(20): 2651-2662.
44. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, *et al.* Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-2958.
45. Silfverstolpe G, Gustafson A, Samsioe G, Svanborg A. Lipid metabolic studies in oophorectomized women: effects on serum lipids and lipoproteins of three synthetic progestogens. *Maturitas* 1982;4:103-11.
46. Swenerton KD, Fugère P, Miller AB, MacLusky N. The Canadian consensus conference on the use of progestins in the menopause IV. Menopausal progestins and breast cancer. *J SOGC* 1991;13(5):21-5.

47. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-1712.
48. Tominaga T. Oral high dose medroxyprogesterone acetate (MAP) in treatment of advanced breast cancer. Proceedings from the 12th International Congress of Chemotherapy; 19-24 juillet 1981; Florence, Italie.
49. Thigpen JT, Brady MF, Alverez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, *et al.* Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1736-44.
50. Tseng L. Steroid specificity in the stimulation of human endometrial estradiol dehydrogenase. *Endocrinology* 1978;102(5):1398-1403.
51. Tseng L, Gurpide E. Induction of human endometrial estradiol dehydrogenase by progestins. *Endocrinology* 1975;97(4):825-33.
52. Van Deijk WA, Blijham GH, Mellink WA, Meulenberg PM. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate: Its correlation with serum cortisol. *Cancer Treat Rep* 1985;69(1):85-90.
53. Walter L, Ehrhart H, Schuster H, Leonhardt A. Initiation and results of medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in metastatic breast cancer. *Bayer Internist* 1981;3:21-3.
54. Weinstein L. Efficacy of a continuous estrogen-progestin regimen in the menopausal patient. *Obstet Gynecol* 1987;69(6):929-32.
55. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170 (5 Pt 1):1213-23.
56. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-75.
57. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
58. Yancy MK, Stone IK, Hannan CJ, Friedl KE, Plymate SR, Wright JR. Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogens. *Fertil Steril* 1990;54(5):778-82.

59. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, *et al.* Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8):3297-303.
60. Zhang JW, Liu Y, Zhao JY, *et al.* Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(11):2292-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr PROVERA / PROVERA-PAK* (acétate de médroxyprogestérone)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de PROVERA / PROVERA-PAK pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROVERA / PROVERA-PAK. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée. PROVERA est utilisé chez la femme dont l'utérus est intact et qui suit un traitement par les estrogènes.
- Traitement des troubles menstruels dus à un déséquilibre hormonal. Chez la femme non enceinte, PROVERA contribue à contrebalancer les effets des estrogènes.
- Traitement du cancer :
 - Traitement et soulagement des symptômes du cancer de l'endomètre
 - Traitement et soulagement des symptômes du cancer du sein chez la femme ménopausée

Le traitement par PROVERA et PROVERA-PAK doit se dérouler sous la supervision d'un médecin et faire l'objet d'un suivi périodique. Vous devez consulter votre médecin au moins 1 fois par année afin qu'il puisse déceler tout effet secondaire associé à l'emploi de ce médicament. Votre première visite de suivi doit avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Lors de cette visite, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et vous faire passer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen gynécologique. Vous devez passer une mammographie avant d'entreprendre le traitement puis à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Votre médecin pourrait vous soumettre à des analyses sanguines.

L'emploi d'un progestatif avec des estrogènes apporte d'importants bienfaits, mais comporte aussi certains risques. Vous devez discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive (HTS). Si vous décidez de prendre un progestatif en association avec des estrogènes, vérifiez auprès de votre médecin que vous prenez la dose efficace la plus faible possible et que le traitement ne dure pas plus longtemps qu'il faut. La durée de l'HTS dépend de la raison pour laquelle vous y avez

recours. Informez-vous régulièrement de la nécessité de poursuivre l'HTS auprès de votre médecin.

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou de votre état de santé, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets de ce médicament :

PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est un agent d'hormonothérapie substitutive (HTS) qui contient une hormone progestative synthétique semblable à la progestérone naturelle produite par les ovaires.

Administré avec la bonne dose d'estrogènes, PROVERA entraîne une réduction significative du risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus) et de cancer de l'utérus. Dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PROVERA, vous devriez avoir des saignements. Si vous avez des saignements pendant le traitement par PROVERA, dites-le à votre médecin, car une modification de la dose pourrait être nécessaire.

Le traitement par la progestérone régularise les saignements. Chez la femme non enceinte à qui on l'administre pour traiter des troubles menstruels, l'endomètre (qui recouvre la paroi interne de l'utérus) s'épaissit moins et les saignements diminuent, car PROVERA contribue à contrebalancer les effets des estrogènes. Vous saurez que PROVERA est efficace s'il déclenche des règles (tout saignement plus abondant que de légers saignements [tachetures]) au cours des 2 semaines qui suivent son administration. Ces saignements surviennent habituellement entre 2 et 7 jours après l'arrêt de PROVERA.

Traitement du cancer :

On pense que PROVERA agit de 2 façons dans le traitement du cancer : il réduit la libération d'hormones et empêche les cellules cancéreuses de se multiplier en contrebalançant les taux élevés d'estrogènes. En présence d'un cancer de l'endomètre ou d'un cancer du sein, la réponse à l'hormonothérapie peut se faire attendre de 8 à 10 semaines.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre PROVERA si :

- vous êtes atteinte d'une maladie du foie;
- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou de l'utérus, sauf si PROVERA est utilisé pour traiter et soulager les symptômes associés à ces types de cancer;
- vous avez des saignements vaginaux anormaux;
- vous êtes enceinte;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de circulation sanguine, par exemple, des caillots, un accident vasculaire cérébral, une cécité de cause vasculaire ou des migraines;
- vous avez déjà fait un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque;

- vous avez déjà eu une réaction allergique inhabituelle à un progestatif ou à n'importe lequel des ingrédients entrant dans la composition de PROVERA.

Vous ne devez pas prendre PROVERA pour une raison autre que celle pour laquelle il vous a été prescrit. Ne donnez pas PROVERA à quelqu'un d'autre, même si cette personne a les mêmes symptômes que vous. Ce médicament pourrait lui faire du tort.

L'ingrédient médicinal :

Acétate de médroxyprogestérone

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés PROVERA contiennent également les ingrédients suivants : amidon de maïs, huile minérale, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium, talc. Le comprimé dosé à 2,5 mg contient du colorant jaune n° 6 (F.D.C.) et le comprimé dosé à 5 mg contient du colorant bleu n° 2 (F.D.C.) sur substrat d'aluminium.

La présentation :

PROVERA est offert sous forme de :

- comprimés orange, ronds, dosés à 2,5 mg, portant l'inscription « U 64 » d'un côté et rainurés de l'autre;
- comprimés bleus, ronds, dosés à 5 mg, portant l'inscription « U 286 » de chaque côté de la rainure sur l'une des faces et « U » sur l'autre face;
- comprimés blancs, ronds, dosés à 10 mg, portant l'inscription « Upjohn 50 » d'un côté et rainurés de l'autre;

PROVERA PAK est offert sous forme de :

- comprimés bleus, ronds, dosés à 5 mg, portant l'inscription « U 286 » de chaque côté de la rainure sur l'une des faces et « U » sur l'autre face;
- comprimés blancs, ronds, dosés à 10 mg, portant l'inscription « Upjohn 50 » d'un côté et rainurés de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'étude WHI (*Women's Health Initiative*) est un essai clinique d'envergure qui a été réalisé en vue d'évaluer les bienfaits et les risques d'un traitement par voie orale associant *des estrogènes et un progestatif* ou comportant *des estrogènes seuls*, par comparaison à un placebo (une pilule qui ne renferme aucun ingrédient actif), chez des femmes ménopausées.

L'étude WHI a fait ressortir un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cancer du sein, d'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les grosses veines) chez les femmes ménopausées ayant reçu par voie orale l'association *estrogènes et progestatif*.

L'étude WHI a également fait ressortir un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) qui ont reçu par voie orale des *estrogènes seuls*.

Par conséquent, vous devez sérieusement prendre en considération ce qui suit :

- L'emploi d'une association *estrogènes et progestatif* comporte un risque accru de cancer du sein invasif, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines.
- L'emploi d'*estrogènes seuls* comporte un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de caillots de sang dans les grosses veines.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré simultanément, ne doivent pas être utilisés dans le but de prévenir une maladie du cœur ou un accident vasculaire cérébral.
- Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré simultanément, doivent être utilisés à la **plus faible dose efficace** et durant la **plus courte période** possible. Un suivi médical régulier est recommandé.

Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées traitées par l'association *estrogènes et progestatif*, comparativement aux femmes ayant reçu le placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie qui ont été traitées par des *estrogènes seuls* comparativement aux femmes ayant reçu le placebo.

Les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'estrogènes, avec ou sans progestatif administré simultanément.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de masses dans les seins, de biopsies mammaires ou de résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) doivent consulter leur médecin avant d'entreprendre une HTS.

Les femmes doivent passer une mammographie avant

d'entreprendre une HTS, puis à intervalles réguliers durant le traitement, selon le jugement du médecin. L'examen périodique des seins par un médecin et l'autoexamen régulier des seins sont recommandés chez toutes les femmes. Vous devriez revoir avec votre médecin la technique d'autoexamen des seins.

Croissance excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

L'utilisation d'*estrogènes seuls* chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

L'ajout d'un progestatif au traitement estrogénique a pour but de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Vous devriez parler à votre médecin concernant la prise d'un progestatif et les facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également signaler à votre médecin tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), vous n'êtes pas exposée au risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Par conséquent, le traitement progestatif n'est généralement pas nécessaire chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

Cancer de l'ovaire

Selon certaines études, l'utilisation d'un traitement comportant des *estrogènes seuls* ou associant *des estrogènes et un progestatif* pendant 5 ans ou plus a été associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Maladie du cœur et accident vasculaire cérébral (AVC)

Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées traitées par l'association *estrogènes et progestatif*, comparativement au placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI ont mis en évidence un risque accru d'accident vasculaire cérébral, mais n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de maladie coronarienne, chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et qui étaient traitées par des *estrogènes seuls*, comparativement au placebo.

Coagulation anormale du sang

Les résultats de l'étude WHI ont fait ressortir un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les grosses veines chez les femmes ménopausées traitées par l'association *estrogènes et progestatif*, comparativement au placebo.

Par ailleurs, les résultats de l'étude WHI ont mis en évidence un risque accru de formation de caillots de sang dans les grosses veines, mais n'ont fait ressortir aucune différence en ce qui concerne le risque de formation de caillots de sang dans les poumons, chez les femmes ménopausées qui avaient subi une hystérectomie et qui étaient traitées par des *estrogènes seuls*, comparativement au placebo.

Le risque de formation de caillots de sang augmente avec l'âge. Il existe d'autres facteurs de risque, notamment les antécédents de caillots de sang chez vous ou un membre de la famille, l'usage du tabac et l'excès de poids important. De plus, le risque de caillots augmente temporairement chez les personnes qui demeurent immobiles pendant de longues périodes et après une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez avoir une discussion avec votre médecin concernant les facteurs de risque de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou entraîner une grave invalidité.

Troubles de la vésicule biliaire

L'utilisation d'estrogènes chez la femme ménopausée a été associée à un risque accru de troubles de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

La *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, une sous-étude réalisée dans le cadre de l'étude WHI, a fait ressortir un risque accru de démence (perte de la mémoire et du fonctionnement intellectuel) chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui prenaient par voie orale *des estrogènes et un progestatif*, comparativement au placebo. La sous-étude WHIMS n'a fait ressortir aucune différence en ce qui concerne la démence chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus qui avaient subi une hystérectomie et qui prenaient par voie orale *des estrogènes seuls*, comparativement au placebo.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser PROVERA si :

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à d'autres substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (y compris des masses dans les seins) et/ou de biopsie mammaire, ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (coloration jaune des yeux et/ou de la peau) ou de démangeaisons associées à l'utilisation d'estrogènes ou pendant la grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle (haute pression);
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, ou des antécédents personnels de maladie du cœur ou

- d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie osseuse (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant influencer les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie des pigments du sang);
- vous avez des antécédents d'hypercholestérolémie (taux élevés de cholestérol) ou d'hypertriglycéridémie (taux élevés de triglycérides);
- vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus);
- vous fumez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les produits à base d'herbes médicinales.

Les médicaments pouvant interagir avec PROVERA comprennent :

- les préparations pouvant interagir par induction des enzymes du foie (p. ex., les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone et la rifampine);
- l'aminoglutéthimide;
- certaines produits naturels ou à base d'herbes médicinales (p. ex., le millepertuis) achetés sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

PROVERA doit être pris par la bouche.

PROVERA peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie habituelle :

1. Hormonothérapie substitutive après la ménopause

La posologie recommandée va de 5 à 10 mg par jour, durant 12 à 14 jours par cycle.

2. Troubles menstruels fonctionnels dus à un déséquilibre hormonal

a) Aménorrhée secondaire (absence de règles) :

Après avoir établi que vous n'êtes pas enceinte, on peut vous administrer PROVERA à des doses allant de 5 à 10 mg par jour, durant 12 à 14 jours chaque mois.

b) Saignement utérin anormal :

PROVERA peut être administré à des doses allant de 5 à 10 mg par jour durant 10 à 14 jours, à partir du 12^e, 13^e, 14^e, 15^e ou 16^e jour du cycle. Ce schéma doit être répété durant 2 cycles consécutifs ou plus, au besoin.

3. Cancer de l'endomètre

La dose recommandée va de 200 à 400 mg par jour.

4. Cancer du sein

La dose recommandée est de 400 mg par jour, administrés en plusieurs prises.

Il est important de prendre PROVERA régulièrement à la même heure chaque jour.

Surdose :

Symptômes : Le surdosage peut entraîner une aménorrhée temporaire (absence ou arrêt des règles), qui peut être suivie par l'irrégularité des règles durant plusieurs cycles.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée. S'il s'est écoulé moins de 12 heures entre le moment où vous deviez prendre votre médicament et celui où vous avez constaté votre oubli, prenez la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, omettez la dose oubliée et reprenez votre horaire posologique habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants ont été liés à l'emploi de PROVERA :

- sensibilité mammaire;
- sécrétion de lait;
- saignements intermenstruels;
- saignotements (tachetures);
- irrégularité menstruelle;
- aménorrhée (disparition des règles);
- sécrétions vaginales;
- maux de tête;
- nervosité;
- étourdissements;
- insomnie, somnolence, fatigue;
- symptômes de type prémenstruel;
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée;
- acné;
- chute ou pousse des cheveux ou des poils;
- malaises abdominaux, nausées, ballonnement;
- fièvre;
- augmentation du poids;

- enflure;
- visage en forme de lune.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un ou l'autre de ces effets secondaires.

Les effets secondaires présentés dans le tableau ci-dessous ont été observés avec le traitement estroprogestatif en général, mais pas nécessairement avec PROVERA.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Tristesse persistante			✓
	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		✓	
	Douleur ou enflure à une jambe / veine enflammée			✓
	Masse dans un sein		✓	
	Douleur aiguë dans la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			✓
	Mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution ou faiblesse ou engourdissement dans un bras ou dans une jambe			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Perte de vision partielle ou complète d'apparition subite			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
	Sensation douloureuse d'écrasement de la poitrine ou de lourdeur thoracique			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de PROVERA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

PROVERA doit être conservé à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 3 novembre 2011.