

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **PROMETRIUM®**

Capsules de progestérone

100 mg

Progestatif

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date de révision :
le 29 mars 2021

Numéro de la demande : 249484

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ÉTUDES CLINIQUES	21
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

PROMETRIUM®

Capsules de progestérone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsule dosée à 100 mg	Lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne) <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est indiqué :

- chez les femmes non hystérectomisées, comme traitement adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive postménopausique afin de réduire significativement les risques d'hyperplasie endométriale et de carcinome qui pourrait en résulter.

CONTRE-INDICATIONS

PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est contre-indiqué en présence des affections ou situations suivantes :

- hypersensibilité à ce médicament, au soya, aux arachides ou à l'un des composants du produit. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients;
- dysfonction ou maladie hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale;
- antécédents personnels de néoplasie connue ou soupçonnée tributaire des œstrogènes ou des progestatifs, comme le cancer du sein ou de l'endomètre;
- hyperplasie de l'endomètre;
- saignements génitaux anormaux inexplicables;
- grossesse avérée ou soupçonnée;
- antécédents ou présence d'une affection résultant d'une thrombo-embolie artérielle (par exemple, un accident cérébrovasculaire, un infarctus du myocarde, une coronaropathie);
- migraine classique;
- antécédents ou présence d'une thrombo-embolie veineuse (par exemple, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou thrombophlébite en cours;
- perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'étude *Women's Health Initiative (WHI)* s'est penchée sur les bienfaits et les risques d'un traitement *associant des œstrogènes et un progestatif* (n = 16 608) et d'une *œstrogénothérapie seule* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées 50 à 79 ans^{31,30,2}.

Dans le volet de l'étude *WHI associant des œstrogènes et un progestatif*, on a noté une augmentation du risque d'*infarctus du myocarde (IM)*, d'*accident cérébrovasculaire*, de *cancer du sein envahissant*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant pris des œstrogènes conjugués équinés (CEÉ, 0,625 mg/jour) et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, par rapport à celles du groupe placebo³¹.

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude *WHI*, on a noté une augmentation du risque d'*accident cérébrovasculaire* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes hystérectomisées ayant reçu seulement des CEÉ (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans, par rapport à celles du groupe placebo³⁰.

Dans l'étude *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, connexe à l'étude *WHI* et portant sur l'administration d'un traitement associant des œstrogènes et un progestatif, un risque accru de démence probable a été observé chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus.

Il importe donc de peser attentivement ce qui suit au moment de prescrire une hormonothérapie :

- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne devraient pas être prescrits en vue de la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires ou de la démence.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, devraient être prescrits à la dose efficace la plus faible possible pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, devraient être prescrits le moins longtemps possible pour l'indication approuvée.

Certains des renseignements présentés dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** sont fournis pour tenir compte du fait que les progestatifs sont souvent prescrits en association avec un œstrogène. En conséquence, il est possible que l'information en rapport avec les associations d'œstrogènes plus un progestatif ne s'applique pas à un traitement à base de progestatif uniquement. Le médecin doit faire preuve de jugement.

Généralités

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Des étourdissements ou une somnolence transitoires et sporadiques peuvent se produire chez certaines patientes, 1 à 4 heures après l'ingestion de PROMETRIUM[®], particulièrement si les capsules ont été prises avec de la nourriture. Toute activité exigeant de la concentration, une bonne dose d'attention, de la coordination ou des réflexes aiguisés devrait être évitée en présence des symptômes neurologiques précités. Dans la plupart des cas, ces problèmes peuvent être évités par la prise du médicament aux moments recommandés. La dose de 200 mg devrait être prise au coucher. Quant à la dose de 300 mg, elle devrait être fractionnée ainsi : 100 mg 2 heures après le petit-déjeuner et 200 mg au coucher.

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'une hormonothérapie substitutive (HTS) *œstrogènes plus progestatif* est associé à une augmentation du risque de cancer du sein envahissant.

Dans le volet *association d'œstrogènes plus un progestatif* de l'étude *WHI* (œstrogènes conjugués équins [ŒCÉ] à raison de 0,625 mg/jour et acétate de médroxyprogestérone [MPA] à raison de 2,5 mg/jour), on a noté, dans une population de 10 000 femmes sur une période d'un an :

- 8 cas de plus de cancer du sein envahissant (38 chez les femmes recevant l'HTS d'association *versus* 30 chez les femmes recevant un placebo)³¹.

Les résultats de l'étude *WHI* ont également révélé que les cancers du sein envahissants diagnostiqués chez les femmes prenant *des œstrogènes et un progestatif* étaient similaires sur le plan histologique à ceux qui ont été notés dans le groupe placebo, mais que les tumeurs étaient plus volumineuses (moyenne [ÉT] de 1,7 cm [1,1] contre 1,5 cm [0,9] respectivement, $p = 0,04$), et que la maladie était à un stade plus avancé dans le groupe sous HTS. Le pourcentage de femmes ayant obtenu des résultats anormaux à la mammographie (recommandations de suivi plus fréquent, observation douteuse ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) était considérablement plus élevé dans le groupe ayant pris *des œstrogènes et un progestatif* que dans le groupe placebo. Cette différence s'est manifestée un an après le début de l'étude et a persisté au cours des années suivantes².

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude *WHI* (ŒCÉ à raison de 0,625 mg/jour), on n'a noté aucune différence statistiquement significative quant au taux de cancer du sein envahissant chez les femmes hystérectomisées ayant reçu des ŒCÉ *versus* celles du groupe placebo³⁰.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à des progestatifs, aux femmes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cette maladie. On doit également prescrire avec prudence des œstrogènes, associés ou non à un progestatif, aux femmes présentant des facteurs de risque connus de cancer du sein, notamment celles qui ont d'importants antécédents dans la famille (parente du premier degré) ou un trouble mammaire qui accroît le risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique révélée par la biopsie). Il importe de prendre également en compte les autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que

la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des menstruations, une première grossesse à terme tardive et une ménopause tardive.

On recommande aux femmes de subir une mammographie avant l'instauration de l'HTS et à intervalles de temps réguliers durant le traitement, selon la fréquence jugée appropriée par le médecin traitant et les risques perçus pour chaque patiente.

Les bienfaits globaux et les risques possibles de l'HTS devraient être attentivement étudiés et abordés avec les patientes. Il est essentiel d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de cancer du sein après 4 années d'HTS d'association (d'après les résultats de l'étude *WHI*) et de peser cet effet en regard des bienfaits du traitement.

Toute séance de consultation sur l'HTS devrait s'accompagner de directives concernant l'auto-examen régulier des seins.

Cancer de l'ovaire

De récentes études épidémiologiques ont montré que le recours à une hormonothérapie substitutive (œstrogénothérapie seule et association œstrogènes et progestatif), en particulier pendant 5 ans ou plus, était associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

Système cardiovasculaire

Les résultats des études *Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS et HERS II)* et de l'étude *Women's Health Initiative (WHI)* révèlent que l'emploi d'une *association d'œstrogènes plus un progestatif* est associé à une augmentation du risque de coronaropathie chez la femme ménopausée^{8,11,31}. Selon les résultats de l'étude *WHI*, l'emploi tant des *œstrogènes seuls* que d'une *association œstrogènes plus progestatif* est lié à une augmentation du risque d'accident cérébrovasculaire chez la femme ménopausée^{28,29}.

Résultats de l'étude WHI

Dans le volet *association d'œstrogènes plus un progestatif* de l'étude *WHI*, dans une population de 10 000 femmes, en un an, on a noté :

- 8 cas de plus d'accidents cérébrovasculaires (29 chez les femmes sous HTS d'association contre 21 dans le groupe placebo);
- 7 cas de plus de coronaropathies (37 chez les femmes sous HTS d'association contre 30 dans le groupe placebo)³¹.

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude *WHI* réunissant des femmes hystérectomisées, dans une population de 10 000 femmes, et en un an, on a noté :

- 12 cas de plus d'accidents cérébrovasculaires (44 chez les femmes sous *œstrogénothérapie seule* contre 32 dans le groupe placebo);
- l'absence d'une différence statistiquement significative quant au taux de coronaropathies³⁰.

Résultats des études HERS et HERS II

Lors de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire des sujets, on a réuni des femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie avérée (n = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet de l'HTS sur la

prévention secondaire des coronaropathies. Le traitement composé de 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués équins (CECÉ) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association CECÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ayant une coronaropathie établie. De tels accidents ont été plus nombreux dans le groupe sous HTS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas pendant les années suivantes¹¹.

À la suite de l'étude *HERS*, 2 321 femmes ont consenti à participer à une phase de prolongation ouverte, soit *HERS II*. Pour cette phase, la période de suivi supplémentaire moyenne était de 2,7 ans, ce qui portait le suivi total à 6,8 ans. À la fin de cette période, l'hormonothérapie ne réduisait toujours pas le risque d'accidents cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une coronaropathie⁸.

Hypertension artérielle

On note parfois une hausse de la pression artérielle chez les femmes sous HTS. La pression artérielle doit donc être surveillée pendant tout le traitement avec l'HTS. L'élévation de la pression artérielle des patientes habituellement normotendues ou hypertendues devrait faire l'objet d'un suivi; l'HTS pourrait devoir être interrompue.

Système endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Un amoindrissement de la tolérance au glucose et une altération du métabolisme des lipides ont été observés chez un grand pourcentage de patientes en périménopause ou en ménopause. En conséquence, les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin qu'on puisse déceler toute altération du métabolisme des glucides ou des lipides, et plus particulièrement des triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. De plus, on recommande que des mesures soient prises pour abaisser le taux de lipides avant l'instauration du traitement.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Étant donné que l'emploi prolongé d'œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, agit sur le métabolisme du calcium et du phosphore, il importe de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'œstrogènes chez les patientes avec une ostéopathie métabolique ou maligne associée à une hypercalcémie, de même que chez les patientes avec une insuffisance rénale.

Métabolisme de l'hème

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

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux jugés anormaux – par leur durée prolongée, leur irrégularité ou leur abondance – se produisant en cours de traitement devraient commander le recours rapide à des mesures diagnostiques telles que l’hystérocopie, la biopsie de l’endomètre ou le curetage, ce qui permet d’écarter la possibilité d’une tumeur maligne de l’utérus. Le traitement devrait alors être réévalué.

Fonction hématologique

Thrombo-embolie veineuse

Selon les données épidémiologiques recueillies récemment, l’emploi d’estrogènes – avec ou sans progestatif – est associé à une augmentation du risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Dans le volet de l’étude *WHI associant des œstrogènes plus un progestatif*, dans une population de 10 000 femmes sous HTS d’association, en un an, on a noté 18 cas de plus de thrombo-embolie veineuse (34 dans le groupe sous HTS d’association contre 16 dans le groupe placebo), y compris 8 cas de plus d’embolie pulmonaire (16 dans le groupe sous HTS d’association contre 8 dans le groupe placebo)³¹.

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l’étude *WHI*, dans une population de 10 000 femmes sous HTS d’association, en un an, on a noté 7 cas de plus de thrombo-embolie veineuse (28 dans le groupe sous œstrogénothérapie contre 21 dans le groupe placebo), mais aucune différence statistiquement significative n’a été observée quant au taux d’embolie pulmonaire³⁰.

Parmi les risques connus de TEV, on compte les antécédents personnels ou familiaux de tels troubles (la survenue d’une TEV chez un proche parent assez jeune pourrait indiquer une prédisposition génétique) et l’obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m²). L’âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d’une immobilisation prolongée, d’une intervention chirurgicale importante ou d’un traumatisme. Chez les femmes sous HTS, il faut porter un soin particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des varices devraient faire l’objet d’une surveillance plus étroite. Le médecin doit surveiller les signes avant-coureurs de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont avérées ou soupçonnées, l’HTS doit être interrompue immédiatement, compte tenu des risques d’invalidité à long terme ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, le traitement avec les œstrogènes – qu’ils soient associés ou non à un progestatif – doit être interrompu au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale importante pouvant accroître le risque de thrombo-embolie, ou pendant des immobilisations prolongées.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Ictère

Il faut faire preuve de prudence chez les patientes qui ont des antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. On doit cesser le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique et en rechercher la cause.

Exploration de la fonction hépatique

Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. Pour de plus amples renseignements sur les analyses endocriniennes et les épreuves d'exploration de la fonction hépatique, consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES / Effets du médicament sur les constantes biologiques / Analyses de laboratoire.**

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.

Système nerveux

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes chez qui apparaissent des troubles visuels, des migraines classiques, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience devraient cesser de prendre ce médicament.

Les patientes ayant des antécédents de migraine classique et qui présentent une récurrence ou une aggravation des symptômes de migraine doivent être évaluées de nouveau.

Démence

Selon les données épidémiologiques recueillies jusqu'à présent, l'emploi d'une *HTS associant des œstrogènes et un progestatif* chez les femmes de 65 ans ou plus pourrait accroître le risque de démence probable.

La *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, une composante de l'étude *WHI* portant sur la mémoire, visait à déterminer si l'HTS postménopausique (composée d'une association d'*œstrogènes plus un progestatif* ou d'*œstrogènes seuls*) réduisait le risque de démence chez les femmes de 65 ans ou plus qui ne montraient pas de signe de démence au départ^{26,27}.

Dans le volet *association d'œstrogènes plus un progestatif* de l'étude *WHIMS* (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo pendant une période moyenne de 4,05 années. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, sont les suivants :

- 23 cas de plus de démence probable (45 chez les femmes sous HTS d'association contre 22 dans le groupe placebo)²⁶.

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude *WHIMS* (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'ŒCÉ ou un placebo pendant une période

moyenne de 5,21 années. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, sont les suivants :

- 12 cas de plus de démence probable (37 chez les femmes sous *œstrogénothérapie seule* contre 25 dans le groupe placebo); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative²⁷.

Lorsque les données du volet *association d'œstrogènes plus un progestatif* et du volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude *WHIMS* ont été combinées, pour respecter le protocole original de cette sous-étude, dans une population de 10 000 femmes, en un an, on a noté :

- 18 cas de plus de démence probable (41 chez les femmes sous *HTS d'association* ou sous *œstrogénothérapie seule* contre 23 dans le groupe placebo)²⁷.

Épilepsie

Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes d'épilepsie puisque les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent entraîner une exacerbation de cette maladie.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, peuvent causer de la rétention liquidienne. En conséquence, on doit faire preuve d'une prudence toute particulière dans les cas de dysfonction cardiaque ou rénale ou d'asthme. Si, dans l'un des cas mentionnés ci-dessus, l'aggravation de la pathologie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement devraient être réévalués pour chaque patiente.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Si la patiente a reçu une certaine dose de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) pendant les 4 premiers mois de sa grossesse, ou si elle devient enceinte pendant la période d'administration de ce médicament, elle devrait être informée des risques possibles pour le fœtus.

Un cas de fente palatine a été signalé. On a également rapporté de rares cas de mort fœtale (dont la cause n'a pas été établie) lorsque PROMETRIUM® a été utilisé pour des indications non approuvées.

On a rapporté, à de rares occasions, des cas d'affections hépatocellulaires chez des femmes traitées à l'aide de PROMETRIUM® au cours du deuxième et du troisième trimestre de leur grossesse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Femmes qui allaitent :

On a retrouvé des traces de progestérone dans le lait de femmes qui prenaient cette hormone, mais on n'a pas encore déterminé les effets de cette substance chez le nourrisson.

Surveillance et analyses de laboratoire

Examen physique

Avant de commencer à prendre PROMETRIUM® (progestérone micronisée), la patiente devrait subir un examen physique complet comprenant la mesure de la pression artérielle. Les seins et les organes pelviens devraient faire l'objet des examens appropriés, et un test de Papanicolaou devrait être réalisé. Une biopsie de l'endomètre devrait être pratiquée lorsque les circonstances le commandent. Les examens et analyses de base devraient comprendre la mammographie, la détermination des taux sanguins de glucose, de calcium, de triglycérides et de cholestérol, de même qu'une exploration fonctionnelle du foie.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, ce qui permet d'évaluer la réponse à ce dernier. Par la suite, des examens doivent être réalisés au moins une fois par année. Les examens et analyses qui s'imposent doivent être effectués à intervalle régulier, déterminé par le médecin.

Il est important d'encourager les patientes à pratiquer fréquemment l'auto-examen des seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** en ce qui a trait à l'induction de néoplasmes malins et aux effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables qui pourraient être attribuables à l'utilisation de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) sont les suivants : saignement intermenstruel, microrragie et irrégularité menstruelle.

On a parfois signalé chez les patientes qui respectaient la posologie préconisée (200 mg pris au coucher) les effets indésirables suivants : étourdissements, somnolence, crampes ou nausées.

On a rapporté, en de rares occasions, les effets indésirables suivants : fatigue, céphalées, vertiges, sensation ébrieuse ou migraine.

Seins

Une sensibilité mammaire peut survenir pendant le traitement avec PROMETRIUM®.

Les effets indésirables généralement attribuables aux progestatifs synthétiques et qui pourraient également survenir chez les patientes qui prennent PROMETRIUM® sont les suivants : chloasma, prurit, ictère, éruptions cutanées, rétention hydrique, dépression et troubles thrombotiques.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à la suite de l'emploi d'associations œstroprogestatives en général :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**
Altération des résultats des tests de coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES / Effets du médicament sur les constantes biologiques / Analyses de laboratoire**).

- **Troubles cardiaques**
Palpitations; augmentation de la pression artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**); thrombose coronarienne.
- **Troubles endocriniens**
Augmentation de la glycémie; diminution de la tolérance au glucose.
- **Troubles oculaires**
Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne, névrite optique); troubles de la vue; accentuation de la courbure de la cornée; intolérance aux lentilles cornéennes.
- **Troubles gastro-intestinaux**
Nausées; vomissements; malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement).
- **Troubles généraux et au site d'administration**
Fatigue; modification de l'appétit; variation du poids; modification de la libido.
- **Troubles hépatobiliaires**
Trouble de la vésicule biliaire; dysfonction hépatique asymptomatique; ictère cholestatique.
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**
Possibilité d'une douleur ostéomusculaire, y compris des douleurs crurales non liées à une affection thrombo-embolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).
- **Troubles du système nerveux**
Aggravation des crises de migraine; céphalées; étourdissements; névrite.
- **Troubles psychiatriques**
Dépression; nervosité; irritabilité.
- **Troubles rénaux et urinaires**
Cystite; dysurie; rétention sodique; œdème.
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**
Saignements intermenstruels; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons et écoulements vaginaux; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; manifestations rappelant le syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale; gonflement et sensibilité mammaires.
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**
Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; éruption hémorragique; perte de cheveux; hirsutisme et acné.
- **Troubles vasculaires**
Cas isolés de thrombophlébite; troubles thrombo-emboliques.

Si les effets indésirables persistent, il y a lieu de réévaluer la nécessité de prescrire une HTS.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Le tableau 1 illustre les effets indésirables subis par les patientes dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, qui a comparé l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM® à celles d'un placebo pendant 10 jours. Deux patientes se sont retirées de l'étude avant de recevoir le médicament de l'étude. La majorité des effets indésirables résultaient de l'action pharmacologique de la progestérone et du déclenchement des saignements de privation. Parmi ces réactions, on comptait les crampes, les nausées, les douleurs abdominales ou le ballonnement, et la sensibilité ou le gonflement mammaires.

Tableau 1 – Effets indésirables signalés lors d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, auprès de 60 patientes (% de patientes touchées)

	PROMETRIUM® à 200 mg N = 19	PROMETRIUM® à 300 mg N = 20	Placebo N = 21
Crampes	58 %	35 %	29 %
Nausées	5 %	15 %	10 %
Sensibilité mammaire	5 %	10 %	19 %
Malaise abdominal	5 %	10 %	14 %
Étourdissements	11 %	15 %	14 %
Fatigue/léthargie	21 %	20 %	14 %

Dupont et ses collègues ont mené une étude contrôlée à simple insu, avec répartition aléatoire des sujets, visant à comparer l'estradiol transdermique aux œstrogènes conjugués à prise orale dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive (comprenant ou non l'adjonction de PROMETRIUM®) chez 63 femmes ménopausées en bonne santé pendant 24 semaines. Ils ont noté que les concentrations sériques d'aldostérone étaient légèrement élevées chez les femmes recevant PROMETRIUM®, quel que soit le type d'œstrogénothérapie utilisé. Cette hausse n'a été associée à aucun symptôme clinique ni à aucun effet indésirable. Aucune variation considérable des pressions systolique et diastolique n'a été observée⁵.

Le tableau 2 illustre les effets indésirables (qu'ils aient été causés ou non par le traitement) qui ont été observés chez 2 % ou plus des patientes qui prenaient une dose quotidienne de 200 mg de PROMETRIUM® selon un schéma cyclique (soit pendant 12 jours d'un mois civil) et de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués, dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire de 875 femmes ménopausées (*Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions [PEPI] Trial*). On trouve également au

tableau 2 les effets indésirables signalés dans le groupe n'ayant pris que des œstrogènes et dans le groupe placebo de cette même étude.

Tableau 2 – Effets indésirables (fréquence $\geq 2\%$) signalés lors d'une étude contrôlée par placebo menée sur 3 ans auprès de 875 femmes ménopausées (% de patientes touchées)

	Capsules PROMETRIUM® à 200 mg et œstrogènes conjugués à 0,625 mg (N = 178)	Œstrogènes conjugués à 0,625 mg (seulement) (N = 175)	Placebo (N = 174)
Céphalées	31	30	27
Sensibilité mammaire	27	16	6
Arthralgie	20	22	29
Dépression	19	18	12
Étourdissements	15	5	9
Ballonnement	12	10	5
Bouffées de chaleur	11	14	35
Troubles urinaires	11	10	9
Douleur abdominale	10	13	10
Écoulement vaginal	10	10	3
Nausées / vomissements	8	6	7
Inquiétude	8	5	4
Douleur thoracique	7	4	5
Diarrhée	7	7	4
Sueurs nocturnes	7	5	17
Mastodynie	6	6	2
Gonflement des pieds et des mains	6	9	9
Sécheresse vaginale	6	8	10
Constipation	3	3	2

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Depuis que PROMETRIUM® est commercialisé à l'échelle internationale, de rares cas d'affections hépatocellulaires ont été rapportés. La plupart de ces cas sont survenus chez des femmes traitées pour des indications non approuvées, notamment lorsque PROMETRIUM® a été administré pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans le but de faire échec à une menace d'accouchement prématuré.

D'autres effets indésirables se sont produits chez les femmes prenant des progestatifs en général : anaphylaxie et réaction anaphylactoïde, éruption cutanée accompagnée ou non de prurit, confusion, trouble de la parole, difficultés de concentration et bouffées de chaleur. De plus, on a signalé de rares cas de syncope.

Si les effets indésirables persistent, il y a lieu de réévaluer la nécessité de prescrire une HTS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Médicaments inducteurs des enzymes hépatiques : Les préparations inductrices des enzymes hépatiques (par exemple, les barbituriques, les hydantoïnes, la carbamazépine, le méprobamate, la phénylbutazone ou la rifampine) peuvent entraver l'action des progestatifs administrés par voie orale.

Médicaments inhibiteurs des enzymes hépatiques : La biotransformation de la progestérone par les microsomes du foie humain s'est révélée inhibée par le kétoconazole (CI50 < 0,1 µM; le kétoconazole est un inhibiteur connu du cytochrome P450 3A4). Ces données portent par conséquent à croire que le kétoconazole pourrait accroître la biodisponibilité de la progestérone. La pertinence clinique des résultats d'études *in vitro* n'est pas connue.

Des études cliniques de pharmacocinétique n'ont montré aucun effet soutenu des antibiotiques (autres que la rifampine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

L'administration concomitante d'aminoglutéthimide et de MPA peut réduire considérablement la biodisponibilité du MPA. On ignore si cette interaction se produit avec la progestérone micronisée.

Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture après l'administration des capsules PROMETRIUM® accroît l'ASC et la C_{max}, mais n'a aucun effet sur le T_{max}, par rapport aux valeurs obtenues lorsqu'une dose de 200 mg était administrée à des femmes ménopausées à jeun (pour de plus amples renseignements, voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE / Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-herbes médicinales

On a découvert que certains produits à base de plantes médicinales (par exemple, le millepertuis), offerts en vente libre, pourraient altérer la biotransformation et, par conséquent, l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'œstrogènes ou de progestatifs.

Les médecins et autres dispensateurs de soins de santé devraient connaître les produits en vente libre pris par leur patiente, y compris ceux qui contiennent des plantes médicinales et les produits naturels, en vente dans les nombreux magasins de produits naturels.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Analyses de laboratoire

Les résultats des analyses de laboratoire suivantes pourraient être faussés par la progestérone : dosage de la gonadotrophine, de la progestérone plasmatique et du prégnandiol urinaire.

Les résultats de certaines explorations fonctionnelles endocriniennes et hépatiques pourraient être faussés par la progestérone :

- altération de la tolérance au glucose;
- réduction du taux sérique de folates;
- modification des taux plasmatiques de lipoprotéines.

Les résultats des analyses mentionnées ci-dessus ne doivent être jugés fiables que si le traitement est interrompu depuis 2 à 4 semaines. Tout pathologiste appelé à faire l'examen de prélèvements provenant d'une patiente qui reçoit une HTS doit être informé de l'existence de ce traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Hormonothérapie substitutive : En général, la posologie de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est de 200 mg par jour pendant les 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle (c'est-à-dire du 8^e au 21^e jour pour un cycle de 28 jours, et du 12^e au 25^e jour pour un cycle de 30 jours). Les œstrogènes devraient être administrés chaque jour à la plus faible dose qui soit efficace. Les patientes traitées à l'aide de fortes doses d'œstrogènes (soit l'équivalent de 1,25 mg ou plus d'œstrogènes conjugués) devraient recevoir 300 mg de progestérone par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie.

La dose de PROMETRIUM® prescrite doit être proportionnelle à celle des œstrogènes. Une posologie bien adaptée devrait se traduire soit par des hémorragies de privation survenant à intervalles réguliers, soit par l'arrêt des saignements (aménorrhée).

Dose oubliée

Une patiente qui reçoit habituellement 200 mg par jour de progestérone (dose totale prise au coucher) et qui, un soir, oublie de prendre son médicament doit prendre une capsule de plus (100 mg) le lendemain matin et continuer à prendre les autres capsules suivant les recommandations de son médecin. Une patiente qui reçoit normalement 300 mg par jour de progestérone et qui omet de prendre la dose du matin ou du soir ne doit pas prendre la dose oubliée.

Administration

La dose de 200 mg par jour de PROMETRIUM® doit être prise au coucher. Les patientes auxquelles on a prescrit 300 mg de PROMETRIUM® par jour devraient prendre une capsule (100 mg) le matin et deux capsules (200 mg) au coucher. La dose du matin devrait être prise 2 heures après le petit-déjeuner.

SURDOSAGE

Symptômes

La progestérone est très faiblement toxique. Les symptômes suivants peuvent se manifester : nausées, vomissements, somnolence et étourdissements.

Le surdosage d'un progestatif (l'acétate de noréthindrone) s'est traduit par une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

Traitement

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est un stéroïde naturel à prise orale; la progestérone contenue dans les capsules PROMETRIUM® est identique, sur le plan chimique, à la progestérone d'origine ovarienne.

Les progestatifs sont utilisés comme adjuvants aux œstrogènes pour prévenir l'hyperplasie de l'endomètre d'origine œstrogénique et faire en sorte que le risque de cancer de l'endomètre ne soit pas plus élevé chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées.

Pharmacologie clinique

PROMETRIUM[®] est conçu pour être employé chez des femmes non hystérectomisées, comme adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive. La progestérone exerce des effets antiprolifératifs importants sur l'endomètre soumis à l'action des œstrogènes et ralentit suffisamment l'activité mitotique de cette muqueuse en inhibant les récepteurs nucléaires de l'estradiol, en réduisant la synthèse de l'ADN de l'épithélium et du stroma et en induisant l'activité de l'estradiol 17 β déshydrogénase et de l'isocitrate déshydrogénase.

PROMETRIUM[®] a les mêmes effets que la progestérone endogène naturellement produite par l'organisme. Il permet de réduire l'activité mitotique dans les cellules glandulaires de l'endomètre; ce dernier subit les mêmes transformations que lors d'un cycle physiologique. L'arrêt du traitement peut provoquer un saignement de retrait. PROMETRIUM[®] réduit significativement le risque d'hyperplasie de l'endomètre d'origine œstrogénique chez les femmes non hystérectomisées. Cela revêt une importance particulière dans les cas d'œstrogénothérapie de longue durée à la ménopause.

PROMETRIUM[®] agit légèrement sur le catabolisme de l'azote, mais a peu ou pas d'effets sur les lipides sériques, le métabolisme du calcium, le pH sanguin et sur certaines hormones, comme la prolactine, l'œstradiol ou l'œstrone. L'effet minéralocorticoïde des métabolites de la progestérone est lui-même antagonisé en grande partie par l'effet antiminéralocorticoïde de la progestérone.

PROMETRIUM[®] n'a aucun effet sur l'ovulation ou l'activité androgénique.

PROMETRIUM[®] a essentiellement un effet antioestrogène lorsqu'il est administré à faibles doses (200 mg/jour).

PROMETRIUM[®], administré par voie orale, est un inhibiteur physiologique de l'aldostérone et, par le fait même, entraîne l'augmentation du taux d'excrétion du sodium. Une dose de 200 mg de progestérone micronisée inhibe l'aldostérone dans les mêmes proportions que de 25 à 50 mg de spironolactone.

PROMETRIUM[®] n'exerce aucun effet important sur le métabolisme des glucides, même lorsqu'il est administré à des patientes atteintes de diabète non insulino-dépendant.

PROMETRIUM[®] n'annule en rien les bienfaits des œstrogènes sur les bilans lipoprotéiniques, que ces hormones soient administrées par voie orale ou transdermique. En général, l'administration de PROMETRIUM[®] (avec ou sans œstrogènes) n'entraîne aucune variation importante de la pression artérielle systolique ou diastolique ou de la fréquence cardiaque chez les femmes normotendues.

En outre, l'administration de PROMETRIUM[®] ne se traduit par aucun changement significatif au chapitre du substrat de la rénine, même chez des diabétiques. Pendant la périménopause, l'administration conjuguée de PROMETRIUM[®] et d'estradiol transdermique provoque une diminution de l'agrégation plaquettaire. Associé à des œstrogènes conjugués à prise orale,

PROMETRIUM® n'entraîne aucun déséquilibre entre les prostanoïdes vasoactifs que sont la PGI₂ et le TXA₂.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Les études de pharmacocinétique indiquent que les taux plasmatiques de progestérone atteignent ceux de la phase lutéale, les concentrations maximales (moyenne : 77,3 nmol/L) étant atteintes de 2 à 4 heures après l'administration orale de 200 mg de PROMETRIUM® à des femmes ménopausées.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens obtenus après l'administration d'une dose par jour de PROMETRIUM® pendant 5 jours à des femmes ménopausées

	Valeurs moyennes de la C _{max} et de l'ASC (n = 15) obtenues au 5 ^e jour d'administration d'une dose de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM® une fois par jour	
	Dose de PROMETRIUM® (mg/jour)	
	200	300
C _{max} (nmol/L)	121,2	192,7
AUC ₀₋₁₀ (nmol • h/L)	321,8	558,7

Les concentrations plasmatiques de progestérone diminuent ensuite lentement, mais demeurent, pendant les quelque 9 à 12 heures qui suivent l'administration du médicament, dans les limites observées au milieu de la phase lutéale. Les concentrations plasmatiques de progestérone restent supérieures aux concentrations de départ 84 heures après l'administration de la dernière dose. L'ingestion de nourriture après l'administration des capsules PROMETRIUM® accroît de façon significative l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}), mais n'a aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre cette dernière (T_{max}). La relation entre la biodisponibilité (définie par l'ASC) et la dose est linéaire.

Les concentrations de progestérone mesurées dans l'endomètre au bout de 8 jours de traitement avec PROMETRIUM® administré à raison de 200 mg par jour ou de 300 mg par jour sont comparables aux taux physiologiques mesurés pendant la phase lutéale, et ce, même 12 heures après l'administration du médicament. Cela démontre la forte rétention de cette hormone par les tissus cibles, qui permet une action biologique de 24 heures. De même, on a noté des augmentations importantes des concentrations de progestérone dans les tissus mammaires.

L'absorption de la progestérone au niveau intestinal est rapide; elle est améliorée par la micronisation du médicament ce qui permet d'augmenter la surface de contact entre le stéroïde et la muqueuse.

Métabolisme et excrétion

Après l'administration de 300 mg de PROMETRIUM®, les concentrations plasmatiques du principal métabolite inactif (le 3 α -prégnandiol, sous forme glycuconjuguée) et des deux principaux métabolites actifs (la 17-hydroxyprogestérone et la 20 α -dihydroprogestérone) sont similaires à celles de la progestérone. Dans les 24 heures qui suivent l'administration orale de 200 mg de PROMETRIUM® à des femmes ménopausées, 22,8 mg de prégnandiol sont éliminés dans les urines sous forme glycuconjuguée. L'excrétion du médicament se fait, en second lieu, principalement par la bile et par les fèces.

PROMETRIUM[®] est métabolisé principalement par le foie et excrété surtout dans l'urine. En conséquence, les patientes atteintes d'une maladie hépatique ou rénale, ou de ces deux types d'affection, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

PROMETRIUM[®] (progestérone micronisée) se présente sous forme de capsules dosées à 100 mg à prendre par voie orale. Chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée comme ingrédient actif. Les capsules PROMETRIUM[®] dosées à 100 mg de progestérone sont offertes sous plaquettes alvéolées renfermant 30 capsules chacune.

Les capsules PROMETRIUM[®] dosées à 100 mg de progestérone sont également approuvées sous plaquettes alvéolées renfermant 15 capsules chacune (sous forme d'échantillon, non disponible à la vente).

Composition

PROMETRIUM[®] à 100 mg est présenté sous forme de capsule gélatineuse molle, blanc cassé ou légèrement jaunâtre, ronde, opaque et d'aspect brillant.

Ingrédient médicinal : chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée. Ingrédients non médicinaux : huile de tournesol, gélatine, glycérine, lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne) et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

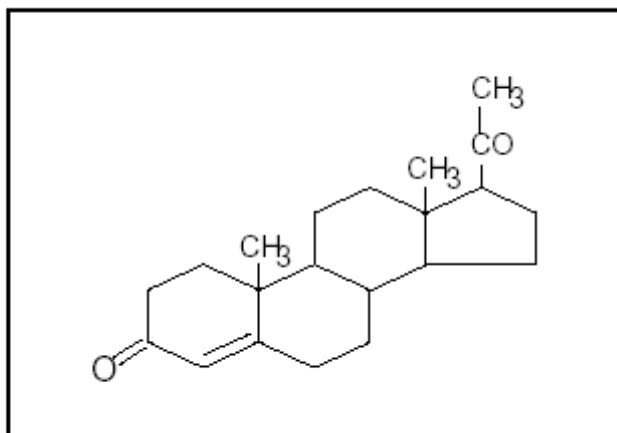
Dénomination commune : progestérone, USP, micronisée

Nom chimique : pregnène-4 dione-3,20

Formule moléculaire : $C_{21}H_{30}O_2$

Poids moléculaire : 314,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline inodore, de couleur blanche à crème

Solubilité : Presque insoluble dans l'eau; soluble dans l'acétone et le dioxanne; un gramme se dissout dans 0,3 mL environ de chloroforme, dans environ 8 mL d'alcool et dans 16 mL environ d'éther; peu soluble dans les huiles végétales.

Intervalle de fusion : Entre 126 et 131 °C

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de longue durée a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) dans la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre chez des femmes ménopausées soumises à une hormonothérapie substitutive (HTS) de longue durée. L'étude visait également à mettre en évidence les éléments de la morphologie de l'endomètre qui déterminent l'innocuité du produit lors de l'utilisation prolongée chez les femmes ménopausées qui reçoivent diverses associations d'estradiol et de progestatifs pendant 5 ans ou plus. Au total, 236 femmes ayant des symptômes de ménopause (naturelle) et en quête d'une HTS ont été recrutées pour l'étude.

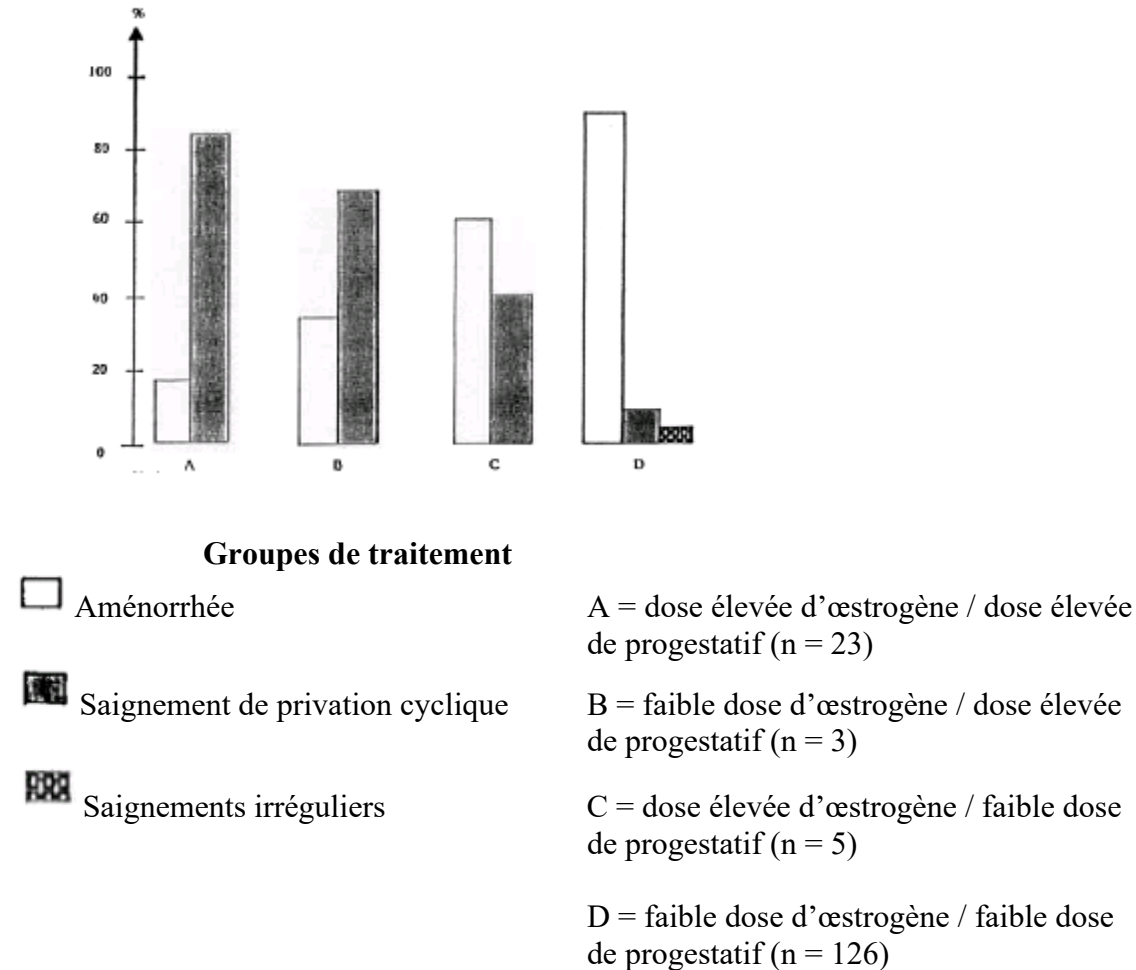
Les femmes ont d'abord reçu une faible dose d'estradiol (1,5 mg) par voie percutanée, pendant 21 jours sur 28, et 200 mg de progestérone micronisée par voie orale, pendant les 14 derniers jours du cycle d'œstrogénothérapie. Au cours des 6 premiers mois du traitement, la dose initiale de progestérone a été augmentée à 300 mg chez les patientes qui souhaitaient avoir des saignements de privation réguliers, résultat qui n'était pas obtenu avec la dose de 200 mg. La durée du cycle d'œstrogénothérapie a été allongée, passant à 25 jours sur 28, lorsque les symptômes cliniques réapparaissaient durant la semaine sans traitement. La durée de la prise orale de la progestérone micronisée a été écourtée, passant à 10 ou à 12 jours par mois, dans le cas où des saignements utérins se manifestaient avant la fin de chaque cycle de traitement. La dose de 200 mg de PROMETRIUM® était prise au coucher. La dose de 300 mg était fractionnée comme suit : 100 mg le matin et 200 mg au coucher. Les patientes étaient réparties entre divers groupes. Celles du groupe A (126 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, celles du groupe B (3 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée, celles du groupe C (5 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, et celles du groupe D (23 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée.

Parmi les 236 femmes qui avaient entrepris de participer à l'étude, 79 l'ont abandonnée au cours des 5 premières années de traitement. Les principaux motifs d'abandon étaient l'absence de retour des symptômes cliniques initiaux après plusieurs années d'HTS ou la crainte des effets secondaires possibles de l'HTS. Les données de ces patientes n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique. Une dilatation et un curetage ont été réalisés chez les 4 femmes ayant présenté des saignements irréguliers en cours de traitement. Une étude histologique a mis en évidence des polypes bénins de l'endomètre dans 3 cas; dans le quatrième cas, un diagnostic de léiomyome sous-muqueux a été posé. Aucune de ces 4 femmes ne présentait d'hyperplasie ou de carcinome de l'endomètre. L'incidence d'aménorrhée augmentait de la façon suivante, selon les doses (Œ = œstrogène, P = progestatif) : dose élevée d'Œ / dose élevée de P < faible dose d'Œ / dose élevée de P < dose élevée d'Œ / faible dose de P < faible dose d'Œ / faible dose de P (voir la figure 1).

L'inverse a été observé pour l'incidence de saignements de privation. En effet, les cas de saignements irréguliers ont été constatés dans le groupe qui prenait de faibles doses d'œstrogènes et de progestatif. Les associations d'estradiol transdermique et de PROMETRIUM® utilisées pour cette étude étaient suffisantes pour protéger l'endomètre de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome. L'administration orale de progestérone micronisée (à raison de 200 mg/jour) était suffisante pour réduire considérablement la mitose dans les cellules glandulaires de l'endomètre; la réduction maximale a été notée après une moyenne de 11 jours d'exposition à la progestérone. Les effets antiprolifératifs de la progestérone (c'est-à-dire le ralentissement de la mitose épithéliale) peuvent

être considérés distincts des autres effets sécrétoires (pseudostatification du stroma et sécrétion glandulaire).

Figure 1 – Type de saignements au cours des 12 derniers mois de l'étude d'une durée de 5,7 ans^a, en fonction des divers schémas d'administration de l'estradiol et de la progestérone



^a 5,7 années de traitement en moyenne s'étaient écoulées au moment de la biopsie de l'endomètre ou de l'hystéroscopie.

Une étude réalisée à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire des sujets, a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de 200 mg et de 300 mg de PROMETRIUM[®] à celles d'un placebo en ce qui a trait au déclenchement de saignements de privation chez des patientes présentant une aménorrhée secondaire. Le traitement a duré 10 jours, et l'efficacité du traitement sur les saignements de privation a été déterminée sur une période de 16 jours (10 jours de traitement plus 1 semaine après la prise de la dernière dose). L'analyse de l'efficacité portait sur les données de 60 femmes réparties en 3 groupes : 19 prenaient 200 mg de PROMETRIUM[®] (2 capsules de 100 mg + 1 capsule placebo), 20 prenaient 300 mg de PROMETRIUM[®] (3 capsules de 100 mg), et 21 prenaient un placebo (3 capsules), une fois par jour, au coucher. On a évalué les saignements de privation du début du traitement jusqu'à la fin de la semaine suivant la prise de la

dernière dose. L'efficacité du traitement avec la progestérone a été déterminée par comparaison de chacun des groupes traités avec PROMETRIUM® au groupe placebo en ce qui a trait au déclenchement des saignements de privation.

Le tableau 4 présente un sommaire des résultats obtenus quant aux saignements de privation dans les 3 groupes, à la suite du traitement. Au total, 90 % (18/20) des patientes ayant reçu 300 mg de PROMETRIUM® ont connu des saignements de privation, comparativement à 53 % (10/19) des patientes ayant reçu 200 mg de PROMETRIUM® et à 24 % (5/21) des patientes du groupe placebo. La proportion de patientes ayant eu des saignements de privation était significativement plus élevée dans le groupe affecté au traitement avec 300 mg de PROMETRIUM® que dans le groupe placebo (analyse unidimensionnelle, $p < 0,001$); on ne notait pas de différence statistiquement significative entre le traitement avec 200 mg de PROMETRIUM® et le placebo (analyse unidimensionnelle, $p > 0,05$). On a observé une différence significative entre les deux groupes ayant reçu un traitement actif (analyse bidimensionnelle, $p = 0,0253$). Dans le groupe traité avec 300 mg de PROMETRIUM®, les femmes qui avaient eu des saignements de privation étaient environ 2 fois plus nombreuses que dans le groupe traité avec 200 mg de PROMETRIUM® (90 % vs 53 %).

Tableau 4 – Saignements de privation obtenus avec PROMETRIUM® et le placebo

	PROMETRIUM® à 200 mg N = 19	PROMETRIUM® à 300 mg N = 20	Placebo N = 21
Patientes ayant eu des saignements de privation	53 %	90 %	24 %
Nombre moyen de jours écoulés avant le début des saignements de privation	8,7	10,7	10,4

Une étude contrôlée, menée à simple insu avec répartition aléatoire des sujets, a permis de comparer les voies d'administration orale et percutanée des œstrogènes, associés ou non à PROMETRIUM®, dans le cadre d'une HTS consécutive à la ménopause. Les critères d'efficacité comprenaient la transformation de l'endomètre et les bilans endocriniens. Au total, 63 femmes ménopausées par ailleurs en bonne santé ont été recrutées pour l'étude. De l'estradiol transdermique (à raison de 2,5 mg) ou des comprimés d'œstrogènes conjugués (à raison de 0,625 mg) ont été administrés chaque jour à 31 femmes hystérectomisées et à 32 femmes non hystérectomisées, des jours 1 à 25 d'un cycle de 28 jours. Les femmes non hystérectomisées prenaient également 200 mg de PROMETRIUM® des jours 12 à 25 du cycle de 28 jours. Personne ne recevait de traitement des jours 26 à 28. Le traitement a duré 6 mois. Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez toutes les participantes avant le traitement et tout au long de l'HTS. On a procédé à un dosage de la LH, de la FSH et de la progestérone dans le sérum. Chez les 32 femmes non hystérectomisées, des biopsies de l'endomètre pratiquées par curetage ont été faites avant le traitement substitutif et 24 semaines après celui-ci. L'évaluation morphologique a été réalisée par microscope optique.

Aucune des patientes recrutées n'a abandonné l'étude. L'adjonction de PROMETRIUM® a accru l'effet inhibiteur des préparations d'œstrogènes sur les taux de LH et de FSH. Les taux sériques de progestérone variaient entre 6 et 10 nmol/L du 12^e au 25^e jour de chaque cycle, ce qui correspond aux taux observés vers la fin de la phase lutéale du cycle ovarien. Les concentrations sériques de LH ont baissé, s'établissant respectivement à 67, 79, 62 et 67 % des valeurs préthérapeutiques après les traitements suivants : estradiol transdermique + PROMETRIUM®, estradiol transdermique seul, œstrogènes conjugués en comprimés + PROMETRIUM® et œstrogènes

conjugués en comprimés seuls. Les taux sériques de FSH, quant à eux, ont baissé, s'établissant respectivement à 60, 80, 46 et 57 % des valeurs préthérapeutiques avec les mêmes traitements. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après 3 jours ou plus de traitement avec PROMETRIUM[®], et aucune patiente n'a montré de signes d'hyperplasie glandulokystique de l'endomètre. La maîtrise de la prolifération de l'endomètre exercée par le traitement à base de 200 mg de PROMETRIUM[®] et de l'une ou l'autre préparation œstrogénique semblait suffisante chez toutes les patientes. La plupart d'entre elles (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, tandis que 34 % avaient des saignements de privation réguliers. PROMETRIUM[®] n'a pas agi sur l'activité de la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, comme en témoigne le taux de conversion de l'estrone en estradiol, qui était similaire dans les deux groupes de femmes qui recevaient des œstrogènes conjugués en comprimés (l'un avec PROMETRIUM[®], et l'autre sans).

Lindenfeld et ses collègues ont évalué le type de saignements obtenus avec des schémas d'HTS standard faisant appel à deux progestatifs distincts dans le cadre du *Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions Trial (PEPI)*. Ainsi, au cours de cette étude, 875 participantes ont pris l'un des traitements suivants : un placebo; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à 2,5 mg, le tout en mode continu; des œstrogènes conjugués équinés à 0,625 mg tous les jours, associée soit à du MPA 10 mg en mode cyclique, soit à PROMETRIUM[®] 200 mg/jour en mode cyclique 12 jours par mois. Pour 596 patientes non hystérectomisées, les jours de saignement, l'abondance des saignements et les épisodes de saignement ont été notés pendant 3 ans. Les œstrogènes conjugués équinés et la prise cyclique de PROMETRIUM[®] ont été associés à moins d'épisodes excessifs de saignement que l'association œstrogènes conjugués équinés / MPA en mode continu pendant les 6 premiers mois. L'association œstrogènes conjugués équinés / PROMETRIUM[®] (mode cyclique) a entraîné des saignements moins abondants que l'association œstrogènes conjugués équinés / MPA (mode cyclique) sur une période de 30 mois, et moins de jours de saignement tout au long de l'étude. Les auteurs ont conclu que les paramètres de saignement relatifs à l'association composée d'œstrogènes conjugués équinés et de PROMETRIUM[®] en prise cyclique ont révélé des avantages constants par rapport à ceux obtenus avec les œstrogènes conjugués équinés et le MPA en schéma cyclique, sur les plans de l'abondance, de la durée et des épisodes de saignement.

Kim et son équipe ont mis au point un plan d'étude permettant d'explorer les divers seuils des variables biologiques à l'origine de l'effet antiprolifératif de l'endomètre et de la conversion en endomètre sécréteur selon divers schémas de prise orale de PROMETRIUM[®]. Les patientes recevaient 300 mg de PROMETRIUM[®] une fois par jour (à 8 h) ou deux fois par jour (à 8 h et à 16 h) des jours 1 à 14 après un traitement préparatoire aux œstrogènes pendant 30 jours. L'effet pharmacodynamique a été évalué au moyen de biopsies de l'endomètre; les paramètres étudiés étaient la nature des tissus, la teneur des glandes en glycogène, l'ARN ribosomal et la présence de récepteurs nucléaires des œstrogènes dans les glandes, l'épithélium superficiel et le stroma. On a constaté une augmentation proportionnelle à la dose du taux de glycogène glandulaire, une diminution du taux d'ARN ribosomal ainsi qu'une diminution du taux de récepteurs nucléaires des œstrogènes. Les auteurs ont conclu que l'apport soutenu de faibles concentrations de PROMETRIUM[®] suffisait probablement à inhiber l'hyperprolifération de l'endomètre et l'hyperplasie. Parfois, la prise orale de PROMETRIUM[®] peut provoquer des

modifications antiprolifératives de l'endomètre de la femme, et ce, à des doses plus faibles que celles qui occasionnent le passage à un état pleinement sécréteur.

TOXICOLOGIE

La toxicité de la progestérone micronisée a été étudiée chez le rat, le lapin et le chien. Les effets biologiques de la progestérone micronisée se sont traduits par une augmentation du poids de l'utérus, une prolifération de l'endomètre et la formation d'un déciduome chez les rates et les lapines préalablement traitées à l'estradiol.

Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité aiguë de la progestérone micronisée administrée par voie orale chez le rat. Or, on a estimé que la DL₅₀ se situait entre 1 000 et 2 000 mg/kg chez le mâle et entre 320 et 400 mg/kg chez la femelle.

Toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë de la progestérone micronisée en administrant par voie orale à des rats, pendant 4 semaines, des doses quotidiennes de 40, de 100 et de 250 mg/kg, ainsi que des doses quotidiennes de 5, de 15, de 45 et de 135 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun animal n'est mort quelle que soit la dose qu'il ait reçue; aucun effet toxique ou indésirable n'a été observé aux doses de 5, de 15, de 40 et de 45 mg/kg. On a cependant observé des signes de sédation, de relaxation et de coma chez les rats qui avaient reçu des doses plus élevées de médicament (135 et 250 mg/kg); on a remarqué une certaine salivation chez les animaux ayant reçu des doses de 100 mg/kg. Chez les femelles, aux doses de 100 et de 250 mg/kg par jour, on a relevé un gain pondéral proportionnel à la dose. Les études hématologiques ont révélé, au bout de 3 mois de traitement, de légères diminutions des taux de protéines circulantes qui ont été accompagnées d'effets non constants sur les leucocytes. Aucun autre effet important imputable au traitement n'a été noté dans l'une ou l'autre des études au chapitre des signes cliniques ou des données histopathologiques.

Les études de toxicité subaiguë effectuées chez le chien consistaient à administrer par voie orale de la progestérone micronisée à raison de doses quotidiennes de 50, de 125 et de 325 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun animal n'est mort pendant cette étude, peu importe la dose reçue. Les effets que l'on a pu attribuer au traitement sont les suivants : irritabilité et sédation chez les chiens ayant reçu 325 mg/kg et modifications d'ordre biochimique dans le sérum de tous les animaux étudiés. On a en outre observé des variations des taux de cholestérol sérique, de lipoprotéines et de lipides totaux ainsi qu'une altération de l'équilibre électrolytique chez les animaux traités. Les effets de la progestérone micronisée sur les tissus cibles ont été les suivants : anomalies histopathologiques telles qu'une affection de la glande mammaire, des kystes de l'ovaire et une dysplasie kystique de l'endomètre. On n'a observé aucune modification de nature histologique attribuable au traitement dans les autres tissus.

Carcinogénèse

L'implantation sous-cutanée de pellets de progestérone chez la souris s'est soldée par une augmentation du nombre de tumeurs de la granulosa et de sarcomes endométriaux, et des cas de métaplasie de la muqueuse endocervicale, d'épithélioma spinocellulaire de la région

cervico-vaginale et de nodules hyperplasiques des glandes mammaires. Les tumeurs découvertes dans les tissus reproducteurs des rongeurs correspondaient à celles qui ont été observées avec d'autres composés à base de progestatifs.

On a noté, chez des beagles femelles traités avec de la progestérone injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant un maximum de 4 ans, l'apparition d'une hyperplasie endométriale et mammaire (injections sous-cutanées) et la formation de nodules dans les glandes mammaires, y compris deux cas de carcinome (injection intramusculaire). La Food and Drug Administration des États-Unis en est arrivée à la conclusion que le beagle femelle ne constitue pas un modèle animal approprié pour évaluer le pouvoir carcinogène des progestatifs sur les glandes mammaires.

Mutagenèse

Le test d'Ames effectué *in vitro* avec la progestérone sur des bactéries *E. coli* n'a permis d'observer aucune mutation ponctuelle, et aucune mutation directe n'a été relevée au cours du test visant à déceler ce genre de mutation sur des lymphomes de souris.

La progestérone n'a entraîné aucune perturbation de la mitose ni aucune aberration chromosomique sur cultures de fibroblastes de hamster chinois et n'a provoqué aucune augmentation des réplifications non programmées de l'ADN sur cultures d'hépatocytes de rats mâles Fischer 344.

Des tests visant à mettre en évidence des altérations chromosomiques, effectués sur des leucocytes provenant d'humains de sexe féminin, ainsi que le test d'échanges de chromatides sœurs, effectué sur des lymphocytes provenant du sang périphérique d'humains de sexe féminin ou sur des fibroblastes humains se sont révélés négatifs.

On a observé des changements chromosomiques chez des hamsters chinois auxquels on avait injecté de la progestérone par voie sous-cutanée pendant une période maximale de 4 semaines; ces changements ont également été observés dans les testicules de chiens de race mélangée ayant reçu des injections intramusculaires un jour sur deux, pendant 6 semaines. La portée que pourraient avoir les résultats de ces études d'un point de vue toxicologique est toutefois incertaine étant donné que les doses administrées au cours de ces dernières auraient porté les taux sanguins de progestérone à des valeurs se situant dans les limites des taux endogènes.

Reproduction et effets tératogènes

L'injection de progestérone par voie sous-cutanée à des souris gravides s'est soldée par une diminution de l'activité sexuelle de la progéniture mâle ne s'accompagnant d'aucune modification des organes génitaux internes ou externes, et par une augmentation de l'agressivité de la progéniture femelle. Aucune anomalie des organes génitaux internes ou externes n'a été observée dans la progéniture des rats traités avec de la progestérone injectée par voie sous-cutanée.

Aucun effet défavorable n'a été noté au chapitre du développement des embryons après administration de progestérone par voie orale (gavage) à des lapins 3 jours avant ou après l'accouplement. L'injection de progestérone par voie sous-cutanée à des lapines gravides n'a eu aucun effet défavorable sur le développement des embryons, alors que ce type d'injection administrée deux jours avant l'accouplement s'est soldée par une dégénération complète des

embryons. L'administration d'une seule injection sous-cutanée à des lapins avant l'accouplement n'en a pas altéré la fertilité, mais a mené à la mort embryonnaire au quatrième jour de la gestation.

L'injection de progestérone par voie intramusculaire à des guenons rhésus gravides n'a eu aucun effet défavorable sur la gestation, ni sur la fréquence des anomalies observées chez la progéniture.

Données chez l'humain

Aucune augmentation des risques de malformation n'a été signalée à la suite de plusieurs études épidémiologiques, rétrospectives et prospectives effectuées chez des femmes traitées à l'aide de progestérone avant une grossesse et pendant les trois premiers mois d'une grossesse.

Toutefois, après la commercialisation du médicament, un cas de fente palatine a été signalé à la suite de l'emploi pendant le premier trimestre de la grossesse (causalité non établie). On a également rapporté de rares cas de mort fœtale (causalité non établie).

RÉFÉRENCES

1. Check JH, Rankin A, Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril* 1986 Apr; 45: 575-7.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, 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): 3243-53.
3. Corvol P, Elkik F, Feneaut M, Oblin ME, Michaud A, Claire M, Menard J. Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In: Bardin CW, Milgrom E, Mauvais-Jarvis P, editors. *Progesterone and Progestins*. New York (NY):Raven Press; 1983. P. 179-86.
4. Dray F, Morville F, Reynier J, Barrat J. Bioavailability of natural oral progesterone: in plasma, endometrium and breast tissue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1982; 11: 355-63.
5. Dupont A, Dupont P, Cusan L, Bergeron N, Manhes G, Rioux JE, Cloutier D, Mailloux J, Gutkowska J, Boucher H, Tetu B, Belanger A, Moyer DL, Labrie F. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas*. 1991; 13: 297-311.
6. Fenichel P, Balarac N, Isetta M, Melandri E, Tran DK, Bayle J, Gillet JY. Effects of an association of percutaneous estradiol and oral micronized progesterone on hemostasis during perimenopause. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1982; 77: 93-7.
7. Foidart JM, Dombrowicz N, de Lignieres B. Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol (Oestrogel) or conjugated estrogens (Premarin). In: Dusitsin N, Notelovitz M, editors. *Physiological Hormone Replacement Therapy*. New Jersey USA: The Parthenon Publishing Group; 1990. P. 99-106.
8. Grady S, Herrington D, Bittner V, 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.
9. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptoms Relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogens/progestin interventions trials. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec; 92(6): 982-988.
10. Hassager C, Riis BJ, Strom V, Guyene TT, Christiansen C. The long term-effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation*. 1987; 76: 753-8.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, 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): 605-13.
12. Jensen J, Riis BJ, Strom V, Nilas L, Christriansen C. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156: 66-71.
 13. Kauppila A, Kivinen S, Stenback F, Vihko R, Vuopala S. Tamoxifen and natural progesterone as supplements to low-dose postmenopausal estrogen therapy. *Gynecol Obstet Invest*. 1988; 25: 58-65.
 14. Kim S, Korhonen M, Wilborn W, Foldes R, Snipes W, Hodgen GD, Anderson FD. Antiproliferative effects of low-dose micronized progesterone. *Fertil Steril*. 1996; 65 (2): 323-31.
 15. Lagroua-Weill-Halle MA. The effect of oral progesterone on the endometrium during perimenopause and post-menopause. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1982; 12: 783-6.
 16. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJB, Whitehead MI. Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. *Br Med J*. 1983; 287: 1241-5.
 17. Lindenfeld EA, Langer RD. Bleeding patterns of the Hormone Replacement Therapies in the Postmenopausal Estrogen and Progestins Interventions Trial. *Obstet Gynecol*. 2002; 100(5): 853-63.
 18. Mauvais-Jarvis P. Progesterone and progestins: A general overview. In: Bardin CW, Milgröm E, Mauvais-Jarvis P, editors. *Progesterone and Progestins*. New York (NY): Raven Press; 1983. P. 1-16.
 19. Michaelis J, Michaeli H, Glück E, Koller S. Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. *Teratology*. 1983; 27: 57-64.
 20. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, de Lignieres B, Cusan L, Dupont P, Mailloux J, Lupien P-J. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73: 373-9.
 21. Mosnier-Pudar H, Faguer B, Guyenne TT, Tchobroutsky G. Effets de la substitution par 17 β estradiol percutané et progestérone orale sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez des patientes ménopausées diabétiques non insulino-dépendantes. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 1991; 84: 1111-5.

22. Moyer DL, de Lignieres B, Drigues P, Pez J-P. Prevention of endometrial hyperplasia by oral micronized progesterone during long-term estradiol replacement. *Fertil Steril*. 1993; 59: 992-7.
23. Padwick M, Endacott J, Whitehead M. Pharmacokinetics of oral micronized progesterone. 4th International Congress on the Menopause; 1984. Oct- Nov 28-2; Orlando USA
24. Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT. Congenital malformations among offspring exposed *in utero* to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. *Fertil Steril*. 1985; 43(4): 514-9.
25. Scialli AR. Developmental effects of progesterone and its derivatives. *Reprod Toxicol*. 1988; 2: 3-11.
26. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. The Women's Health Initiative Memory Study; A randomized controlled trial. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-62.
27. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, 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): 2947-58.
28. The writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995; 273: 199-208.
29. The writing group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
30. 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; 29(14): 1701-12.
31. 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): 321-33.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**** PROMETRIUM®
Capsules de progestérone**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de PROMETRIUM® 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 PROMETRIUM®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces *RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR* avant de commencer à utiliser PROMETRIUM® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ils vous informeront sur ce qu'est PROMETRIUM®, sur le moment et la façon de prendre ce médicament, sur les précautions à prendre et sur certains nouveaux faits, tirés des résultats de l'étude *Women's Health Initiative*, concernant les risques possibles de l'hormonothérapie substitutive. Les renseignements fournis dans ce feuillet ne remplacent pas les conseils obtenus de la part de votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Les raisons d'utiliser ce médicament**

L'emploi de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) est approuvé dans la situation suivante :

- Chez les femmes qui ont encore leur utérus (c'est-à-dire qu'il n'a pas été enlevé par chirurgie) et qui suivent un traitement substitutif à base d'œstrogènes pour leurs symptômes de ménopause.

La progestérone, comme celle que contiennent les capsules PROMETRIUM®, exerce une action importante sur la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus et elle est associée à l'œstrogénothérapie pendant et après la ménopause. Cette mesure sert à protéger votre utérus contre toute croissance exagérée de la membrane qui en recouvre l'intérieur, un phénomène attribuable aux œstrogènes.

PROMETRIUM® ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin; un suivi régulier (au moins une fois par année) doit être prévu pour permettre de repérer tout effet secondaire du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement. Il se peut qu'à cette occasion, le médecin vérifie votre pression sanguine et qu'il procède à un test de Papanicolaou ainsi qu'à un examen de vos seins et de votre bassin. Vous devriez subir une mammographie avant de commencer votre traitement, puis aux intervalles réguliers recommandés par votre médecin. Ce dernier pourrait également demander que certaines analyses sanguines soient faites.

Vous devriez discuter sérieusement des risques et des avantages de l'hormonothérapie substitutive (HTS) avec votre médecin. Il faudrait discuter régulièrement avec lui de la nécessité de poursuivre l'HTS.

Les effets de ce médicament

L'ingrédient actif contenu dans les capsules PROMETRIUM® est la progestérone, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en santé et en âge d'avoir des enfants, la progestérone est produite tous les mois par les ovaires pendant la deuxième partie du cycle menstruel. La progestérone joue un rôle dans l'élimination – tous les mois – de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus (endomètre) et dans le saignement menstruel qui s'ensuit.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
N'utilisez pas PROMETRIUM® (progestérone micronisée) si :**

- Vous faites une réaction allergique ou inhabituelle à la progestérone, au soya, aux arachides ou à l'un des ingrédients de PROMETRIUM®;
- Vous avez une maladie du foie;
- Vous avez, ou avez eu, un cancer ou des anomalies des seins ou de l'utérus;
- La croissance de la membrane qui recouvre l'intérieur de votre utérus est exagérée;
- Vous avez des saignements vaginaux inexplicables ou inattendus;
- Vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- Vous avez déjà eu une maladie cardiaque (y compris une crise cardiaque) ou un accident vasculaire cérébral;
- Vous avez des migraines;
- La coagulation de votre sang est exagérée ou l'a déjà été;
- Vous avez perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux.

L'ingrédient médicinal

Progestérone micronisée.

Les ingrédients non médicinaux importants

Les ingrédients non médicinaux de PROMETRIUM® sont les suivants : dioxyde de titane, gélatine, glycérine, huile de tournesol, lécithine de soya (peut contenir des traces de triglycérides à chaîne moyenne).

Les formes posologiques

Capsules. Chaque capsule contient 100 mg (milligrammes) de progestérone micronisée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'étude Women's Health Initiative (WHI) s'est penchée sur les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement à prise orale à base d'œstrogènes et d'un progestatif et à base d'œstrogènes seuls chez des femmes ménopausées.

Selon les résultats de l'étude WHI, l'association œstrogènes + progestatif est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (crise cardiaque), d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cancer du sein envahissant, d'embolie pulmonaire (formation de caillots de sang dans les poumons) et de thrombose veineuse profonde (formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre) chez les femmes ménopausées.

L'étude WHI indique une augmentation du risque d'accident cérébrovasculaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées hystérectomisées (dont l'utérus avait été enlevé par chirurgie) ayant reçu seulement des œstrogènes.

Dans l'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), connexe à l'étude WHI et portant sur l'administration d'une association d'œstrogènes et d'un progestatif, un risque accru de démence (détérioration mentale) probable a été observé chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus.

Il est donc important de tenir compte des points suivants :

- L'emploi d'un traitement à base d'œstrogènes et d'un progestatif fait augmenter le risque de cancer du sein envahissant, de crise cardiaque, d'accident cérébrovasculaire et de formation de caillots de sang dans les poumons et dans les veines de gros calibre.
- L'emploi d'un traitement comportant seulement des œstrogènes fait augmenter le risque d'accident cérébrovasculaire et de formation de caillots dans les veines de gros calibre.
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être utilisés pour la prévention des maladies du cœur, des accidents vasculaires cérébraux ou de la démence.
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, devraient être utilisés à la dose efficace la plus faible possible et le moins longtemps possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

Cancer du sein

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant œstrogènes + progestatif est associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées, comparativement au placebo.

Selon les résultats de l'étude WHI, il n'y a aucune différence quant au risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées qui ont déjà subi une hystérectomie et qui prennent des œstrogènes seuls comparativement à celles qui prennent un placebo.

Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être pris par des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. De plus, les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses sur les seins, des biopsies des seins ou des résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins) devraient consulter leur médecin avant d'entreprendre une hormonothérapie substitutive.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début de l'hormonothérapie, et à intervalles réguliers pendant le traitement selon les recommandations du médecin.

L'examen régulier des seins par un médecin ainsi que la pratique régulière de l'auto-examen des seins sont recommandés à toutes les femmes. Demandez à votre médecin de vérifier votre technique d'auto-examen.

Cancer de l'ovaire

Certaines études ont révélé que le traitement à base d'œstrogènes seuls ou le traitement associant œstrogènes et progestatif pendant une durée de 5 ans ou plus est associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Accidents vasculaires cérébraux et maladies du cœur

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant œstrogènes + progestatif est associé à un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées, comparativement au placebo.

Les résultats de l'étude WHI révèlent également qu'un traitement à base d'œstrogènes seuls est associé à un risque accru d'AVC chez les femmes hystérectomisées ménopausées, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence quant au risque de maladie coronarienne chez cette population de femmes.

Coagulation anormale du sang

Les résultats de l'étude WHI révèlent que le traitement associant œstrogènes + progestatif est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes ménopausées, comparativement au placebo.

Les résultats de l'étude WHI révèlent également qu'un traitement à base d'œstrogènes seuls est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les veines de gros calibre chez les femmes hystérectomisées ménopausées, mais que comparativement au placebo, il n'y a aucune différence pour ce qui est du risque de formation de caillots de sang dans les poumons chez cette population de femmes.

Le risque de formation de caillots sanguins augmente également à mesure que vous avancez en âge, si un membre de votre famille ou vous-même avez déjà eu des caillots de sang, si vous fumez ou si vous avez un gros surplus de poids. Le risque de formation de caillots de sang augmente également de façon temporaire si vous êtes immobilisée pendant une longue période ainsi qu'à la suite d'une opération importante. Vous devriez discuter de vos facteurs de risque avec votre médecin, car les caillots de sang peuvent mettre votre vie en danger ou causer des incapacités graves.

Démence

La Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) a été réalisée dans le cadre de l'étude WHI. Selon cette sous-étude, le traitement associant œstrogènes + progestatif par voie orale est associé à un risque accru de démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans ou plus, comparativement au placebo.

L'étude WHIMS n'a toutefois pas révélé de différence quant au risque de démence chez les femmes hystérectomisées ménopausées âgées de 65 ans ou plus qui prennent des œstrogènes seuls par voie orale comparativement à celles qui prennent un placebo.

AVANT de commencer à prendre PROMETRIUM®, il serait important d'informer votre médecin ou pharmacien si :

- Vous avez déjà eu des réactions allergiques ou d'intolérance à PROMETRIUM® ou à l'un de ses ingrédients (voir les sections *L'ingrédient médicinal* et *Les ingrédients non médicinaux importants*), ou vous êtes allergique au soya, aux arachides, à toute autre substance ou à un médicament;
- Vous avez déjà eu ou avez une maladie du foie, y compris une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), ou des démangeaisons en rapport avec la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse;
- Vous avez déjà eu ou avez une maladie des seins (y compris des masses sur les seins) et/ou subi une biopsie des seins, ou une personne de votre famille a déjà eu un cancer du sein;
- Vous avez des saignements vaginaux inexplicables ou anormaux;
- Vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- Vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident cérébrovasculaire ou vous avez déjà eu ou avez une maladie cardiaque;
- Vous avez des migraines;
- Vous, ou un parent, avez déjà eu des problèmes de formation de caillots de sang, ou vous avez déjà eu une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- Vous avez partiellement ou complètement perdu la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux;
- Vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- Vous fumez;
- Vous avez déjà fait ou faites de l'hypertension (pression sanguine élevée);
- Vous avez déjà eu ou avez une maladie des reins, fait de l'épilepsie (convulsions) ou de l'asthme;
- Vous avez déjà eu ou avez une maladie des os (y compris certains problèmes métaboliques ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang);
- Vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- Vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie touchant un pigment du sang);
- Vous avez déjà eu ou avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides;
- Vous avez déjà fait ou faites une dépression;
- Vous avez subi une hystérectomie (opération visant à enlever l'utérus).

PROMETRIUM® peut causer des étourdissements ou de la somnolence chez certaines femmes, de 1 à 4 heures après la prise des capsules. Par conséquent, avant de conduire ou de faire quoi que

ce soit qui demande de la vigilance, assurez-vous de ne pas éprouver ces effets secondaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qu'on se procure avec une ordonnance ou en vente libre, des vitamines ou des herbes médicinales, informez-en votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments (par exemple, des antibiotiques ou des produits contre les convulsions) pourraient modifier la façon dont les capsules PROMETRIUM® agissent. Les capsules PROMETRIUM® peuvent également modifier la façon dont vos autres médicaments agissent.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous devez prendre PROMETRIUM® (progestérone micronisée) seulement comme vous l'a indiqué votre médecin ou votre pharmacien.

Hormonothérapie substitutive pendant la ménopause
 La dose recommandée est de 2 capsules PROMETRIUM® (200 mg) par jour pendant les 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle ou de 3 capsules PROMETRIUM® (300 mg) par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, à chaque cycle. Si votre traitement consiste en 2 capsules (200 mg) par jour, vous devez prendre les 2 capsules au coucher. Si votre médecin vous a prescrit 3 capsules (300 mg) par jour, vous devez les prendre en 2 fois : 1 capsule le matin et 2 capsules au coucher. Le traitement avec PROMETRIUM® devrait être commencé au premier cycle de traitement avec des œstrogènes. La durée du traitement avec PROMETRIUM® dépendra de la durée du traitement avec les œstrogènes. Vous devriez prendre PROMETRIUM® aussi longtemps que vous prendrez des œstrogènes et que vous aurez votre utérus (tant qu'il n'aura pas été enlevé par chirurgie).

Habituellement, quelques jours après un cycle complet de traitement comprenant 3 capsules PROMETRIUM® par jour, une partie de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus s'en détache. Ce phénomène s'accompagne de saignements utérins (comme une menstruation normale). Après un cycle de traitement comprenant 2 capsules PROMETRIUM® par jour, bien des femmes n'ont pas de tels saignements; mais la membrane qui couvre l'intérieur de l'utérus est quand même protégée d'une croissance excessive.

Surdose :

Les symptômes suivants peuvent apparaître lorsqu'une personne prend accidentellement trop de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) : nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, humeur dépressive, fatigue, acné et présence excessive de poils.

Si quelqu'un prend PROMETRIUM® par accident ou a consommé trop de capsules à la fois, veuillez consulter un médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien, le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Si votre médecin vous a prescrit une dose totale de 2 capsules par jour à prendre au coucher et qu'un soir, vous oubliez de le faire, vous devez alors prendre une capsule le lendemain matin et continuer à prendre les autres capsules comme d'habitude. Par contre, si votre médecin vous a prescrit 3 capsules par jour et que vous oubliez de prendre une dose (le matin ou au coucher), ne prenez pas la dose oubliée.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX À NE PAS OUBLIER :

1. Gardez ce médicament et tous les autres hors de la portée des enfants.
2. Ce médicament vous a été prescrit pour votre condition médicale actuelle. Ne l'utilisez pas pour autre chose.
3. Ne permettez pas à d'autres personnes de prendre vos médicaments et n'utilisez pas les médicaments qui ont été prescrits à quelqu'un d'autre.
4. Assurez-vous de nommer à tous les médecins qui vous soignent les médicaments que vous prenez. Portez toujours sur vous une carte de renseignements médicaux indiquant le nom des médicaments que vous prenez. Cette carte peut se révéler très importante en cas d'accident.
5. Rappelez tous les médicaments inutilisés à votre pharmacien, qui prendra les mesures nécessaires pour qu'ils soient détruits de façon sécuritaire.
6. Assurez-vous que les personnes qui vivent avec vous ou qui prennent soin de vous lisent ce feuillet de renseignements.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Selon la dose de PROMETRIUM® (progestérone micronisée) et la sensibilité de la patiente, les effets secondaires suivants sont possibles : saignement génital ou microrragie (léger saignement vaginal) entre les menstruations normales (surtout durant les 2 premiers mois du traitement); menstruations irrégulières; étourdissements ou vertige; somnolence; maux de ventre (crampes, sensation de pression, douleur); nausées (envie de vomir); fatigue; aggravation des migraines, des maux de tête ou de l'humeur dépressive; impression d'avoir la tête légère (faiblesse); sensibilité ou gonflement des seins; maladie du foie.

Autres effets secondaires observés chez les femmes prenant des progestatifs en général : réaction allergique grave pouvant se manifester par de l'urticaire, des démangeaisons, la rougeur de la peau, de l'enflure, une respiration sifflante, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la difficulté à respirer; une éruption cutanée accompagnée ou non de démangeaisons; dans de rares cas, des pertes de conscience; des bouffées de chaleur; des difficultés de concentration; de la confusion; de l'enflure; et des troubles de la parole.

Autres effets secondaires qui ont été observés chez les femmes qui prenaient en association des œstrogènes et un progestatif en général, mais pas nécessairement PROMETRIUM® :

- Rétention d'eau (ballonnement, gonflement);
- Croissance exagérée de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus;
- Troubles de la vésicule biliaire, détérioration du fonctionnement du foie, jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau);
- Crampes menstruelles;
- Démangeaisons et écoulement vaginaux;
- Douleur durant les relations sexuelles;
- Douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner;
- Syndrome prémenstruel (SPM);

- Sensibilité des seins;
- Inflammation de la vessie;
- Marques ou taches brunes sur la peau exposée (masque de grossesse);
- Éruptions sur la peau, nodules ou bosses rouges sensibles ou autres réactions de la peau;
- Perte de cheveux, présence excessive de poils;
- Acné;
- Palpitations (impression déplaisante de sentir le cœur battre fort et inégalement);
- Douleur, enflure ou rougeur du mollet ou de la jambe, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang;
- Douleur dans la poitrine ou essoufflement, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang;
- Augmentation de la pression sanguine;
- Dépression;
- Nervosité;
- Irritabilité;
- Troubles de la vue, difficulté à tolérer les verres de contact;
- Changement de l'appétit et du poids;
- Changement du désir sexuel;
- Douleur dans les articulations et les muscles, d'une durée habituelle de 3 à 6 semaines seulement;
- Maux de tête.

Durant les 2 à 4 premiers mois d'HTS, il se pourrait que vous ayez de légers saignements utérins imprévus (en dehors de la période normale des menstruations). C'est une réaction normale de votre corps, qui s'adapte au retour de quantités d'œstrogènes et de progestérone semblables à celles d'avant la ménopause. Cependant, si le saignement utérin persiste, vous devriez consulter votre médecin.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
Quelle que soit la fréquence	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		√	
	Masses aux seins		√	
	Douleur thoracique en étai ou serrement à la poitrine			√
	Douleur ou enflure de la jambe			√
	Humeur maussade persistante			√
	Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou essoufflements soudains			√
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			√
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissement, perte de conscience, altération de la vue ou de la parole ou encore faiblesse ou insensibilité touchant un bras ou une jambe (n'importe lequel de ces symptômes, seul ou en association avec d'autres)			√
	Saignements vaginaux inattendus		√	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			√	

Il ne s'agit pas d'une liste d'effets secondaires complète; consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez des effets secondaires inattendus lors de votre traitement au moyen de PROMETRIUM®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les capsules doivent être conservées à une température ambiante contrôlée variant entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). La date à partir de laquelle il ne faut plus utiliser les capsules est indiquée sur la plaquette, après l'abréviation «EXP» (pour « date d'expiration »). Protégez de la lumière.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de PROMETRIUM® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site de Organon Canada au www.organon.ca, ou en téléphonant chez Organon Canada au 1-844-820-5468.

Ce dépliant a été préparé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : le 29 mars 2021

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2021 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.