

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-MEDROXYPROGESTERONE

Comprimés d'acétate de médroxyprogestérone de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg,
destinés à la voie orale

USP

Progestatif

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 31 mai 1996

Date de révision :
Le 7 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 290188

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, <i>Méningiome</i>	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse, <i>Cancer du sein</i>	02/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	19
7.1.1 Grossesse	19
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliments	23
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	23
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1 Mode d'action	25
10.2 Pharmacodynamie	25
10.3 Pharmacocinétique	26
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14 ESSAIS CLINIQUES	30
14.2 Études de biodisponibilité comparative	32
15 MICROBIOLOGIE	33
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-MEDROXYPROGESTERONE (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone) est indiqué dans :

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- dysfonctionnement ou affection hépatiques, tant et aussi longtemps que les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont pas revenus à la normale ;
- néoplasie maligne hormonodépendante (œstrogènes ou progestérone) connue ou présumée, telle qu'un cancer de l'endomètre, à moins que TEVA-MEDROXYPROGESTERONE ne soit utilisé en tant que traitement d'un cancer de l'endomètre ou du sein (voir [1 INDICATIONS](#)) ;
- présence connue ou présumée, ou antécédents, de cancer du sein, à moins que TEVA-MEDROXYPROGESTERONE ne soit utilisé en tant que traitement d'un cancer du sein chez la femme ménopausée (voir [1 INDICATIONS](#)) ;
- saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués ;
- grossesse confirmée ou présumée ;

- présence ou antécédents de maladies thromboemboliques artérielles, telles qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne ;
- présence ou antécédents de thromboembolie veineuse confirmée, telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou de thrombophlébite évolutive ;
- cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique.

Les comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP sont contre-indiqués chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

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

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Lorsque des œstrogènes sont prescrits à une femme ménopausée dont l'utérus est intact, un progestatif doit également être administré afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Chez la femme ayant subi une hystérectomie, le progestatif n'est pas nécessaire. Les œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être administrés à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible en tenant compte des objectifs du traitement et des risques pour chaque femme. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée de façon périodique et cliniquement appropriée (p. ex. à intervalles de trois à six mois) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les femmes dont l'utérus est intact, des mesures diagnostiques adéquates telles qu'une biopsie de l'endomètre doivent être prises lorsqu'elles sont indiquées afin d'écartier la possibilité de cancer en présence de saignements vaginaux anormaux persistants ou récurrents, qui n'ont pas été diagnostiqués. Le traitement doit être entrepris à la plus faible dose. On n'a pas déterminé quelle dose de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE constitue la plus faible dose efficace.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

1. Hormonothérapie substitutive

(a) Test de provocation par un progestatif :

Un test de provocation par un progestatif peut être envisagé chez la femme aménorrhéique dont l'utérus est intact.

Dans un tel cas, on administre TEVA-MEDROXYPROGESTERONE à raison de 10 mg/jour pendant 10 jours.

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

Le résultat du test est positif si des saignements de privation surviennent dans les sept jours suivant l'arrêt de l'administration de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE. Ces saignements indiquent que la sécrétion endogène d'œstrogènes suffit à stimuler l'endomètre.

(b) Traitement séquentiel :

Jours du mois																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Administration séquentielle d'œstrogènes durant 25 jours		
	Début	TEVA-MEDROXYPROGESTERONE de 5 à 10 mg/jour
Administration continue d'œstrogènes tous les jours		
TEVA-MEDROXYPROGESTERONE de 5 à 10 mg/jour	Arrêt	

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

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

2. Troubles menstruels fonctionnels

(a) Aménorrhée secondaire

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

Remarque : Si la prolifération de l'endomètre est insuffisante, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE doit être associé à une œstrogénothérapie classique.

(b) Ménométrorragies dysfonctionnelles

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

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

MEDROXYPROGESTERONE à l'œstrogénothérapie classique. Après l'arrêt du saignement, il faut poursuivre le traitement durant au moins deux autres cycles.

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

3. Cancer de l'endomètre

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

4. Cancer du sein

La dose recommandée est de 400 mg par jour, administrés en plusieurs prises. Il faut poursuivre le traitement tant que la patiente y répond. Bien qu'on ait fait état de l'administration quotidienne de doses atteignant 2 400 mg, la prise de 800 mg durant les essais comparatifs n'a pas causé d'augmentation plus appréciable du taux de réponse que celle de 400 mg.

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

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

4.4 Administration

TEVA-MEDROXYPROGESTERONE (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone) est administré par voie orale.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

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

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

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

Traitement du surdosage

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

Pour prendre connaissance des renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés Acétate de médroxyprogestérone : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	Acide sorbique, amidon de maïs, huile minérale légère, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium et talc Colorants : Comprimé de 2,5 mg : FD&C jaune n° 6 sur substrat Comprimé de 5 mg : FD&C bleu n° 2 sur substrat

Les comprimés TEVA-MEDROXYPROGESTERONE de 2,5 mg sont de couleur pêche, de forme ronde, portent l'inscription « N | N » modifiés gravée sur un côté et « 2.5 » sur l'autre, et renferment 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Offerts en flacons de 100.

Les comprimés TEVA-MEDROXYPROGESTERONE de 5 mg sont de couleur bleue, de forme ronde, portent l'inscription « N | N » modifiés gravée sur un côté et « 5 » sur l'autre, et renferment 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Offerts en flacons de 100.

Les comprimés TEVA-MEDROXYPROGESTERONE de 10 mg sont de couleur blanche, de forme ronde, biconvexes, portent l'inscription « N » modifié gravée sur un côté et « 1 | 0 » sur l'autre, et renferment 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Offerts en flacons de 100.

Ingrédients non médicinaux : Les comprimés TEVA-MEDROXYPROGESTERONE contiennent également les ingrédients suivants : acide sorbique, amidon de maïs, huile minérale légère, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium et talc.

Colorants : Comprimé de 2,5 mg : FD&C jaune n° 6 sur substrat ;
Comprimé de 5 mg : FD&C bleu n° 2 sur substrat

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Certains des renseignements apparaissant sous la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) sont fournis parce que les progestatifs sont souvent prescrits en association avec des œstrogènes. L'information relative au traitement œstroprogestatif pourrait donc ne pas s'appliquer au traitement par un progestatif seul. Le médecin doit faire appel à son jugement.

Si on emploie TEVA-MEDROXYPROGESTERONE chez la femme ménopausée pour le traitement adjuvant et/ou palliatif d'un cancer récurrent et/ou métastatique de l'endomètre ou d'un cancer du sein hormonodépendant, récurrent et métastatique, il faut soupeser les risques exposés sous la présente rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) (y compris les risques de troubles cardiovasculaires et de cancer du sein et de l'ovaire) par rapport aux bienfaits éventuels du traitement.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

Toujours selon l'étude WHI, les cancers du sein invasifs ayant été diagnostiqués dans le groupe *œstrogènes et progestatif* étaient semblables sur le plan histologique, mais les tumeurs étaient de plus grande taille (moyenne [é.-t.], 1,7 cm [1,1] vs 1,5 cm [0,9], respectivement ; p = 0,04) et

avaient atteint un stade plus avancé, comparativement aux cas diagnostiqués chez les patientes du groupe placebo. Le pourcentage de femmes ayant présenté des résultats anormaux à la mammographie (recommandations de suivi rapproché, anomalie suspecte ou fortement évocatrice de cancer) a été significativement plus élevé dans le groupe *œstrogènes et progestatif* que dans le groupe placebo. Cette distinction a été relevée durant la première année, puis chaque année par la suite.

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

Selon les résultats d'une vaste méta-analyse d'études observationnelles, l'accroissement du risque de cancer du sein peut persister pendant 10 ans ou plus après l'arrêt du traitement œstroprogestatif si ce dernier a duré plus de 5 ans. Toutefois, le risque à 10 ans ou plus après l'arrêt du traitement n'accuse pas d'augmentation lorsque la durée de ce dernier a été inférieure à 5 ans. Dans le cas d'un traitement en cours, l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative en guise de traitement hormonal de la ménopause (THM) devient apparente après une période d'environ un à quatre ans.

On conseille de ne pas prescrire d'œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou à celles qui en ont déjà souffert (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des œstrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, aux femmes qui présentent des facteurs de risque associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré), ou une affection mammaire liée à un accroissement du risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique à la biopsie). Il convient également d'évaluer les autres facteurs de risque connus de cancer du sein : nulliparité, obésité, apparition précoce des premières règles, âge avancé à la première grossesse menée à terme et ménopause tardive.

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

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

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

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

On a évalué la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à l'exposition aux œstrogènes dans le cadre de deux vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Il est ressorti de la première étude que l'association des œstrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des œstrogènes seuls. La seconde étude a pour sa part démontré que la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre était significativement moins élevée chez les femmes ayant reçu des œstrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ($p < 0,001$) que chez celles ayant reçu des œstrogènes conjugués seuls (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Cancer de l'ovaire

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

Système cardiovasculaire

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

Résultats de l'étude WHI

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

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

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

- 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 avec les œstrogènes seuls par rapport à 32 avec le placebo) ;

- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie coronarienne.

Résultats des études HERS et HERS II

L'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), un essai clinique comparatif avec placebo, a été réalisée après répartition aléatoire auprès de femmes ménopausées souffrant d'une cardiopathie documentée (n = 2 673 ; moyenne d'âge : 66,7 ans). Dans le cadre de cette étude de prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement par voie orale associant 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus précisément, au cours d'un suivi moyen de 4,1 ans, ce traitement n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations coronariennes chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe placebo durant la première année, mais non au cours des années qui ont suivi.

Parmi les femmes ayant participé à l'étude originale HERS, 2 321 ont accepté d'accéder à la phase de prolongation en mode ouvert (HERS II), laquelle a ajouté 2,7 ans en moyenne à la période de suivi, qui s'est établie à 6,8 ans au total. Après 6,8 ans, l'hormonothérapie n'a pas réduit le risque de manifestations cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'une maladie coronarienne.

Tension artérielle

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

Système endocrinien/métabolisme

Fonction corticosurrénale

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

Métabolisme du glucose et des lipides

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en péri-ménopause. Il faut surveiller de près les diabétiques ou les patientes prédisposées au diabète pour dépister toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides et, en particulier, du taux sanguin de triglycérides.

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

Métabolisme de l'hème

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

Autres affections

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

Métabolisme du calcium et du phosphore

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

Diminution de la densité minérale osseuse

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

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

Hypothyroïdie

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des œstrogènes doivent subir une évaluation périodique de la fonction thyroïdienne afin d'assurer que leurs taux d'hormones thyroïdiennes se maintiennent dans une plage acceptable (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Appareil génito-urinaire

Saignement vaginal

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

Fibromyome utérin

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

Endométriose

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

Types de saignements menstruels

Il faut avertir la patiente traitée des types de saignements menstruels auxquels elle peut s'attendre durant le traitement séquentiel (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Appareil circulatoire

Thromboembolie veineuse

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

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

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

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

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

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Affections de la vésicule biliaire

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

Ictère

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

Épreuves de la fonction hépatique

Il convient d'établir un bilan périodique de la fonction hépatique dans les cas présumés de maladie hépatique. Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont parfois été rapportées chez des patientes traitées par les comprimés d'acétate de médroxyprogestérone.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

Système nerveux

Insuffisance vasculaire cérébrale

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

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

Démence

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

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

Dans le groupe *œstrogènes et progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4 532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu chaque jour un traitement associant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, ou un placebo, pendant

4,05 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant un an a fait ressortir :

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

Dans le groupe *œstrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n = 2 947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu chaque jour 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant un an a fait ressortir :

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

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

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

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

Épilepsie

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

Méningiome

Des cas de méningiome ont été signalés après l'administration de progestatifs, acétate de médroxyprogestérone compris, pendant une période prolongée. L'administration d'acétate de médroxyprogestérone doit être interrompue en cas de diagnostic de méningiome. La prudence est de mise lorsque l'on recommande de la médroxyprogestérone à une femme qui a des antécédents de méningiome.

Facultés mentales

Dépression

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

Fonction rénale

Rétention liquidienne

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

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Ménopause

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

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 16 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

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

On n'a pas relevé de différence significative pour ce qui est du risque relatif d'accident vasculaire cérébral et de cancer du sein invasif entre les patientes âgées de 70 ans et plus et les

patientes plus jeunes. Toutefois, ce risque était plus élevé chez les femmes de 75 ans et plus par comparaison aux femmes plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables semblables à ceux des contraceptifs oraux, voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Aperçu des effets indésirables associés à l'emploi de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'emploi des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone :

Seins : Sensibilité mammaire, galactorrhée.

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

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

Effets thromboemboliques : Thrombophlébite et embolie pulmonaire, entre autres.

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

Appareil digestif : Malaise abdominal, nausées, ballonnement.

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

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

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Modification des épreuves de coagulation (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombose coronarienne.

Troubles endocriniens

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose

Troubles oculaires

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

Troubles digestifs

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

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

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

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

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

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, céphalées, étourdissements, névrite.

Troubles mentaux

Dépression mentale, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodée, œdème.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite et de thromboembolie.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : Infarctus cérébral

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux : Avortement spontané

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée

Troubles vasculaires : Hémorragie

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone en contexte d'oncologie :

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque

Troubles oculaires : Cataractes associées au diabète

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, diarrhée, sécheresse buccale

Résultats des épreuves de laboratoire : Augmentation du nombre de globules blancs et de plaquettes

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

Troubles psychiatriques : Euphorie

Troubles rénaux et urinaires : Glycosurie

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

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

Les résultats des épreuves de laboratoire ci-après peuvent être affectés par l'utilisation de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE :

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacologie du progestatif : L'acétate de médroxyprogestérone produit une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes ayant encore leur utérus.

Ostéoporose et ostéopénie

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

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

Symptômes uro-génitaux

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

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

L'acétate de médroxyprogestérone fait baisser le nombre de récepteurs œstrogéniques dans le cytoplasme et le noyau des cellules endométriales. Par ailleurs, il stimule l'activité de l'œstradiol déshydrogénase (E2DH), enzyme grâce à laquelle les cellules de l'endomètre métabolisent et excrètent les œstrogènes.

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

Métabolisme

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

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

Facteurs hémostatiques

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

Système endocrinien

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

a) quatre comprimés d'acétate de médroxyprogestérone dosés à 2,5 mg ; ou

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

Le [Tableau 1](#) ci-dessous présente les paramètres pertinents de la biodisponibilité.

Tableau 1 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP observés après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé

	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl	Vd
Dose orale unique (4 comprimés de 2,5 mg)	22,10	1,68	données manquantes	390,66 – 466,62	données manquantes	données manquantes
Dose orale unique (1 comprimé de 10 mg)	19,26	1,91	données manquantes	399,95 – 471,96	données manquantes	données manquantes

La pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone en comprimés de 100 mg a été évaluée lors d'une étude clinique menée chez 16 volontaires de sexe masculin en bonne santé. À jeun depuis la veille, les sujets ont pris une dose orale unique de 100 mg puis n'ont rompu leur jeûne que 2 heures après. Un prélèvement sanguin a été effectué avant la prise du médicament ainsi que 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 26,0, 32,0, 50,0, 74,0, 98,0 et 170,0 heures après celle-ci. Le dosage sanguin de la médroxyprogestérone a été effectué par méthode radio-immunologique.

Le [Tableau 2](#) ci-dessous présente les paramètres pertinents de la biodisponibilité.

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone USP observés après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé

	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl	Vd
Dose orale unique de 100 mg	35,2	4,1	données manquantes	974,2	données manquantes	données manquantes

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

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

Populations et cas particuliers

- **Grossesse et allaitement** : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse, 7.1.2 Allaitement](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, mais il est toutefois éliminé presque exclusivement par biotransformation hépatique. Il est donc possible que les hormones stéroïdiennes soient très faiblement métabolisées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

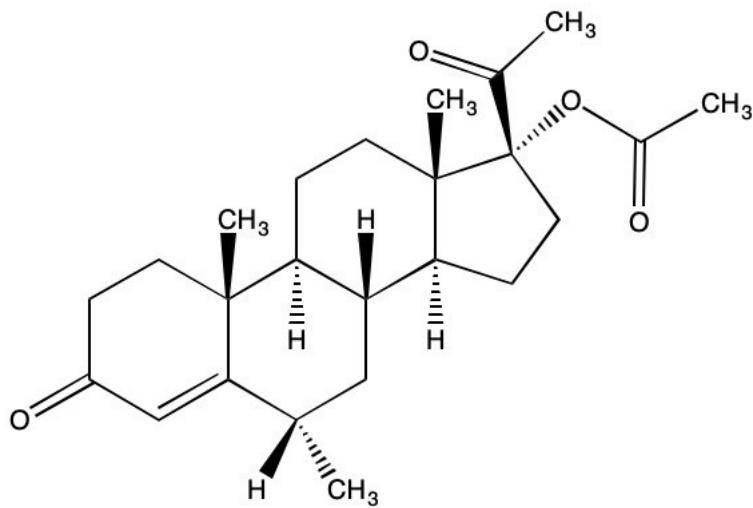
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Acétate de médroxyprogestérone

Dénomination systématique : Acétate de la 17-hydroxy-6 α -méthylprégn-4-ène-3,20-dione

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₃₄O₄ ; 386,53 g/mol



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanchâtre, inodore et stable dans l'air, dont le point de fusion est de 205 °C. Il est librement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et le dioxane, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités d'étude

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

Hormonothérapie substitutive

On a évalué la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à l'exposition aux œstrogènes dans le cadre de deux vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Durant un essai comparatif multicentrique, à double insu, d'une durée de trois ans, 596 femmes ménopausées, dont l'utérus était intact et qui étaient âgées de 45 à 64 ans au début de l'essai, ont reçu un placebo, des œstrogènes conjugués seulement, des œstrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ou des œstrogènes conjugués en association avec de la progestérone micronisée suivant une répartition aléatoire. La fréquence d'hyperplasie s'est révélée comparable chez les participantes qui avaient reçu un des trois traitements actifs et les femmes témoins ($p = 0,16$). L'association des œstrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des œstrogènes seuls.

On a admis 1 724 femmes ménopausées âgées de 45 à 64 ans au deuxième essai, prospectif, multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire, d'une durée de un an. Les 1 385 participantes chez qui la biopsie avait permis d'obtenir des données valides ont reçu quotidiennement 0,625 mg d'œstrogènes conjugués durant 28 jours, puis suivant une répartition aléatoire, 2,5 ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone par jour, 5 ou 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone durant 14 des 28 jours du cycle, ou aucun autre médicament que les œstrogènes conjugués. La fréquence d'hyperplasie de l'endomètre s'est révélée significativement plus faible chez les femmes qui recevaient les associations hormonales que chez celles qui ne prenaient que les œstrogènes conjugués ($p < 0,001$).

Troubles menstruels fonctionnels

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

Traitement du cancer de l'endomètre

On a mené un essai avec répartition aléatoire chez 299 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, afin d'évaluer la portée des facteurs pronostiques et de vérifier si l'emploi d'une plus forte dose d'acétate de médroxyprogestérone entraînerait un taux

de réponse plus élevé. Après répartition aléatoire, les participantes ont reçu 200 ou 1 000 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables ou la reprise de l'évolution du cancer. Chez les patientes qui recevaient la dose faible, le taux de réponse globale s'est élevé à 25 % alors qu'il a été de 15 % dans le groupe recevant la dose élevée. L'administration quotidienne de 200 mg d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale est donc une démarche de départ sensée dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récurrent.

Traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée

L'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée a été démontrée dans le cadre de deux essais comparatifs. Durant le premier essai, 39 femmes ménopausées ont reçu 400 ou 800 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone. Les résultats obtenus ont fait état d'un taux de rémission objective de 44 % (17 participantes). La durée médiane de la rémission était de 8 mois. On n'a observé aucune différence manifeste entre les deux posologies en ce qui a trait au taux de réponse. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'augmentation de l'appétit (66 %) et le gain de poids (97 %).

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

Études observationnelles sur le risque de cancer du sein

Une vaste méta-analyse d'études observationnelles a fourni des données probantes quant à l'incidence du type de traitement hormonal de la ménopause (THM) et de sa durée sur le risque de cancer du sein. Selon cette dernière, après l'interruption du THM, un certain risque excédentaire persiste pendant plus de 10 ans, risque dont l'ampleur dépend de la durée du traitement.

On a ainsi constaté que l'accroissement du risque de cancer du sein pouvait persister pendant 10 ans ou plus après l'arrêt du traitement œstroprogestatif si ce dernier avait duré plus de 5 ans.

Type de THM	Temps écoulé depuis l'arrêt du THM	Durée du THM	Rapport des risques (IC ₉₅ %)
Œstrogènes + progestatif	≥ 10 ans	5 – 9 ans	1,19 (1,10 – 1,28)
	≥ 10 ans	≥ 10 ans	1,28 (1,15 – 1,43)

Toutefois, le risque à 10 ans ou plus après l'arrêt du traitement n'a pas accusé pas

d'augmentation lorsque la durée de ce dernier a été inférieure à 5 ans.

Type de THM	Temps écoulé depuis l'arrêt du THM	Durée du THM	Rapport des risques (IC ₉₅ %)
Œstrogènes + progestatif	≥ 10 ans	< 1 an	1,06 (0,95 – 1,19)
	≥ 10 ans	1 – 4 ans	1,09 (1,00 – 1,18)

Dans le cas d'un traitement en cours, l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative en guise de traitement hormonal de la ménopause (THM) devient apparente après une période d'environ un à quatre ans.

Type de THM	Durée du THM	Rapport des risques (IC ₉₅ %)
Œstrogènes seuls	< 1 an	1,08 (0,86 – 1,35)
	1 – 4 ans	1,17 (1,10 – 1,26)
Œstrogènes + progestatif	< 1 an	1,20 (1,01 – 1,43)
	1 – 4 ans	1,60 (1,52 – 1,69)

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'acétate de médroxyprogestérone de 5 mg — TEVA-MEDROXYPROGESTERONE et Provera® — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire et à double permutation au cours de laquelle des adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé ont reçu une dose unique de 10 mg, soit deux comprimés pour chacun des agents.

Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité comparative provenant des 15 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acétate de médroxyprogestérone (2 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg·h/mL)	5268,2 5781,6 (49,3)	5073,6 5554,9 (45,2)	103,8	90,6 – 119,0
ASC _i (pg·h/mL)	6313,7 7025,9 (53,6)	6206,9 6781,9 (44,5)	101,7	90,1 – 114,9

Acétate de médroxyprogestérone (2 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
C _{max} (pg/mL)	862,0 959,4 (54,5)	819,4 943,0 (62,1)	105,2	88,9 – 124,5
t _{max} ³ (h)	3,0 (1,0 – 6,0)	2,5 (1,0 – 6,0)		
t _½ ⁴ (h)	14,0 (110,5)	12,9 (86,5)		

¹ Comprimés TEVA-MEDROXYPROGESTERONE (acétate de médroxyprogestérone) de 5 mg (titulaire de l'autorisation de mise en marché : Teva Canada Limitée, Canada).

² Comprimés Provera® (acétate de médroxyprogestérone) de 5 mg (titulaire de l'autorisation de mise en marché : Pfizer Canada Inc.) achetés au Canada.

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : Chez la souris, la dose létale moyenne (DL50) d'acétate de médroxyprogestérone pris par voie orale est supérieure à 10 000 mg/kg et s'établit à 6 985 mg/kg quand cet agent est administré par voie intrapéritonéale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pouvoir mutagène : L'acétate de médroxyprogestérone s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène dans le cadre des tests suivants : test d'Ames sur *Salmonella* avec ou sans activation

microsomique, recherche d'altération de l'ADN, détermination de la vitesse d'élyution de l'ADN en milieu alcalin et test du micronoyau.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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

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

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

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de PROVERA, comprimés dosés à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 290936, Pfizer Canada LLC. (17 février 2025).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrTEVA-MEDROXYPROGESTERONE

Comprimés d'acétate de médroxyprogestérone

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-MEDROXYPROGESTERONE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-MEDROXYPROGESTERONE**.

Mises en garde et précautions importantes

Les femmes ménopausées qui ont subi une hystérectomie (intervention chirurgicale destinée à enlever l'utérus) et qui prennent des œstrogènes seuls courent un risque plus élevé :

- d'accident vasculaire cérébral (hémorragie cérébrale ou caillot de sang dans le cerveau) et
- de thrombose veineuse profonde (formation d'un caillot de sang dans une veine profonde de la jambe ou du bras).

Si vous prenez TEVA-MEDROXYPROGESTERONE avec des œstrogènes (autres hormones féminines), vous courez un plus grand risque d'avoir des problèmes graves, comme un cancer du sein, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre.

Seuls ou en association avec un progestatif (TEVA-MEDROXYPROGESTERONE), les œstrogènes :

- ne doivent pas être utilisés pour prévenir une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- doivent être pris à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité et pendant la plus courte période possible. Vous aurez à passer des examens médicaux régulièrement.

À quoi TEVA-MEDROXYPROGESTERONE sert-il ?

Chez les femmes qui ont encore leur utérus, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE est utilisé :

- en tant qu'hormonothérapie substitutive chez celles qui prennent également des œstrogènes. Il sert ainsi à protéger l'endomètre contre les effets des œstrogènes et à réduire le risque de cancer de l'endomètre ;
- pour traiter les troubles menstruels dus à un déséquilibre hormonal chez les femmes qui ne sont pas enceintes ;

- comme traitement additionnel pour soulager les symptômes du cancer de l'endomètre.

Chez les femmes ménopausées, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE est utilisé :

- comme traitement additionnel pour soulager les symptômes du cancer de l'endomètre.

Comment TEVA-MEDROXYPROGESTERONE agit-il ?

Contre les troubles menstruels

TEVA-MEDROXYPROGESTERONE est un agent d'hormonothérapie substitutive (HTS) contenant une hormone progestative (progestatif) semblable à la progestérone produite par les ovaires.

Lorsqu'il est administré avec des œstrogènes, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse utérine) et de cancer de l'utérus.

Chez les femmes non enceintes, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE permet de traiter les problèmes menstruels en aidant à contrebalancer les effets des œstrogènes. L'endomètre (c.-à-d. le revêtement interne de l'utérus) s'épaissit moins et les saignements diminuent.

Contre le cancer

Dans le traitement du cancer, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE agirait, croit-on, de deux façons : il réduirait la libération d'hormones et empêcherait les cellules cancéreuses de se multiplier. TEVA-MEDROXYPROGESTERONE contrebalance les taux élevés d'œstrogènes.

Quels sont les ingrédients de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE ?

Ingrédient médicinal : Acétate de médroxyprogestérone

Ingrédients non médicinaux : Acide sorbique, amidon de maïs, huile minérale légère, lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium et talc. Les comprimés de 2,5 mg contiennent également un colorant jaune (FD&C jaune n° 6 sur substrat) et les comprimés de 5 mg, un colorant bleu (FD&C bleu n° 2 sur substrat).

TEVA-MEDROXYPROGESTERONE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-MEDROXYPROGESTERONE si vous :

- avez des problèmes de foie ;
- avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou de l'utérus, à moins que TEVA-MEDROXYPROGESTERONE ne soit utilisé pour traiter ces cancers et en soulager les symptômes ;
- avez des saignements vaginaux anormaux ;

- êtes enceinte ou pensez l'être ;
- avez des problèmes de circulation ou en avez déjà eu, par exemple des caillots sanguins, un accident vasculaire cérébral, une cécité d'origine vasculaire ou des migraines ;
- avez déjà eu un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou une maladie cardiaque ;
- êtes allergique aux progestatifs ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition des présents comprimés.

Avant de prendre TEVA-MEDROXYPROGESTERONE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à d'autres substances ;
- avez des antécédents personnels de maladie des seins (y compris la présence d'une ou de plusieurs masses dans les seins), de résultats anormaux de mammographie (radiographie des seins) et/ou de biopsie mammaire, ou des antécédents familiaux de cancer du sein ;
- avez déjà eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués ;
- avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose (développement de tissu endométrial en dehors de l'utérus) ;
- avez des antécédents de maladie du foie ou d'ictère (jaunissement du blanc des yeux et/ou de la peau). Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests hépatiques durant le traitement, afin de vérifier si votre foie fonctionne correctement.
- avez des antécédents de démangeaisons liées à l'utilisation d'œstrogènes ou de démangeaisons durant la grossesse ;
- avez des antécédents de migraine ;
- avez des antécédents d'hypertension artérielle, car les produits d'hormonothérapie substitutive, comme TEVA-MEDROXYPROGESTERONE, peuvent causer une hausse de la pression sanguine. Votre professionnel de la santé surveillera donc votre tension artérielle durant le traitement.
- avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral ;
- avez des antécédents de maladie rénale ;
- avez des antécédents d'asthme ou d'épilepsie (convulsions) ;
- avez des antécédents de maladie osseuse, y compris certains troubles métaboliques ou cancers qui peuvent avoir une incidence sur les taux de calcium et de phosphore sanguins ;
- avez reçu un diagnostic de diabète ou risquez de devenir diabétique ;
- avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie du sang) ;
- avez des antécédents d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie (taux élevés de cholestérol ou de triglycérides [un type de graisses] dans le sang). Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests de sang avant et pendant le traitement. Il pourrait d'ailleurs devoir faire baisser vos taux de lipides (matières grasses) sanguins avant le début du traitement.
- êtes enceinte ou risquez de l'être ;

- avez subi une hystérectomie (intervention chirurgicale destinée à retirer l'utérus) ;
- fumez ;
- avez subi une intervention chirurgicale récente ou devez en subir une prochainement ;
- avez des antécédents de méningiome (tumeur cérébrale) ;
- êtes atteinte de dépression.

Autres mises en garde pertinentes

- **Croissance excessive de la muqueuse utérine et cancer de l'utérus**
 - La prise d'une HTS uniquement à base d'œstrogènes augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse utérine) et de cancer de l'endomètre (un type de cancer de l'utérus).
 - Si vous avez toujours votre utérus, votre professionnel de la santé vous indiquera de prendre TEVA-MEDROXYPROGESTERONE un certain nombre de jours par mois, afin de diminuer votre risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse utérine). Votre risque d'avoir ces effets secondaires en sera ainsi diminué.
 - Discutez avec votre professionnel de la santé de la prise d'un progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également lui signaler tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.
 - Une fois le traitement par TEVA-MEDROXYPROGESTERONE terminé, vous devriez avoir des saignements dans les 7 jours qui suivent. Si vous avez des saignements pendant le traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé, car il se pourrait que votre dose doive être modifiée.
 - Si votre utérus a été retiré, vous ne courez aucun risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Les femmes qui ont subi une hystérectomie (intervention chirurgicale destinée à enlever l'utérus) n'ont généralement pas besoin de suivre un traitement progestatif.
- **Cancer du sein**
 - Le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent une association d'œstrogènes et de progestatif.
 - Les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'œstrogènes, que ce soit avec ou sans progestatif associé.
 - Si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou de masses mammaires (boules dans le sein), ou si vous avez déjà subi une biopsie du sein ou eu des résultats de mammographie (radiographie des seins) anormaux, informez-en votre professionnel de la santé avant de commencer une HTS.
- **Cancer ovarien** : La prise d'une HTS pendant cinq ans ou plus augmente le risque de cancer de l'ovaire, peu importe si l'HTS ne renferme que des œstrogènes ou si elle contient également un progestatif.
- **Coagulation sanguine anormale** : La prise de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE avec des œstrogènes peut accroître le risque de caillots sanguins. Vous devriez discuter des facteurs

de risque de caillots sanguins avec votre professionnel de la santé, car ceux-ci peuvent menacer le pronostic vital ou causer de graves torts. Consultez votre professionnel de la santé si vous :

- avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ;
- fumez ;
- présentez un important surplus de poids ;
- souffrez de lupus.

Le risque de caillots sanguins peut aussi augmenter temporairement :

- avec l'âge ;
- en cas d'immobilisation prolongée ;
- après une chirurgie lourde.

- **Démence** : Le risque de démence (perte de mémoire) est plus élevé chez les femmes de 65 ans ou plus qui prennent des œstrogènes avec un progestatif.
- **Cholécystopathie** : La prise d'œstrogènes augmente le risque de cholécystopathie (maladie de la vésicule biliaire) nécessitant une opération.
- **Méningiome (tumeur au cerveau)** : Des méningiomes peuvent se développer après un emploi prolongé de progestatifs, TEVA-MEDROXYPROGESTERONE compris. Si vous présentez un méningiome, votre professionnel de la santé devra mettre fin à votre traitement par TEVA-MEDROXYPROGESTERONE.

Grossesse : Vous ne devez pas prendre TEVA-MEDROXYPROGESTERONE si vous êtes enceinte ou si vous le devenez pendant le traitement. TEVA-MEDROXYPROGESTERONE pourrait avoir des effets nocifs pour le futur bébé.

Bilan de santé et examens : Des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé devront avoir lieu avant et pendant votre traitement. Voici ce qui se passera pendant ces rendez-vous.

- Votre professionnel de la santé vous fera passer un examen physique avant le début du traitement. Il pourrait également mesurer votre tension artérielle et effectuer un examen de vos seins, un test de Papanicolaou (aussi appelé « test Pap ») et un examen gynécologique. Vous devrez passer une mammographie avant de commencer le traitement, puis périodiquement par la suite, selon les recommandations de votre professionnel de la santé. Il pourrait aussi demander que soient faites certaines analyses de sang.
- Vous passerez des examens de suivi réguliers au moins une fois l'an, examens qui permettront de déceler tout effet secondaire associé à l'utilisation de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE. Votre première visite de suivi devrait avoir lieu entre 3 et 6 mois après le début du traitement.

- Votre professionnel de la santé vous conseillera de faire un auto-examen des seins régulièrement. Si vous n'êtes pas certaine de savoir comment faire ce type d'examen, mentionnez-le-lui.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-MEDROXYPROGESTERONE :

- Médicaments utilisés pour traiter :
 - l'épilepsie et les convulsions, comme les barbituriques, les hydantoïnes et la carbamazépine ;
 - l'anxiété, comme le méprobamate ;
 - la douleur et l'inflammation, comme la phénylbutazone (un AINS) ;
 - les infections bactériennes, comme la rifampine ;
- Aminoglutéthimide – médicament utilisé pour le traitement de certains cancers ;
- Certains produits naturels ou à base de plantes médicinales, comme le millepertuis, qui peuvent être achetés sans ordonnance.

Utilisation de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE dont vous avez besoin.
- Prenez TEVA-MEDROXYPROGESTERONE par la bouche, avec ou sans nourriture.
- Prenez TEVA-MEDROXYPROGESTERONE à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

- **Hormonothérapie substitutive après la ménopause** : 5 à 10 mg par jour pendant 12 à 14 jours.
- **Troubles menstruels fonctionnels dus à un déséquilibre hormonal** :
Aménorrhée secondaire (absence de règles) :
 - Après avoir exclu toute grossesse : 5 à 10 mg par jour pendant 12 à 14 jours chaque mois
 Saignement utérin anormal :
 - 5 à 10 mg par jour pendant 10 à 14 jours, à partir du 12^e au 16^e jour du cycle. Répéter pendant 2 cycles consécutifs ou plus au besoin.
- **Cancer de l'endomètre** : 200 mg à 400 mg par jour
- **Cancer du sein** : 400 mg par jour, en doses fractionnées

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il se peut qu'il modifie la dose que vous prenez, ou encore qu'il suspende ou interrompe votre traitement en fonction de votre état de santé, si vous prenez certains médicaments ou si vous éprouvez certains effets secondaires.

Surdosage

La prise d'une dose trop élevée de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE peut causer les effets suivants :

- Aménorrhée (absence de règles), puis possibilité de règles irrégulières pendant plusieurs cycles par la suite.
- Dépression, fatigue, acné, pousse de poils sur des régions qui en sont normalement dépourvues.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669) même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous le pouvez. Toutefois, si l'heure de la dose suivante approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine au moment habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Sensibilité mammaire, écoulement de lait
- Saignements vaginaux ou microrragies (saignements légers)
- Règles irrégulières, aménorrhée (absence de règles)
- Sécrétions vaginales
- Maux de tête
- Fièvre
- Nervosité
- Étourdissements
- Insomnie, somnolence, fatigue
- Troubles de la concentration
- Constipation, diarrhée

- Sécheresse buccale
- Symptômes de type prémenstruels
- Démangeaisons, urticaire, éruptions cutanées, acné
- Chute ou pousse des cheveux ou des poils
- Malaise gastrique, nausées, ballonnements
- Enflure
- Tremblements, crampes, transpiration
- Faciès lunaire
- Variation du poids ou de l'appétit
- Hausse ou baisse de la libido
- Variation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque
- Augmentation du taux de sucre dans le sang

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		√	
Caillot sanguin dans un œil : Perte soudaine partielle ou complète de la vue			√
Anomalies mammaires (y compris le cancer du sein) : Masse mammaire		√	
Thrombose veineuse profonde (formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde du bras ou de la jambe) : Douleur ou enflure de la jambe touchée/inflammation veineuse			√
Dépression : Humeur triste persistante			√
Crise cardiaque, maladie cardiaque : Sensation douloureuse d'oppression ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers, perte d'appétit, nausées, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau			
Ictère : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée et selles pâles, démangeaisons sur tout le corps			√
Embolie pulmonaire (présence d'un caillot sanguin dans les poumons) : Douleur aiguë dans la poitrine, expectoration de sang ou essoufflement soudain			√
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou formation d'un caillot sanguin dans le cerveau) : Apparition ou aggravation soudaine d'un mal de tête intense, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution, ou faiblesse ou engourdissement du bras ou de la jambe			√
Modification des saignements vaginaux : Saignement vaginal inattendu, règles plus abondantes ou moins abondantes, microrragies (saignements légers), règles peu fréquentes ou absence de saignement		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant opaque fermé hermétiquement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-MEDROXYPROGESTERONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 7 mars 2025