

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrPROVERA\***

comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP  
comprimés dosés à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg, pour la voie orale  
Progestatif

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

Date d'autorisation initiale :  
8 septembre 1994  
Date de révision :  
26 juillet 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284720

\* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company LLC

Pfizer Canada SRI, licencié

© Pfizer Canada SRI, 2024

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Méningiome</a>	2024-07
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose omise .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	15
7.1.3 Enfants .....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action .....	19
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>25</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>28</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PROVERA (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP) est indiqué dans :

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

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 16 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

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

- dysfonctionnement ou affection hépatiques, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont pas revenus à la normale;
- néoplasie maligne hormonodépendante (estrogènes ou progestérone) connue ou présumée, telle qu'un cancer de l'endomètre, à moins que PROVERA soit utilisé en tant que traitement d'un cancer de l'endomètre ou du sein (voir [1 INDICATIONS](#));
- présence connue ou présumée, ou antécédents, de cancer du sein, à moins que PROVERA soit utilisé en tant que traitement d'un cancer du sein chez la femme ménopausée (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 thrombose veineuse confirmée, telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou de thrombophilie évolutive;
- cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique.

PROVERA est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à

un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez 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 estrogènes et un progestatif* (n = 16 608) ou comportant des *estrogènes seuls* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

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

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

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

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

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Lorsque des estrogènes sont prescrits à une femme ménopausée dont l'utérus est intact, un progestatif doit également être administré afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Chez la femme ayant subi une hystérectomie, le progestatif n'est pas nécessaire. Les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, doivent être administrés à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible en tenant compte des objectifs du traitement et des risques pour chaque femme. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée de façon périodique et cliniquement appropriée (p. ex., à intervalles de 3 à 6 mois) (*voir* [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 ce qui constitue la plus faible dose efficace de PROVERA.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### 1. Hormonothérapie substitutive

#### a) Test de provocation par un progestatif :

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

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

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

#### b) Traitement séquentiel :

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

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

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

### 2. Troubles menstruels fonctionnels

#### a) Aménorrhée secondaire :

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

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

b) Ménométrorragies fonctionnelles :

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

Si le saignement est dû à une carence des 2 hormones ovariennes confirmée par l'insuffisance de la prolifération de l'endomètre, il faut associer PROVERA à l'estrogénothérapie classique. Après l'arrêt du saignement, il faut poursuivre le traitement durant au moins 2 autres cycles.

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

3. Cancer de l'endomètre

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

4. Cancer du sein

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

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

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

**4.4 Administration**

PROVERA (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP) est administré par voie orale.

**4.5 Dose omise**

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

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

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'homme. Si, toutefois, un tel surdosage survenait, il est

improbable qu'il entraîne des symptômes particuliers.

### Traitement du surdosage

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés Acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg, à 5 mg ou à 10 mg	Stéarate de calcium, amidon de maïs, colorant bleu n° 2 (F.D.C.), oxyde d'aluminium hydraté, colorant jaune n° 6 (F.D.C.), lactose monohydraté, huile minérale, eau purifiée, saccharose, talc

PROVERA (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP) pour la voie orale est offert sous forme de :

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

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

### Généralités

Certains des renseignements apparaissant sous la rubrique [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 œstrogénique pourrait donc ne pas s'appliquer au traitement par un progestatif seul. Le médecin doit faire appel à son jugement.

Si on emploie PROVERA chez la femme ménopausée pour le traitement adjuvant et/ou palliatif d'un cancer récurrent et/ou métastatique de l'endomètre ou d'un cancer du sein hormonodépendant, récurrent et métastatique, il faut soupeser les risques exposés sous la présente rubrique [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.

## **Cancérogenèse et mutagenèse**

### **Cancer du sein**

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

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

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

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

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

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

Les bienfaits généraux et les risques de l'hormonothérapie substitutive doivent être envisagés sous tous les angles et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Il est important d'informer la patiente de l'augmentation modeste du risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein après 4 ans d'une HTS associant les estrogènes 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 estrogènes dans le cadre de 2 vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Il est ressorti de la première étude que l'association des estrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la

progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des estrogènes seuls. 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 estrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ( $p < 0,001$ ) que chez celles ayant reçu des estrogènes conjugués seuls (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### **Cancer de l'ovaire**

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

### **Appareil 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 estrogènes 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 estrogènes seuls* ou associant *des estrogènes 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 estrogènes et un progestatif* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

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

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

- 12 cas de plus d'accident vasculaire cérébral (44 par rapport à 32);
- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie 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 ( $n = 2673$ ; moyenne d'âge : 66,7 ans). Dans le cadre de cette étude de prévention secondaire de la maladie coronarienne, le traitement par voie orale associant 0,625 mg/jour d'estrogènes conjugués équins et 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone n'a démontré aucun bienfait sur le plan cardiovasculaire. Plus précisément, au cours d'un suivi moyen de 4,1 ans, ce traitement n'a pas réduit la fréquence globale des manifestations coronariennes chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne établie. On a relevé un plus grand nombre de manifestations coronariennes dans le groupe ayant reçu le traitement hormonal que dans le groupe placebo durant la 1<sup>re</sup> année, mais non au cours des années qui ont suivi.

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

#### ***Fonction corticosurrénale***

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

#### ***Métabolisme du glucose et des lipides***

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

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

#### ***Synthèse de l'hème***

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

#### ***Autres affections***

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

#### ***Métabolisme du calcium et du phosphore***

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

#### ***Diminution de la densité minérale osseuse***

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

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

### **Hypothyroïdie**

Les patientes qui suivent une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent aussi des 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 PROVERA et en présence de taux plasmatiques d'œstrogènes (endogènes ou exogènes) suffisants, les hémorragies de retrait surviennent généralement dans les 7 jours suivant l'abandon du progestatif. Un saignement qui apparaît pendant la prise de PROVERA signifie qu'il faut allonger la durée du traitement séquentiel ou administrer une dose plus élevée.

### **Système sanguin et lymphatique**

#### **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 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 18 cas de plus de thromboembolie veineuse, y compris 8 cas de plus d'embolie pulmonaire.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HTS comportant *des œstrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 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/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le tabagisme augmente le risque de TEV, qui s'accroît également avec l'âge.

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

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

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### ***Affections de la vésicule biliaire***

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

#### ***Ictère***

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

#### ***Bilan de la fonction hépatique***

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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

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

## **Système nerveux**

### ***Insuffisance vasculaire cérébrale***

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

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

### ***Démence***

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

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

Dans le groupe *estrogènes et progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4532), des femmes dont l'utérus était intact ont reçu chaque jour un traitement associant 0,625 mg d'estrogènes conjugués 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 1 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 *estrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu chaque jour 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

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

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

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

En outre, le traitement d'association par des estrogènes conjugués équins 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 estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent exacerber cette maladie.

## ***Méningiome***

Des méningiomes ont été signalés après l'administration à long terme de progestatifs, y compris l'acétate de médroxyprogestérone. Le traitement par l'acétate de médroxyprogestérone doit être arrêté si un méningiome est diagnostiqué. La prudence s'impose lorsque la médroxyprogestérone est recommandée à des patientes ayant des antécédents de méningiome.

## **Fonctions mentale et psychique**

### ***Dépression***

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

## **Fonction rénale**

### ***Rétention liquidienne***

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

## **Santé reproductive : risque pour 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 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 16 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 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 estroprogestative (n = 3576) étaient âgées de 70 à 79 ans au départ.

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

## 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

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

Seins : tension mammaire, galactorrhée.

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

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

Effets thromboemboliques : thrombophlébite et embolie pulmonaire, entre autres.

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

Appareil digestif : malaise abdominal, nausées, ballonnement.

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

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

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

#### **Troubles sanguins et lymphatiques**

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 atteinte au point d'administration**

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

### **Troubles hépatobiliaires**

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

### **Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif**

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

### **Troubles 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, sensibilité mammaire.

### **Atteintes cutanées ou sous-cutanées**

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

### **Troubles vasculaires**

Cas isolés de thrombophlébite et de thromboembolie.

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

**Atteintes des tissus ostéomusculaire ou conjonctif** : spasmes musculaires

**Troubles du système nerveux** : infarctus cérébral

**Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux** : avortement spontané

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée

**Troubles vasculaires** : hémorragie

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

**Troubles cardiaques** : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque

**Troubles oculaires** : cataractes associées au diabète

**Troubles gastro-intestinaux** : constipation, diarrhée, sécheresse buccale

**Résultats d'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 des reins et de l'appareil urinaire** : 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-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

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

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

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

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

### 10.2 Pharmacodynamie

Pharmacologie de l'hormone progestative : L'acétate de médroxyprogestérone réduit significativement

le risque d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées.

### Ostéoporose et ostéopénie

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

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

### Symptômes uro-génitaux

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

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

L'acétate de médroxyprogestérone fait baisser le nombre de récepteurs estrogéniques dans le cytoplasme et le noyau des cellules endométriales. Par ailleurs, il stimule l'activité de l'estradiol déshydrogénase (E<sub>2</sub>DH), enzyme grâce à laquelle les cellules de l'endomètre métabolisent et excrètent les estrogènes.

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

### Métabolisme

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

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

### Facteurs d'hémostase

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

## Système endocrinien

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

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

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

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

### **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 de PROVERA pris par voie orale sous forme de comprimés dosés à 2,5 et 10 mg, chez 22 hommes volontaires en bonne santé, qui ont reçu cet agent de la façon suivante :

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

Les paramètres pharmacocinétiques pertinents figurent au **tableau 1**.

**Tableau 1 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg à des hommes volontaires en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>	<b>Cl</b>	<b>Vd</b>
<b>Dose orale unique (4 comprimés de 2,5 mg)</b>	22,10	1,68	n.d.	390,66-466,62	n.d.	n.d.
<b>Dose orale unique (1 comprimé de 10 mg)</b>	19,26	1,91	n.d.	399,95-471,96	n.d.	n.d.

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; Cl = clairance; C<sub>max</sub> = concentration maximale; n.d. : non disponible; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la C<sub>max</sub>; Vd = volume de distribution

On a étudié le comportement pharmacocinétique de PROVERA administré en comprimés dosés à 100 mg dans le cadre d'un essai clinique portant sur 16 hommes volontaires sains. À jeun depuis la veille, les participants ont pris une seule dose de 100 mg d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale, puis ont attendu 2 heures avant de rompre leur jeûne. Un échantillon sanguin a été prélevé avant la prise du

médicament ainsi que 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 26, 32, 50, 74, 98 et 170 heures après celle-ci. Le dosage sanguin de la médroxyprogestérone a été réalisé par méthode radio-immunologique.

Les paramètres pharmacocinétiques pertinents figurent au **tableau 2**.

**Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg à des hommes volontaires en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>	<b>Cl</b>	<b>Vd</b>
<b>Dose orale unique de 100 mg</b>	35,2	4,1	n.d.	974,2	n.d.	n.d.

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; Cl = clairance; C<sub>max</sub> = concentration maximale; n.d. : non disponible; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la C<sub>max</sub>; Vd = volume de distribution

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

### **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 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroypregn-4-ène-3,20 dione, qui semble être le principal métabolite excrété dans l'urine. Il s'agit d'un glycuconjugué dont la quantité récupérée constitue environ 8 % de la dose administrée par voie orale.

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#).
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de PROVERA. Toutefois, l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par biotransformation hépatique. Il est donc possible que les hormones stéroïdiennes soient très faiblement métabolisées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

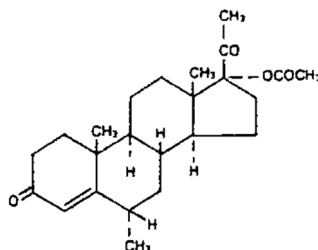
Dénomination commune : acétate de médroxyprogestérone

Nom chimique : (1) (6 $\alpha$ )-17-(acétyloxy)-6-méthylprégn-4-ène-3,20-dione

(2) acétate de la 17-hydroxy-6 $\alpha$ -méthylprégn-4-ène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>; 386,53

Formule développée :



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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

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

#### Hormonothérapie substitutive

On a évalué la fréquence d'hyperplasie de l'endomètre liée à l'exposition aux estrogènes dans le cadre de 2 vastes essais cliniques de longue durée, avec répartition aléatoire. Durant un essai comparatif multicentrique, à double insu, d'une durée de 3 ans, 596 femmes ménopausées, dont l'utérus était intact et qui étaient âgées de 45 à 64 ans au début de l'essai, ont reçu un placebo, des estrogènes conjugués seulement, des estrogènes conjugués en association avec de l'acétate de médroxyprogestérone ou des estrogènes conjugués en association avec de la progestérone micronisée suivant une répartition aléatoire. La fréquence d'hyperplasie s'est révélée comparable chez les participantes qui avaient reçu 1 des 3 traitements actifs et les femmes témoins ( $p = 0,16$ ). L'association des estrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée a conféré à l'endomètre une protection contre l'hyperplasie normalement liée à l'emploi des estrogènes seuls.

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



### **Troubles menstruels fonctionnels**

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

### **Traitement du cancer de l'endomètre**

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

### **Traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée**

L'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée a été démontrée dans le cadre de 2 essais comparatifs. Durant le premier essai, 39 femmes ménopausées ont reçu 400 ou 800 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone. Les résultats obtenus ont fait état d'un taux de rémission objective de 44 % (17 participantes). La durée médiane de la rémission était de 8 mois. On n'a observé aucune différence manifeste entre les 2 posologies en ce qui a trait au taux de réponse. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'augmentation de l'appétit (66 %) et le gain de poids (97 %).

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

## **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 (DL<sub>50</sub>) d'acétate de médroxyprogestérone pris par voie orale est supérieure à 10 000 mg/kg et s'établit à 6985 mg/kg quand cet agent est administré par voie intrapéritonéale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Toxicologie pour la reproduction et le 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PROVERA

#### Comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PROVERA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PROVERA** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

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

Si vous prenez PROVERA avec des estrogènes (d'autres hormones de la femme), vous courez un plus grand risque d'avoir des problèmes graves, par exemple un cancer du sein, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines.

Les estrogènes, seuls ou associés à un progestatif (PROVERA) :

- ne doivent pas être utilisés pour prévenir une maladie du cœur ou un accident vasculaire cérébral;
- doivent être utilisés à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible. Vous devrez subir des examens médicaux régulièrement.

#### Pourquoi utilise-t-on PROVERA?

##### PROVERA est utilisé chez les femmes qui ont conservé leur utérus :

- en tant qu'hormonothérapie substitutive accompagnant les estrogènes. Il sert à protéger l'endomètre (qui recouvre la paroi interne de l'utérus) des effets des estrogènes et à réduire le risque de cancer de l'endomètre.
- pour traiter les troubles menstruels dus à un déséquilibre hormonal chez la femme non enceinte;
- comme traitement supplémentaire, pour le soulagement des symptômes du cancer de l'endomètre.

##### PROVERA est utilisé chez les femmes ménopausées :

- comme traitement supplémentaire, pour le soulagement des symptômes du cancer du sein.

## **Comment PROVERA agit-il?**

### **Contre les troubles menstruels :**

PROVERA est un agent d'hormonothérapie substitutive qui contient une hormone progestative semblable à la progestérone produite par les ovaires.

Quand il est utilisé avec des estrogènes, PROVERA réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus) et de cancer de l'utérus.

Chez la femme non enceinte, PROVERA aide à contrebalancer les effets des estrogènes pour traiter les troubles menstruels. L'endomètre (qui recouvre la paroi interne de l'utérus) s'épaissit moins et les saignements diminuent.

### **Contre le cancer :**

On pense que PROVERA agit de deux façons dans le traitement du cancer : il réduit la libération d'hormones et empêche les cellules cancéreuses de se multiplier. Il contrebalance les taux élevés d'estrogènes.

## **Quels sont les ingrédients de PROVERA?**

Ingrédient médicinal : acétate de médroxyprogestérone

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

## **PROVERA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

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

## **N'utilisez pas PROVERA dans les cas suivants :**

- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou de l'utérus, sauf si PROVERA est utilisé pour traiter et soulager les symptômes de ces cancers;
- vous avez des saignements vaginaux anormaux;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de circulation sanguine, par exemple, des caillots, un accident vasculaire cérébral, une cécité de cause vasculaire ou des migraines;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou une maladie du cœur;
- vous êtes allergique au progestatif ou à n'importe lequel des ingrédients entrant dans la composition de PROVERA.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PROVERA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à d'autres substances;

- vous avez des antécédents personnels de maladie des seins (y compris des masses dans les seins), de résultats anormaux de mammographie (radiographie des seins) et/ou de biopsie mammaire, ou des antécédents familiaux de cancer du sein;
- vous avez déjà présenté des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes dans l'utérus ou de présence de tissu d'endomètre à l'extérieur de l'utérus (endométriose);
- vous avez des antécédents de maladie du foie, de jaunisse (coloration jaune des yeux et/ou de la peau). Votre professionnel de la santé surveillera le fonctionnement de votre foie au moyen de tests pendant votre traitement;
- vous avez des antécédents de démangeaisons associées à l'utilisation d'estrogènes ou pendant la grossesse;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle (haute pression). Le fait de prendre des hormones de remplacement, comme PROVERA, peut faire augmenter la tension artérielle. Votre professionnel de la santé surveillera votre tension artérielle pendant le traitement;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang, ou des antécédents personnels de maladie du cœur ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de maladie du rein;
- vous avez des antécédents d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie osseuse, y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore;
- vous avez reçu un diagnostic de diabète ou risquez de faire du diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie du sang);
- votre taux de cholestérol ou d'autres matières grasses (les triglycérides) dans le sang est élevé. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang avant et pendant le traitement. Il pourrait devoir faire baisser les taux de matières grasses dans votre sang avant le début du traitement;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (intervention chirurgicale pour enlever l'utérus);
- vous fumez;
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une prochainement;
- vous avez déjà été atteinte d'un méningiome (tumeur au cerveau);
- vous êtes atteinte de dépression.

#### **Autres mises en garde**

- **Croissance excessive de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus :**
  - Le fait d'utiliser une hormonothérapie substitutive seulement à base d'estrogènes fera

augmenter votre risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus) et de cancer de l'endomètre (un type de cancer de l'utérus).

- Si vous avez conservé votre utérus, votre professionnel de la santé vous demandera de prendre PROVERA pendant un certain nombre de jours chaque mois pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre (croissance excessive de la muqueuse de l'utérus). Le risque de subir les effets secondaires mentionnés sera moins élevé.
  - 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 signaler à votre professionnel de la santé tout saignement vaginal inattendu ou inhabituel.
  - Dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par PROVERA, vous devriez avoir des saignements. Si vous avez des saignements pendant le traitement par PROVERA, dites-le à votre professionnel de la santé. Il se pourrait que votre dose doive être changée.
  - Si vous avez subi une hystérectomie (intervention chirurgicale pour enlever l'utérus), vous n'êtes pas exposée au risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre. Le traitement progestatif n'est généralement pas nécessaire chez les femmes ayant subi une hystérectomie.
- **Cancer du sein :**
    - Le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes ménopausées traitées par l'association estrogènes et progestatif.
    - Les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein ne doivent pas prendre d'estrogènes, avec ou sans progestatif administré simultanément.
    - Avant de commencer une hormonothérapie substitutive, discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou de masses au sein, ou si vous avez déjà eu des biopsies mammaires ou des mammographies (rayons X des seins) anormales.
  - **Cancer de l'ovaire :** Le fait de suivre une hormonothérapie substitutive pendant 5 ans ou plus fait augmenter le risque de cancer de l'ovaire, que l'hormonothérapie substitutive soit à base d'estrogènes seulement ou d'estrogènes combinés à un progestatif.
  - **Coagulation anormale du sang :** Le fait de prendre PROVERA avec des estrogènes peut faire augmenter le risque de formation de caillots de sang. Vous devriez avoir une discussion avec votre professionnel de la santé concernant les facteurs de risque de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou entraîner une grave invalidité. Consultez votre professionnel de la santé si :
    - vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des caillots de sang;
    - vous fumez;
    - vous avez un important surplus de poids;
    - vous avez le lupus.

De plus, le risque de caillots peut augmenter temporairement :

- avec l'âge;
- chez les personnes qui demeurent immobiles pendant de longues périodes;
- après une intervention chirurgicale majeure.
- **Démence** : Le risque de démence (pertes de mémoire) augmente si vous êtes une femme de 65 ans ou plus qui prend des estrogènes avec un progestatif.
- **Troubles de la vésicule biliaire** : La prise d'estrogènes fait augmenter le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.
- **Méningiome (tumeur au cerveau)** : Des méningiomes peuvent se développer après un emploi prolongé de progestatifs, y compris de PROVERA. Votre professionnel de la santé doit arrêter votre traitement par PROVERA si vous présentez un méningiome.

**Femmes enceintes** : Vous ne devez pas prendre PROVERA si vous êtes enceinte ou si vous le devenez pendant le traitement. PROVERA pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.

**Bilan de santé et tests** : Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé avant et pendant de votre traitement. Voici ce qu'il fera :

- Un examen physique avant le début du traitement. Lors de cette visite, votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre tension artérielle et vous faire passer un examen des seins, un test de Papanicolaou (aussi appelé « test PAP ») et un examen gynécologique. Vous devez passer une mammographie avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre professionnel de la santé. Il pourrait vous soumettre à des analyses sanguines.
- Des examens de suivi au moins 1 fois par année qui permettront de déceler tout effet secondaire associé à l'emploi de PROVERA. Votre première visite de suivi doit avoir lieu de 3 à 6 mois après le début du traitement.
- Vous conseiller de faire régulièrement un auto-examen des seins. Si vous ne savez pas comment faire ce genre d'auto-examen, dites-le à votre professionnel de la santé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PROVERA :**

- Les médicaments utilisés pour :
  - traiter l'épilepsie et les convulsions, comme les barbituriques, les hydantoïnes et la carbamazépine;
  - traiter l'anxiété, comme les méprobamates;
  - traiter la douleur et l'inflammation, comme le phénylbutazone (un anti-inflammatoire non stéroïdien);
  - traiter les infections bactériennes, comme la rifampine;
- L'aminoglutéthimide, un médicament utilisé contre certains cancers;



- Certains produits naturels ou à base d'herbes médicinales, comme le millepertuis, qui peuvent être achetés sans ordonnance.

### Comment PROVERA s'administre-t-il?

- 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 utilisera la dose la plus faible possible pour vous traiter.
- Prenez PROVERA par la bouche, avec ou sans nourriture.
- Prenez PROVERA à la même heure chaque jour.

### Dose habituelle

- **Hormonothérapie substitutive après la ménopause** : de 5 à 10 mg par jour pendant 12 à 14 jours
- **Troubles menstruels fonctionnels dus à un déséquilibre hormonal** :  
Aménorrhée secondaire (absence de menstruations) :
  - après avoir établi que vous n'êtes pas enceinte, de 5 à 10 mg par jour, durant 12 à 14 jours chaque mois
 Saignement utérin anormal :
  - de 5 à 10 mg par jour durant 10 à 14 jours, à partir du 12<sup>e</sup>, 13<sup>e</sup>, 14<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> ou 16<sup>e</sup> jour du cycle. Répéter durant 2 cycles consécutifs ou plus, au besoin.
- **Cancer de l'endomètre** : de 200 à 400 mg par jour
- **Cancer du sein** : 400 mg par jour, en plusieurs prises

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

### Surdose

La prise d'une dose excessive de PROVERA peut avoir les effets suivants :

- Aménorrhée (absence de menstruations). Par la suite, vos menstruations pourraient être irrégulières pendant plusieurs cycles;
- Dépression, fatigue, acné et pousse de poils sur des régions normalement dépourvues de poils.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de PROVERA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose omise

Si vous avez sauté une dose, prenez-la dès que vous pouvez. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PROVERA?

Lorsque vous prenez PROVERA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- sensibilité mammaire, écoulement de lait;
- saignements ou saignotements vaginaux;
- menstruations irrégulières, aménorrhée (absence de menstruations);
- sécrétions vaginales;
- maux de tête;
- fièvre;
- nervosité;
- étourdissements;
- insomnie, somnolence, fatigue;
- difficultés de concentration;
- constipation, diarrhée;
- sécheresse de la bouche;
- symptômes de type prémenstruel;
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, acné;
- chute ou pousse des cheveux ou des poils;
- malaises abdominaux, nausées, ballonnements;
- enflure;
- tremblements, crampes, transpiration;
- visage en forme de lune;
- variation du poids ou modification de l'appétit;
- hausse ou baisse du désir sexuel;
- variation de la tension artérielle ou du rythme cardiaque;
- augmentation du taux de sucre dans le sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		√	
<b>Caillot de sang dans un œil</b> : perte soudaine partielle ou complète de la vue			√
<b>Anomalies des seins</b> (y compris cancer du sein) : masse au sein		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras) : douleur ou enflure à une jambe / veine enflammée			√
<b>Dépression</b> : humeur triste persistante			√
<b>Crise cardiaque, maladie cardiaque</b> : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue/faiblesse, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse, battements cardiaques irréguliers, perte d'appétit, nausées, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau			√
<b>Jaunisse</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps			√
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot sanguin dans un poumon) : douleur aiguë dans la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			√
<b>Accident vasculaire cérébral</b> (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
ou de l'élocution ou faiblesse ou engourdissement dans un bras ou dans une jambe			
<b>Modification des saignements vaginaux</b> : saignement vaginal inattendu, menstruations plus abondantes ou moins abondantes, saignotements, menstruations peu fréquentes ou absence de saignement		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur PROVERA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du

fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.  
Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.  
Dernière révision : 26 juillet 2024.