MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]ACH-PROGESTERONE

Capsules de progestérone

orale

Capsules, 100 mg, voie orale

Progestatif

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St-Charles, Suite,
704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale:
le 25 juin 2024

Date de révision :
le 30 mars 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 302634

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants, 1.2 Personnes âgées	2026-03
2 CONTRE-INDICATIONS	2026-03
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 4.4 Administration	2026-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, 7.1.2 Allaitement, 7.1.3 Enfants, 7.1.4 Personnes âgées	2026-03

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de préparer la monographie de produit autorisé la plus récente ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE....2

TABLE DES MATIÈRES....2

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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »....5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION....6

4.1 Considérations posologiques....6

4.2 Dose recommandée et modification posologique....6

4.4 Administration....6

4.5 Dose oubliée....6

5 SURDOSAGE....7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE....7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS....7

Maladie hépatique.... 12

Maladies de la vésicule biliaire.... 12

Ictère.... 12

Exploration de la fonction hépatique.... 12

7.1 Populations particulières 14
7.1.1 Femmes enceintes 14
7.1.2 Allaitement 15
7.1.3 Enfants 15
7.1.4 Personnes âgées 15
8 EFFETS INDÉSIRABLES 15
8.1 Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.4 Interactions médicament-médicament 20
9.5 Interactions médicament-aliment 20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
10.1 Mode d'action 20
10.2 Pharmacodynamie 20
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 22
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 23
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 23
14 ESSAIS CLINIQUES 24
14.1 Essais cliniques par indication 24
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 30
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 30
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACH-PROGESTERONE (capsules de progestérone) est indiqué :

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

1.1 Enfants

L'utilisation d'ACH-PROGESTERONE n'est pas indiquée chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité des capsules de progestérone chez les femmes âgées de plus de 65 ans sont limitées. Par conséquent, l'emploi d'ACH-PROGESTERONE n'est pas indiqué dans cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

ACH-PROGESTERONE (capsules de progestérone) est contre-indiqué en présence des problèmes ou états de santé suivants :

- hypersensibilité à ce médicament, au soya, aux arachides ou à l'un des composants du produit. *Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE* hépatique, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale, *voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*;
- antécédents personnels de néoplasie connue ou soupçonnée tributaire des œstrogènes ou des progestatifs, comme le cancer du sein ou de l'endomètre;
- hyperplasie de l'endomètre;
- saignements génitaux anormaux inexpliqués;
- grossesse avérée ou soupçonnée;
- antécédents ou présence d'une affection résultant d'une thrombo-embolie artérielle (par exemple, un accident cérébrovasculaire, un infarctus du myocarde, une coronaropathie);
- antécédents ou présence d'une thrombo-embolie veineuse (par exemple, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou thrombophlébite en cours;
- perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires;
- troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine);
- porphyrie.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

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

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

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

Voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Certains des renseignements présentés dans la section Mises en garde et précautions sont fournis pour tenir compte du fait que les progestatifs sont souvent prescrits en association avec un œstrogène. En conséquence, il est possible que l'information en rapport avec le traitement associant des œstrogènes et un progestatif ne s'applique pas à un traitement à base de progestatif uniquement. Le professionnel de la santé doit faire preuve de jugement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La grossesse doit être exclue avant l'instauration de l'hormonothérapie substitutive (HTS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Hormonothérapie substitutive :

Pour l'instauration et la poursuite de l'hormonothérapie substitutive (œstrogènes et progestérone) dans le traitement des symptômes postménopausiques, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (*voir également la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)*.

En général, la posologie d'ACH-PROGESTERONE (capsules de progestérone) est de 200 mg par jour pendant les 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle (c'est-à-dire du 8^{e} au 21^{e} jour pour un cycle de 28 jours, et du 12^{e} au 25^{e} jour pour un cycle de 30 jours). Les patientes traitées à l'aide de fortes doses d'œstrogènes (soit l'équivalent de 1,25 mg ou plus d'œstrogènes conjugués) devraient recevoir 300 mg de progestérone par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie.

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

L'utilisation d'ACH-PROGESTERONE n'est pas indiquée chez les enfants.

4.4 Administration

ACH-PROGESTERONE est formulé pour être administré par voie orale et doit être avalé en entier. Les capsules ne doivent pas être mâchées, écrasées ou percées.

La dose de 200 mg par jour d'ACH-PROGESTERONE doit être prise au coucher. Les patientes auxquelles on a prescrit 300 mg d'ACH-PROGESTERONE par jour devraient prendre une capsule (100 mg) le matin et deux capsules (200 mg) au coucher. La dose du matin devrait être prise 2 heures après le petit-déjeuner. L'ingestion concomitante d'aliments augmente de manière significative la biodisponibilité de la progestérone micronisée. *Voir la section 9.5 Interactions médicament-aliment*.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

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

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule de 100 mg de progestérone	hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, gélatine, glycérine, alcool isopropylique, lécithine de soja, triglycéride à chaine moyenne, alcool n-butylique, propylène glycol, talc purifié, glaçage shellac, huile de tournesol et dioxyde de titane.

ACH-PROGESTERONE (progestérone micronisée) se présente sous forme de capsules dosées à 100 mg à prendre par voie orale. Chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée comme ingrédient actif.

ACH-PROGESTERONE à 100 mg est présenté sous forme de capsule gélatineuse molle, de forme ronde, opaque, de couleur blanche à blanc cassé, sans défaut de surface, portant l'inscription « MS » à l'encre noire contenant une suspension de couleur blanc cassé.

Emballage

Les capsules ACH-PROGESTERONE dosées à 100 mg de progestérone sont offertes en dose unique sous plaquettes alvéolées renfermant 30 capsules chacune et en flacons de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

ACH-PROGESTERONE n'est PAS un contraceptif et doit être utilisé conformément aux indications de la section 1 INDICATIONS uniquement.

Chaque capsule molle de progestérone dosée à 100 mg contient 0,5 mg de lécithine de soya et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire et choc anaphylactique chez les patientes

hypersensibles). Comme il existe une relation possible entre l'allergie au soya et l'allergie aux arachides, les patientes allergiques aux arachides doivent éviter d'utiliser les capsules molles de progestérone. Les capsules molles de progestérone contiennent de l'huile hautement raffinée, qui provoque très rarement des réactions d'hypersensibilité chez les adultes.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

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

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

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

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

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

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

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

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

regard des bienfaits du traitement.

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

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome de l'endomètre

L'HTS à base d'œstrogènes uniquement augmente le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Le rôle d'ACH-PROGESTERONE, lorsqu'il est associé à des œstrogènes, est de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées.

Cancer de l'ovaire

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

Cardiovasculaire

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

Résultats de l'étude WHI

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

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

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

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

Résultats des études HERS et HERS II

Lors de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (*HERS*), contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire des sujets, on a réuni des femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie avérée (n = 2 763, âge moyen : 66,7 ans) pour évaluer l'effet de l'HTS sur la prévention secondaire des coronaropathies. Le traitement composé de 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a donné lieu à aucun bienfait cardiovasculaire. Plus

précisément, durant la période de suivi moyenne de 4,1 ans, l'association ŒCÉ/MPA n'a pas réduit le taux global d'accidents coronariens chez les femmes ayant une coronaropathie établie. De tels accidents ont été plus nombreux dans le groupe sous HTS que dans le groupe placebo durant la première année de l'étude, mais pas pendant les années suivantes.

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

Hypertension artérielle

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Oreille/nez/gorge

Otospongiose

Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, peuvent provoquer une exacerbation de cette affection, et il faut donc les utiliser avec prudence.

Endocrinien/métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

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

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

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

Génito-urinaire

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

Léiomyomes utérins
Les œstrogènes, associés ou non à des progestatifs, peuvent favoriser la croissance d'un léiomyome utérin préexistant. En cas de croissance d'un léiomyome utérin ou de douleur ou de sensibilité associée à ce dernier, le traitement doit être arrêté et un examen approprié doit être réalisé.

Endométriose
L'administration d'œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peut entraîner la réapparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

Hématologique

Thrombo-embolie veineuse
Les patientes souffrant d'états thrombophiliques connus présentent un risque accru de TEV, et la prise d'une HTS peut augmenter ce risque. L'HTS est par conséquent contre-indiquée chez ces patientes (*voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Si une anomalie thrombophilique autre que la thrombose est identifiée chez des membres de la famille, ou si l'anomalie constatée est « grave » (p. ex., déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison de ces anomalies), l'HTS est alors contre-indiquée.

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

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

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

Parmi les risques connus de TEV, on compte les antécédents personnels ou familiaux de tels troubles (la survenue d'une TEV chez un proche parent assez jeune pourrait indiquer une prédisposition génétique) et l'obésité marquée (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2). L'âge et le tabagisme font également augmenter le risque de TEV.

Il se peut que le risque de TEV augmente temporairement par suite d'une immobilisation prolongée, d'une intervention chirurgicale importante ou d'un traumatisme. Chez les femmes sous HTS, il faut porter un soin particulier aux mesures de prévention de la TEV après une intervention chirurgicale. De plus, les patientes présentant des varices devraient faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Le professionnel de la santé doit surveiller les signes avant-coureurs de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). Si ces manifestations sont avérées ou soupçonnées, l'HTS doit être interrompue immédiatement, compte tenu des risques d'invalidité à long terme ou de mortalité.

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Maladie hépatique
Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes d'hémangiome hépatique ou d'adénome hépatique puisque les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent entraîner une exacerbation de ces maladies.

Maladies de la vésicule biliaire
Un risque de 2 à 4 fois plus élevé de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale a été observé chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes. Une attention particulière doit être portée aux femmes atteintes de cholélithiase puisque les œstrogènes, qu'ils soient associés ou non à un progestatif, peuvent entraîner une exacerbation de cette maladie.

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

Exploration de la fonction hépatique
Des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie devraient être réalisées périodiquement chez les femmes soupçonnées d'avoir une maladie du foie. Pour de plus amples renseignements sur les analyses endocriniennes et les épreuves d'exploration de la fonction hépatique, *consulter la section* *9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire, Tests de laboratoire*.

Immunitaire

Angiœdème
Les œstrogènes, avec ou sans progestatifs, peuvent déclencher des symptômes d'angiœdème ou les exacerber, en particulier chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.

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

Surveillance et tests de laboratoire

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

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, ce qui permet d'évaluer la réponse à ce dernier. Cet examen doit comprendre une évaluation de la pression artérielle, de la tolérance au glucose, du métabolisme des lipides et de la fonction hépatique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Cardiovasculaire et Hépatique/biliaire/pancréatique*). Par la suite, des examens doivent être réalisés au moins une fois par année. Les examens et analyses qui s'imposent doivent être effectués à intervalle régulier, déterminé par le professionnel de la santé.

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

Neurologique

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

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

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

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

Dans le volet *association d'œstrogènes plus un progestatif* de l'étude WHIMS (n = 4 532), des femmes non hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo pendant une période moyenne de

4,05 années. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, sont les suivants :

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

Dans le volet *œstrogénothérapie seule* de l'étude WHIMS (n = 2 947), des femmes hystérectomisées ont pris tous les jours 0,625 mg d'ŒCÉ ou un placebo pendant une période moyenne de 5,21 années. Les résultats, extrapolés pour une population de 10 000 femmes traitées pendant un an, sont les suivants :

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

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

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

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

Rénal

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La grossesse doit être exclue avant l'instauration de l'HTS. En cas de grossesse pendant le traitement avec ACH-PROGESTERONE, le traitement doit être immédiatement arrêté.

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

Un cas de fente palatine (dont la cause n'a pas été établie) a été signalé après la commercialisation du produit à la suite de l'emploi pendant le premier trimestre de la grossesse. On a également rapporté de rares cas de mort fœtale (dont la cause n'a pas été établie) lorsque des capsules de progestérone ont été utilisés pour des indications non approuvées.

On a rapporté, à de rares occasions, des cas d'affections hépatocellulaires chez des femmes traitées à l'aide des capsules de progestérone au cours du deuxième et du troisième trimestre de leur grossesse (*voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

7.1.2 Allaitement

On a retrouvé des traces de progestérone dans le lait de femmes qui prenaient cette hormone. ACH-PROGESTERONE n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

L'utilisation d'ACH-PROGESTERONE n'est pas indiquée chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité des capsules de progestérone chez les femmes âgées de plus de 65 ans sont limitées. Par conséquent, l'emploi d'ACH-PROGESTERONE n'est pas indiqué dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS en ce qui a trait à l'induction de néoplasmes malins et aux effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux.

Les effets indésirables qui pourraient être attribuables à l'utilisation d'ACH-PROGESTERONE (des capsules de progestérone) sont les suivants : saignement intermenstruel, microrragie et irrégularité menstruelle.

Chez les patientes qui respectaient la posologie préconisée (200 mg pris au coucher), des étourdissements, de la somnolence et des crampes ou des nausées ont été signalés de temps à autre. De la fatigue, des céphalées, des vertiges, une sensation ébrieuse ou des migraines ont été signalés à de rares occasions.

Une sensibilité mammaire peut survenir pendant le traitement avec ACH-PROGESTERONE.

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

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

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**
  Altération des résultats des tests de coagulation (*voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7. Interactions médicament-tests de laboratoire, Tests de laboratoire*).

- **Troubles cardiaques**
  Palpitations; augmentation de la pression artérielle (*voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*); thrombose coronarienne.

- **Troubles endocriniens**
  Augmentation de la glycémie; diminution de la tolérance au glucose.

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

- **Troubles gastro-intestinaux**
  Nausées; vomissements; malaise abdominal (crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement).

- **Troubles généraux et au site d'administration**
  Fatigue; modification de l'appétit; variation du poids; modification de la libido.

- **Troubles hépatobiliaires**
  Trouble de la vésicule biliaire; dysfonction hépatique asymptomatique; ictère cholostatique.

- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**
  Possibilité d'une douleur ostéomusculaire, y compris des douleurs crurales non liées à une affection thrombo-embolique (douleur habituellement transitoire, durant de 3 à 6 semaines).

- **Troubles du système nerveux**
  Aggravation des crises de migraine; céphalées; étourdissements; névrite.

- **Troubles psychiatriques**
  Dépression; nervosité; irritabilité.

- **Troubles rénaux et urinaires**
  Cystite; dysurie; rétention sodique; œdème.

- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**
  Saignements intermenstruels; microrragie; modification du flux menstruel; dysménorrhée; démangeaisons et écoulements vaginaux; dyspareunie; hyperplasie de l'endomètre; manifestations rappelant le syndrome prémenstruel; réactivation de l'endométriose; modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale; gonflement et sensibilité mammaires.

- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**
  Chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement; érythème polymorphe; érythème noueux; éruption hémorragique; perte de cheveux; hirsutisme et acné.

- **Troubles vasculaires**
  Cas isolés de thrombophlébite; troubles thrombo-emboliques.

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 2 illustre les effets indésirables subis par les patientes dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, qui a comparé l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg des capsules de progestérone à celles d'un placebo pendant 10 jours. Deux patientes se sont retirées de l'étude avant de recevoir le médicament de l'étude. La majorité des effets indésirables résultaient de l'action pharmacologique de la progestérone et du déclenchement des saignements de privation. Parmi ces réactions, on comptait les crampes, les nausées, les douleurs abdominales ou le ballonnement, et la sensibilité ou le gonflement mammaires.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés lors d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire des sujets et groupes parallèles, auprès de 60 patientes (% de patientes touchées)

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

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

Le Tableau 3 illustre les effets indésirables (qu'ils aient été causés ou non par le traitement) qui ont été observés chez 2 % ou plus des patientes qui prenaient une dose quotidienne de 200 mg des capsules de progestérone selon un schéma cyclique (soit pendant 12 jours d'un mois civil) et de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués, dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire de 875 femmes ménopausées (*Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions* [*PEPI*] *Trial*). On trouve également au Tableau 3 les effets indésirables signalés dans le groupe n'ayant pris que des œstrogènes et dans le groupe placebo de cette même étude.

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

D'autres effets indésirables dont le lien de causalité n'a pas été formellement établi se sont produits après la commercialisation chez des femmes prenant des capsules de progestérone :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** anémie
- **Troubles cardiaques :** tachycardie
- **Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes
- **Troubles oculaires :** irritation oculaire
- **Troubles gastro-intestinaux :** distension abdominale, troubles du goût
- **Troubles généraux et au site d'administration :** malaise, asthénie, gêne thoracique, pyrexie
- **Troubles du système immunitaire :** anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes
- **Infections et infestations :** infections urinaires, vaginite

- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie, dorsalgie, gêne au niveau des membres, spasmes musculaires, myalgie
- **Troubles du système nerveux :** trouble de la parole, amnésie, paresthésie, syncope
- **Troubles psychiatriques :** insomnie, agitation, anxiété, apathie, désorientation, changements d'humeur
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** hémorragie vaginale, aménorrhée, métrorragie, gêne vulvo-vaginale, mastodynie
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** hyperhidrose, urticaire
- **Troubles vasculaires :** hémorragie, hypotension

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les progestatifs peuvent perturber l'équilibre du traitement du diabète. Il peut être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique des patientes traitées simultanément avec des progestatifs.

La progestérone peut empêcher le métabolisme de la ciclosporine, augmentant ainsi les concentrations de ciclosporine et le risque de toxicité.

Les médicaments connus pour être des inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent augmenter le métabolisme et l'élimination de la progestérone, ce qui pourrait mener à une diminution des effets thérapeutiques et/ou à une modification du type de saignement utérin. Ces médicaments peuvent inclure :

- Certains antibiotiques : rifampicine, rifabutine
- Les antiépileptiques (à l'exception de l'acide valproïque) : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et topiramate
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : névirapine, éfavirenz
- Les sédatifs : barbituriques, méprobamate
- Le bosentan

Les médicaments connus pour inhiber le métabolisme de la progestérone peuvent entraîner une augmentation de la biodisponibilité de la progestérone et donc, potentiellement, causer des effets indésirables. Ces médicaments peuvent inclure :

- Les antifongiques : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole
- Les antirétroviraux : ritonavir, nelfinavir
- Les immunosuppresseurs : tacrolimus

Des études cliniques de pharmacocinétique n'ont montré aucun effet soutenu des antibiotiques (autres que ceux qui sont des inducteurs des enzymes hépatiques) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec des capsules de progestérone.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture après l'administration des capsules de progestérone accroît l'ASC et la C_{max}, mais n'a aucun effet sur le T_{max}, par rapport aux valeurs obtenues lorsqu'une dose de 200 mg était administrée à des femmes ménopausées à jeun (pour de plus amples renseignements, *voir les sections 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.1 Mode d'action et 10.3 Pharmacocinétique*).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

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

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ACH-PROGESTERONE (capsules de progestérone) est un stéroïde naturel à prise orale; la progestérone contenue dans les capsules de progestérone est identique, sur le plan chimique, à la progestérone d'origine ovarienne.

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

10.2 Pharmacodynamie

ACH-PROGESTERONE est conçu pour être employé chez des femmes non hystérectomisées, comme

adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive. La progestérone exerce des effets antiprolifératifs importants sur l'endomètre soumis à l'action des œstrogènes et ralentit suffisamment l'activité mitotique de cette muqueuse en inhibant les récepteurs nucléaires de l'estradiol, en réduisant la synthèse de l'ADN de l'épithélium et du stroma et en induisant l'activité de l'estradiol 17β déshydrogénase et de l'isocitrate déshydrogénase.

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

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

ACH-PROGESTERONE n'a aucun effet sur l'ovulation ou l'activité androgénique.

ACH-PROGESTERONE a essentiellement un effet antiœstrogène lorsqu'il est administré à faibles doses (200 mg/jour).

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

ACH-PROGESTERONE n'exerce aucun effet important sur le métabolisme des glucides, même lorsqu'il est administré à des patientes atteintes de diabète non insulinodépendant. ACH-PROGESTERONE n'annule en rien les bienfaits des œstrogènes sur les bilans lipoprotéiniques, que ces hormones soient administrées par voie orale ou transdermique. En général, l'administration des capsules de progestérone (avec ou sans œstrogènes) n'entraîne aucune variation importante de la pression artérielle systolique ou diastolique ou de la fréquence cardiaque chez les femmes normotendues. En outre, l'administration des capsules de progestérone ne se traduit par aucun changement significatif au chapitre du substrat de la rénine, même chez des diabétiques. Pendant la périménopause, l'administration conjuguée d'ACH-PROGESTERONE et d'estradiol transdermique provoque une diminution de l'agrégation plaquettaire. Associé à des œstrogènes conjugués à prise orale, ACH-PROGESTERONE n'entraîne aucun déséquilibre entre les prostanoïdes vasoactifs que sont la PGI_2 et le TXA_2.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

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

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens obtenus après l'administration d'une dose par jour des capsules progestérone pendant 5 jours à des femmes ménopausées

Valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC (n = 15) obtenues au 5^{e} jour d'administration d'une dose de 200 mg et de 300 mg des capsules de progestérone une fois par jour		
	Dose des capsules de progestérone (mg/jour)	
	200	**300**
C_{max} (nmol/L)	121,2	192,7
AUC_{0-10} (nmol • h/L)	321,8	558,7

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

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

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

Métabolisme et élimination

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

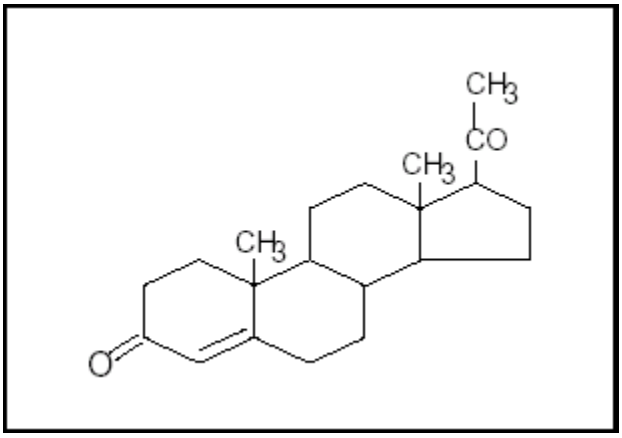
Nom propre : progestérone, USP, micronisée

Nom chimique : pregnène-4 dione-3,20

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

Masse moléculaire : 314,47

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

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

Intervalle de fusion : Entre 126 et 131 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive postménopausique pour réduire significativement les risques d'hyperplasie endométriale et de carcinome qui pourrait en résulter chez les femmes non hystérectomisées.

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Moyer 1993	Étude observationnelle élargie de longue durée, ouverte, non contrôlée, réalisée dans un seul centre, portant sur des rapports de cas cliniques (biopsie réalisée en 1987 ou en 1988 après au moins 5 ans de traitement inchangé)	Capsule orale de progestérone • 1,5 mg d'estradiol plus 200 mg de progestérone micronisée (14 derniers jours de l'œstrogénothérapie) • 1,5 mg d'estradiol plus 300 mg de progestérone micronisée (14 derniers jours de l'œstrogénothérapie) • Groupe de traitement C : 3 mg d'estradiol plus 200 mg de progestérone micronisée • Groupe de traitement D : 3 mg d'estradiol plus 300 mg de progestérone micronisée Suivi d'au moins 5 ans	236	Non précisé. Toutes ces femmes non hysté-rectomisées présentaient une aménorrhée depuis au moins 12 mois, un taux plasmatique d'E2 < 147 pmol/dL et un taux plasmatique de FSH et de LH > 20 UI/L.	Femmes
Shangold 1991	Étude de phase III prospective, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, réalisée dans un seul centre (3 groupes parallèles)	Capsule orale de progestérone 200 mg/jour 300 mg/jour Placebo Durée : 10 jours (entrevue finale de 2 à 4 semaines après la fin du traitement)	60	De 18 à 52 ans	Femmes
Dupont 1991	Étude contrôlée, à répartition aléatoire et en simple insu	Comprimé oral (ŒCÉ, 0,625 mg) ou gel percutané (œstrogènes, 2,5 mg) des jours 1 à 25 - avec une capsule orale de progestérone (200 mg) les jours 12 à 25 - sans capsule orale de progestérone Durée : 6 mois	63	50 ans (37-59)	Femmes

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PEPI **Identificateur ClinicalTrials.gov :** NCT00000466 Howard, pour The Writing Group for the PEPI Trial 1996; Lindenfeld 2002	Étude clinique interventionnelle de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 3 ans	- Placebo; - Œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ), 0,625 mg/jour; - ŒCÉ, 0,625 mg/jour plus acétate de médroxy-progestérone (MPA), 10 mg/jour pendant 12 jours par mois; - ŒCÉ, 0,625 mg/jour plus MPA consécutif, 2,5 mg/jour; - ŒCÉ, 0,625 mg/jour plus progestérone micronisée (PM*) en mode cyclique, 200 mg/jour pendant 12 jours par mois Durée : 3 ans * Capsule orale de progestérone	596	Femmes ménopausées âgées de 45 à 64 ans	Femmes
Kim 1996	Étude pilote de pharmacodynamie, contrôlée, ouverte et avec groupes parallèles	Groupe 1 : 300 mg par jour de progestérone micronisée par voie orale Groupe 2 : 300 mg deux fois par jour de progestérone micronisée par voie orale du jour 1 au jour 14 de l'étude après un traitement préparatoire à l'estradiol pendant 30 jours Durée : 14 jours	12	Groupe 1 : 55,3 (ETM : 2,2) Groupe 2 : 59,5 (ETM : 1,9)	Femmes

Une étude de longue durée a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses de 200 mg et de 300 mg des capsules de progestérone (progestérone micronisée) dans la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre chez des femmes ménopausées soumises à une hormonothérapie substitutive (HTS) de longue durée (Moyer 1993). L'étude visait également à mettre en évidence les éléments de la morphologie de l'endomètre qui déterminent l'innocuité du produit lors de l'utilisation prolongée chez les femmes ménopausées qui reçoivent diverses associations d'estradiol et de progestatifs pendant 5 ans ou plus. Au total, 236 femmes ayant des symptômes de ménopause (naturelle) et en quête d'une HTS ont été recrutées pour l'étude.

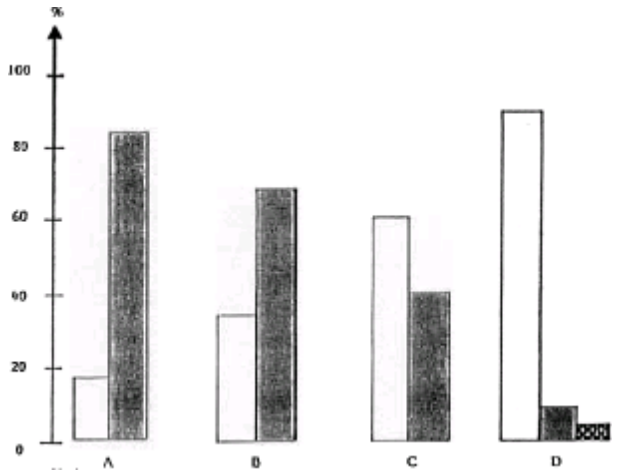
Les femmes ont d'abord reçu une faible dose d'estradiol (1,5 mg) par voie percutanée, pendant 21 jours sur 28, et 200 mg de progestérone micronisée par voie orale, pendant les 14 derniers jours du cycle d'œstrogénothérapie. Au cours des 6 premiers mois du traitement, la dose initiale de progestérone a été augmentée à 300 mg chez les patientes qui souhaitaient avoir des saignements de privation réguliers, résultat qui n'était pas obtenu avec la dose de 200 mg. La durée du cycle d'œstrogénothérapie a été allongée, passant à 25 jours sur 28, lorsque les symptômes cliniques réapparaissaient durant la semaine sans traitement. La durée de la prise orale de la progestérone micronisée a été écourtée, passant à 10 ou à

12 jours par mois, dans le cas où des saignements utérins se manifestaient avant la fin de chaque cycle de traitement. La dose de 200 mg des capsules de progestérone était prise au coucher. La dose de 300 mg était fractionnée comme suit : 100 mg le matin et 200 mg au coucher. Les patientes étaient réparties entre divers groupes. Celles du groupe A (126 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, celles du groupe B (3 femmes) prenaient 1,5 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée, celles du groupe C (5 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 200 mg de progestérone micronisée, et celles du groupe D (23 femmes) prenaient 3 mg d'estradiol et 300 mg de progestérone micronisée.

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

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

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



Groupes de traitement

Aménorrhée

Saignement de privation cyclique

Saignements irréguliers

A = dose élevée d'œstrogène / dose élevée de progestatif (n = 23)

B = faible dose d'œstrogène / dose élevée de progestatif (n = 3)

C = dose élevée d'œstrogène / faible dose de progestatif (n = 5)

D = faible dose d'œstrogène / faible dose de progestatif (n = 126)

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

Une étude réalisée à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire des sujets, a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de 200 mg et de 300 mg des capsules de progestérone à celles d'un placebo en ce qui a trait au déclenchement de saignements de privation chez des patientes présentant une aménorrhée secondaire (Shangold 1991). Le traitement a duré 10 jours, et l'efficacité du traitement sur les saignements de privation a été déterminée sur une période de 16 jours (10 jours de traitement plus 1 semaine après la prise de la dernière dose). L'analyse de l'efficacité portait sur les données de 60 femmes réparties en 3 groupes : 19 prenaient 200 mg des capsules de progestérone (2 capsules de 100 mg + 1 capsule placebo), 20 prenaient 300 mg des capsules de progestérone (3 capsules de 100 mg), et 21 prenaient un placebo (3 capsules), une fois par jour, au coucher. On a évalué les saignements de privation du début du traitement jusqu'à la fin de la semaine suivant la prise de la dernière dose. L'efficacité du traitement avec la progestérone a été déterminée par comparaison de chacun des groupes traités avec des capsules de progestérone au groupe placebo en ce qui a trait au déclenchement des saignements de privation.

Le Tableau 5 présente un sommaire des résultats obtenus quant aux saignements de privation dans les 3 groupes, à la suite du traitement. Au total, 90 % (18/20) des patientes ayant reçu 300 mg des capsules de progestérone ont connu des saignements de privation, comparativement à 53 % (10/19) des patientes ayant reçu 200 mg de progestérone micronisée et à 24 % (5/21) des patientes du groupe placebo.

La proportion de patientes ayant eu des saignements de privation était significativement plus élevée dans le groupe affecté au traitement avec 300 mg des capsules de progestérone que dans le groupe placebo (analyse unidimensionnelle, $p < 0,001$); on ne notait pas de différence statistiquement significative entre le traitement avec 200 mg des capsules de progestérone et le placebo (analyse unidimensionnelle, $p > 0,05$). On a observé une différence significative entre les deux groupes ayant reçu un traitement actif (analyse bidimensionnelle, $p = 0,0253$). Dans le groupe traité avec 300 mg des capsules de progestérone, les femmes qui avaient eu des saignements de privation étaient environ 2 fois plus nombreuses que dans le groupe traité avec 200 mg de progestérone micronisée (90 % *vs* 53 %).

Tableau 5 : Saignements de privation obtenus avec des capsules de progestérone et le placebo

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

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

Aucune des patientes recrutées n'a abandonné l'étude. L'adjonction des capsules de progestérone a accru l'effet inhibiteur des préparations d'œstrogènes sur les taux de LH et de FSH. Les taux sériques de progestérone variaient entre 6 et 10 nmol/L du 12^{e} au 25^{e} jour de chaque cycle, ce qui correspond aux taux observés vers la fin de la phase lutéale du cycle ovarien. Les concentrations sériques de LH ont baissé, s'établissant respectivement à 67, 79, 62 et 67 % des valeurs préthérapeutiques après les traitements suivants : estradiol transdermique + capsules de progestérone, estradiol transdermique seul, œstrogènes conjugués en comprimés + capsules de progestérone et œstrogènes conjugués en comprimés seuls. Les taux sériques de FSH, quant à eux, ont baissé, s'établissant respectivement à 60, 80, 46 et 57 % des valeurs préthérapeutiques avec les mêmes traitements. L'activité mitotique est demeurée faible dans tous les cas après 3 jours ou plus de traitement avec des capsules de progestérone, et aucune patiente n'a montré de signes d'hyperplasie glandulokystique de l'endomètre. La maîtrise de la prolifération de l'endomètre exercée par le traitement à base de 200 mg des capsules de progestérone et de l'une ou l'autre préparation œstrogénique semblait suffisante chez toutes les patientes. La plupart d'entre elles (47 %) sont demeurées aménorrhéiques, tandis que 34 % avaient des saignements de privation réguliers.

Des capsules de progestérone n'a pas agi sur l'activité de la 17β hydroxystéroïde déshydrogénase, comme en témoigne le taux de conversion de l'estrone en estradiol, qui était similaire dans les deux groupes de femmes qui recevaient des œstrogènes conjugués en comprimés (l'un avec des capsules de progestérone, et l'autre sans).

Lindenfeld et ses collègues ont évalué le type de saignements obtenus avec des schémas d'HTS standard faisant appel à deux progestatifs distincts dans le cadre du *Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions Trial* (PEPI 1996). Ainsi, au cours de cette étude, 875 participantes ont pris l'un des traitements suivants : un placebo; des œstrogènes conjugués équins à 0,625 mg; des œstrogènes conjugués équins à 0,625 mg associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à 2,5 mg, le tout en mode continu; des œstrogènes conjugués équins à 0,625 mg tous les jours, associée soit à du MPA 10 mg en mode cyclique, soit à des capsules de progestérone 200 mg/jour en mode cyclique 12 jours par mois. Pour 596 patientes non hystérectomisées, les jours de saignement, l'abondance des saignements et les épisodes de saignement ont été notés pendant 3 ans (Lindenfeld 2002). Les œstrogènes conjugués équins et la prise cyclique des capsules de progestérone ont été associés à moins d'épisodes excessifs de saignement que l'association œstrogènes conjugués équins / MPA en mode continu pendant les 6 premiers mois. L'association œstrogènes conjugués équins / capsules de progestérone (mode cyclique) a entraîné des saignements moins abondants que l'association œstrogènes conjugués équins / MPA (mode cyclique) sur une période de 30 mois, et moins de jours de saignement tout au long de l'étude.

Dans le cadre de l'essai PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*), Judd Howard L. et ses collègues ont mené une étude pour examiner les effets de l'hormonothérapie substitutive sur l'histologie de l'endomètre des femmes ménopausées. Les recherches ont été réalisées chez 596 femmes âgées de 45 à 64 ans qui ne présentaient pas de contre-indications à l'hormonothérapie. Des données histologiques relatives à l'endomètre ont été obtenues au début de l'étude ou lors de visites annuelles ou de visites non programmées, que ce soit au moyen d'une biopsie ou d'un curetage ou dans le cadre d'une hystérectomie. Les résultats ont montré que les femmes du groupe œstrogènes seuls étaient plus susceptibles de présenter divers types d'hyperplasies endométriales que celles du groupe placebo. Cependant, les femmes ayant reçu l'une des trois associations œstrogènes plus progestatif ont présenté des taux d'hyperplasie qui n'étaient pas significativement différents de ceux observés chez les femmes du groupe placebo. Pour conclure, l'étude a montré que l'administration quotidienne d'œstrogènes conjugués équins (ŒCÉ) à une dose de 0,625 mg augmentait le risque d'hyperplasie de l'endomètre. Toutefois, l'association d'ŒCÉ avec de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) en mode cyclique ou continu ou avec de la progestérone micronisée (PM) en mode cyclique a contribué à protéger l'endomètre des modifications hyperplasiques associées au traitement avec des œstrogènes seuls.

Kim et son équipe ont mis au point un plan d'étude permettant d'explorer les divers seuils des variables biologiques à l'origine de l'effet antiprolifératif de l'endomètre et de la conversion en endomètre sécréteur selon divers schémas de prise orale des capsules de progestérone (Kim 1996). Les patientes recevaient 300 mg des capsules de progestérone une fois par jour (à 8 h) ou deux fois par jour (à 8 h et à 16 h) des jours 1 à 14 après un traitement préparatoire aux œstrogènes pendant 30 jours. L'effet pharmacodynamique a été évalué au moyen de biopsies de l'endomètre; les paramètres étudiés étaient la nature des tissus, la teneur des glandes en glycogène, l'ARN ribosomal et la présence de récepteurs nucléaires des œstrogènes dans les glandes, l'épithélium superficiel et le stroma. On a constaté une augmentation proportionnelle à la dose du taux de glycogène glandulaire, une diminution du taux d'ARN ribosomal ainsi qu'une diminution du taux de récepteurs nucléaires des œstrogènes. Les auteurs ont conclu que l'apport soutenu de faibles concentrations des capsules de progestérone suffisait probablement à inhiber l'hyperprolifération de l'endomètre et l'hyperplasie. Parfois, la prise orale des

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Étude comparative de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisé des capsules ACH-PROGESTERONE 100 mg (Accord Healthcare Inc.) et des PROMETRIUM® 100 mg (Organon Canada Inc.) a été menée chez des sujets féminins adultes en bonne santé, post-ménopausiques à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 58 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Progestérone (1x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC_T (pg.h/mL)	6027,04 8804,05 (100,07)	6158,71 10994,84 (169,02)	97,9	88,9-107,8
ASC_I (pg.h/mL)	6498,59 9278,82 (98,11)	6685,83 11293,99 (166,72)	97,2	89,3-105,8
C_{max} (pg/mL)	1474,74 2301,24 (116,54)	1441,23 2526,39 (135,13)	102,3	91,8-114,0
T_{max}[3] (h)	1,50 (0,50-48,00)	2,00 (0,50-12,00)		
$T_{½}$[4] (h)	11,52 (85,22)	12,48 (83,59)		

[1] ACH-PROGESTERONE (Progestérone) capsule, 100 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2] PROMETRIUM® (Progestérone) capsule, 100 mg (Organon Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Toxicologie générale

On a étudié la toxicité subaiguë de la progestérone micronisée en administrant par voie orale à des rats, pendant 4 semaines, des doses quotidiennes de 40, de 100 et de 250 mg/kg, ainsi que des doses quotidiennes de 5, de 15, de 45 et de 135 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun animal n'est mort quelle que soit la dose qu'il ait reçue; aucun effet toxique ou indésirable n'a été observé aux doses de 5, de 15,

de 40 et de 45 mg/kg. On a cependant observé des signes de sédation, de relaxation et de coma chez les rats qui avaient reçu des doses plus élevées de médicament (135 et 250 mg/kg); on a remarqué une certaine salivation chez les animaux ayant reçu des doses de 100 mg/kg. Chez les femelles, aux doses de 100 et de 250 mg/kg par jour, on a relevé un gain pondéral proportionnel à la dose. Les études hématologiques ont révélé, au bout de 3 mois de traitement, de légères diminutions des taux de protéines circulantes qui ont été accompagnées d'effets non constants sur les leucocytes. Aucun autre effet important imputable au traitement n'a été noté dans l'une ou l'autre des études au chapitre des signes cliniques ou des données histopathologiques.

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

Génotoxicité

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

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

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

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

Cancérogénicité

L'implantation sous-cutanée de pellets de progestérone chez la souris s'est soldée par une augmentation du nombre de tumeurs de la granulosa et de sarcomes endométriaux, et des cas de métaplasie de la muqueuse endocervicale, d'épithélioma spinocellulaire de la région cervico-vaginale et de nodules hyperplasiques des glandes mammaires. Les tumeurs découvertes dans les tissus reproducteurs des rongeurs correspondaient à celles qui ont été observées avec d'autres composés à base de progestatifs.

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Aucun effet défavorable n'a été noté au chapitre du développement des embryons après administration de progestérone par voie orale (gavage) à des lapins 3 jours avant ou après l'accouplement. L'injection de progestérone par voie sous-cutanée à des lapines gravides n'a eu aucun effet défavorable sur le développement des embryons, alors que ce type d'injection administrée deux jours avant l'accouplement s'est soldé par une dégénération complète des embryons. L'administration d'une seule injection sous-cutanée à des lapins avant l'accouplement n'en a pas altéré la fertilité, mais a mené à la mort embryonnaire au quatrième jour de la gestation.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PROMETRIUM® (capsule, 100 mg), numéro de contrôle 295264, Monographie de produit, (Organon Canada Inc). (JUL 17, 2025).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

ACH-PROGESTERONE

Capsules de progestérone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ACH-PROGESTERONE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ACH-PROGESTERONE**.

Mises en garde et précautions importantes

Chez les femmes ménopausées qui prennent des œstrogènes avec un progestatif, le risque de présenter l'une des affections suivantes est plus élevé :

- Crise cardiaque
- Accident vasculaire cérébral [AVC] (apparition de saignement ou formation d'un caillot de sang dans le cerveau)
- Cancer du sein
- Embolie pulmonaire (formation de caillots de sang dans les poumons),
- Thrombose veineuse profonde (formation de caillots de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras)
- Démence (chez les femmes âgées de 65 ans ou plus)

Chez les femmes ménopausées qui ont subi une hystérectomie (c'est-à-dire dont l'utérus a été enlevé par chirurgie) et qui prennent seulement des œstrogènes, le risque de présenter l'une des affections suivantes est plus élevé :

- AVC (apparition de saignement ou formation d'un caillot de sang dans le cerveau)
- Thrombose veineuse profonde (formation de caillots de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras)

Il est donc important de tenir compte des points suivants :

- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne devraient pas être utilisés pour la prévention des maladies du cœur, des accidents vasculaires cérébraux ou de la démence.
- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, devraient être utilisés à la dose efficace la plus faible possible et le moins longtemps possible. Un suivi médical régulier est conseillé.

Pourquoi ACH-PROGESTERONE est-il utilisé?

ACH-PROGESTERONE est utilisé avec un traitement substitutif à base d'œstrogènes pour aider à soulager les

symptômes de la ménopause. Il contribue à réduire le risque d'apparition des affections suivantes :

- Hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la paroi de l'utérus)
- Cancer de l'utérus

ACH-PROGESTERONE est destiné aux femmes qui ont encore leur utérus (c'est-à-dire qu'il n'a pas été enlevé par chirurgie).

Comment ACH-PROGESTERONE agit-il?

L'ingrédient actif contenu dans les capsules ACH-PROGESTERONE est la progestérone, une hormone féminine naturelle. Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, la progestérone joue un rôle dans l'élimination – tous les mois – de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus (endomètre) et dans le saignement menstruel qui s'ensuit. ACH-PROGESTERONE aide à protéger l'utérus contre toute croissance exagérée de la membrane qui en recouvre l'intérieur, un phénomène attribuable à l'œstrogénothérapie, pendant et après la ménopause.

Quels sont les ingrédients dans ACH-PROGESTERONE?

Ingrédients médicinaux : progestérone

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, gélatine, glycérine, alcool isopropylique, lécithine de soja, triglycéride à chaine moyenne, alcool n-butylique, propylène glycol, talc purifié, glaçage shellac, huile de tournesol et dioxyde de titane.

ACH-PROGESTERONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas ACH-PROGESTERONE si :

- vous faites une réaction allergique ou inhabituelle à la progestérone, au soya, aux arachides ou à l'un des ingrédients d'ACH-PROGESTERONE;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez, ou avez eu, un cancer hormonodépendant, comme un cancer du sein ou de l'utérus;
- la croissance de la membrane qui recouvre l'intérieur de votre utérus est exagérée;
- vous avez des saignements vaginaux inexpliqués ou inattendus;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez déjà eu une maladie cardiaque (y compris une crise cardiaque) ou un accident vasculaire cérébral;
- vous avez, ou avez eu, des problèmes ou des troubles de coagulation du sang;
- vous avez une porphyrie (trouble qui affecte la manière dont le corps produit l'hémoglobine);
- vous avez perdu la vue, complètement ou partiellement, à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins de vos yeux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACH-PROGESTERONE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une maladie du foie, une tumeur au foie, une jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau) ou des démangeaisons en rapport avec la prise d'œstrogènes ou durant la grossesse;
- vous avez déjà eu une maladie des seins (y compris des masses aux seins) et/ou subi une biopsie des seins, vous avez eu des résultats anormaux à la mammographie ou une personne de votre famille a déjà eu un cancer du sein;
- vous avez eu des saignements vaginaux inexpliqués ou anormaux;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de perte auditive due à une otospongiose;
- vous avez reçu un diagnostic de calculs biliaires;
- on vous a dit que vous aviez un problème médical appelé angiœdème héréditaire, ou si vous avez déjà présenté une enflure rapide des mains, des pieds, du visage, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (obstruction des voies respiratoires) ou du tube digestif;
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- vous, ou un parent, avez déjà eu des problèmes de formation de caillots de sang, ou vous avez déjà eu une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines);
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;
- vous fumez;
- vous avez déjà fait de l'hypertension (pression sanguine élevée);
- vous avez déjà eu une maladie du rein, fait de l'épilepsie (convulsions) ou de l'asthme;
- vous avez déjà eu une maladie des os (y compris certains problèmes métaboliques ou cancers qui changent la quantité de calcium et de phosphore dans le sang);
- vous avez reçu un diagnostic de diabète;
- vous avez déjà eu un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides;
- vous avez déjà eu des maux de tête de type migraines;
- vous avez déjà fait une dépression;
- vous avez subi une hystérectomie (opération visant à enlever l'utérus).

Autres mises en garde à connaître :

Cancer du sein

- Les œstrogènes, qu'ils soient accompagnés ou non d'un progestatif, ne doivent pas être pris par des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein.
- Les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement associant des œstrogènes et un progestatif présentent un risque accru de cancer du sein.
- Votre risque de cancer du sein pourrait également être plus élevé si :
    - vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou si vous avez déjà eu des masses aux seins, des biopsies des seins ou des résultats anormaux à la mammographie (radiographie des seins);
    - vous n'avez jamais eu d'enfant ou que vous avez eu votre premier enfant à un âge avancé;
    - vous êtes en surpoids;
    - vous avez eu vos premières règles très jeune.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début de l'hormonothérapie substitutive (HTS), et à intervalles réguliers pendant le traitement selon les recommandations du professionnel de la santé.

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

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

Accidents vasculaires cérébraux et maladies du cœur
Le traitement associant œstrogènes + progestatif est associé à un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées.

Coagulation anormale du sang
Le traitement associant œstrogènes + progestatif est associé à un risque accru de formation de caillots de sang dans les poumons et les veines de gros calibre chez les femmes ménopausées.

Vous devriez discuter de vos facteurs de risque avec votre professionnel de la santé, car les caillots de sang peuvent mettre votre vie en danger ou causer des incapacités graves. Les facteurs suivants augmentent également le risque de caillots de sang :

- l'âge;
- les antécédents familiaux de caillots de sang;
- le tabagisme;
- un surplus de poids important.

Le risque de formation de caillots de sang augmente également de façon temporaire si vous êtes immobilisée pendant une longue période ainsi qu'à la suite d'une opération importante.

Démence
La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) a montré que le traitement associant œstrogènes + progestatif par voie orale était associé à un risque accru de démence (perte de mémoire et altération des facultés intellectuelles) chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans ou plus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
ACH-PROGESTERONE peut causer des étourdissements ou de la somnolence chez certaines femmes, de 1 à 4 heures après la prise des capsules. Ces effets sont plus susceptibles de se produire si ACH-PROGESTERONE est pris avec des aliments. Ne conduisez pas et ne faites pas d'activités exigeant de la vigilance avant de connaître les effets qu'ACH-PROGESTERONE a sur vous.

Tests médicaux

Votre professionnel de la santé devra vous faire passer des tests médicaux avant et pendant votre traitement. Ces tests aideront à déterminer si la poursuite du traitement avec ACH-PROGESTERONE ne présente pas de risque pour vous, et ils comprendront :

- la mesure de votre pression artérielle;
- un examen des seins et du bassin;
- un test de Papanicolaou;
- une mammographie;
- la mesure du taux de sucre dans le sang;
- la mesure du taux de calcium;
- la mesure du taux de triglycérides;
- la mesure du taux de cholestérol;
- un test évaluant le fonctionnement de votre foie.

Vous devriez prévoir une visite de suivi avec votre professionnel de la santé dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement avec ACH-PROGESTERONE. Vous devriez consulter votre professionnel de la santé au moins une fois par an pendant le traitement. Il faudrait discuter régulièrement avec lui de la nécessité de poursuivre l'HTS.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ACH-PROGESTERONE :

- les anticonvulsivants, qui sont utilisés pour prévenir les convulsions, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne;
- les médicaments antiviraux, utilisés pour traiter les infections virales, tels que le ritonavir et l'éfavirenz;
- les médicaments antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole;
- le bosentan, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle;
- la rifampicine et la rifabutine, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- les sédatifs, tels que les barbituriques et le méprobamate;
- le tacrolimus, utilisé après une greffe d'organe;
- le topiramate, utilisé pour traiter l'épilepsie et les migraines;
- certaines plantes médicinales, comme le millepertuis, utilisé pour traiter la dépression.

ACH-PROGESTERONE peut fausser les résultats de certains tests médicaux. Cet effet peut persister de 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Si votre professionnel de la santé vous prescrit des tests, informez-le que vous prenez ACH-PROGESTERONE.

Comment prendre ACH-PROGESTERONE :

- Suivez les instructions données par votre professionnel de la santé.

- Les capsules ACH-PROGESTERONE doivent être avalées entières avec un verre d'eau.
- Les capsules ACH-PROGESTERONE ne doivent pas être écrasées ni percées.
- Ne prenez pas ACH-PROGESTERONE avec des aliments. Si vous prenez ACH-PROGESTERONE le matin, prenez votre dose 2 heures après le petit-déjeuner.

Dose habituelle chez l'adulte :

Votre professionnel de la santé ajustera votre dose en fonction de la dose d'œstrogènes que vous prenez.

200 mg par jour : Prenez 2 capsules (200 mg) le soir, au coucher. Cette dose doit être prise pendant les 14 derniers jours de votre œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle (c'est-à-dire du 8^{e} au 21^{e} jour pour un cycle de 28 jours ou du 12^{e} au 25^{e} jour pour un cycle de 30 jours).

300 mg par jour : Prenez une capsule (100 mg) le matin et deux capsules (200 mg) le soir, au coucher. Cette dose doit être prise pendant les 12 à 14 derniers jours de votre œstrogénothérapie, et ce, pour chaque cycle.

Surdosage :

Si vous prenez trop d'ACH-PROGESTERONE (progestérone), vous pourriez présenter les symptômes suivants : nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, humeur dépressive, fatigue, acné et présence excessive de poils.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ACH-PROGESTERONE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous prenez 2 capsules par jour (dose totale prise au coucher) et que vous oubliez de prendre une dose, vous devez alors prendre une capsule le lendemain matin et continuer à prendre les autres capsules comme d'habitude.

Par contre, si vous prenez 3 capsules par jour et que vous oubliez de prendre une dose (le matin ou au coucher), ne prenez pas la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACH-PROGESTERONE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ACH-PROGESTERONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires d'ACH-PROGESTERONE :

- sensibilité ou gonflement des seins ou douleurs;
- étourdissements ou vertige;
- fatigue;
- saignement génital ou microrragie (léger saignement vaginal) entre les menstruations normales (surtout durant les 2 premiers mois du traitement);
- maux de tête ou humeur dépressive;
- menstruations irrégulières;
- impression d'avoir la tête légère (faiblesse);

- nausées (envie de vomir), crampes;
- somnolence, insomnie.

Autres effets secondaires observés chez les femmes prenant des progestatifs en général :

- apparition de plaques sombres sur la peau;
- éruption cutanée accompagnée ou non de démangeaisons;
- enflure, ballonnement dû à une rétention d'eau.

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

- acné;
- changement de l'appétit et du poids;
- changement du désir sexuel;
- inflammation de la vessie;
- augmentation de la pression sanguine;
- irritabilité;
- perte de cheveux, présence excessive de poils;
- crampes menstruelles;
- nervosité;
- croissance exagérée de la membrane qui recouvre l'intérieur de l'utérus;
- douleur durant les relations sexuelles;
- palpitations (impression déplaisante de sentir le cœur battre fort et inégalement);
- douleur dans les articulations et les muscles, d'une durée habituelle de 3 à 6 semaines seulement;
- douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner;
- syndrome prémenstruel (SPM);
- éruptions sur la peau, nodules ou bosses rouges sensibles ou autres réactions de la peau;
- démangeaisons et écoulement vaginaux;
- difficulté à tolérer les verres de contact.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Douleurs abdominales, distension abdominale, nausées	√		
PEU COURANT			
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, selles de couleur claire, démangeaisons sur tout le corps			√
Saignements vaginaux inattendus Saignements de privation anormaux		√	
Trouble de l'humeur : agitation, anxiété, apathie, dépression, désorientation, changements d'humeur, nervosité			√
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE			
Anomalies des seins (y compris cancer du sein) : masse aux seins		√	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans les veines profondes de la jambe ou du bras) : douleur ou enflure de la jambe/inflammation de la veine			√
Crise cardiaque, maladie cardiaque : douleur thoracique en étau ou serrement à la poitrine, à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation ébrieuse, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibles battements cardiaques irréguliers, manque d'appétit, nausées, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne			√
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon) : douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou essoufflements soudains			√
Réaction allergique grave : urticaire, démangeaisons, rougeur de la peau, enflure, respiration sifflante, augmentation de la fréquence cardiaque et difficulté à respirer			√
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau) : mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissement, perte de conscience, altération de la vue ou de la parole ou encore faiblesse ou insensibilité touchant un bras ou une jambe			√
Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations 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 courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Les capsules doivent être conservées à une température ambiante contrôlée variant entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Protégez de la lumière. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-PROGESTERONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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 (http://www.accordhealth.ca/fr/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par Accord Healthcare Inc.

3535 Boul. St-Charles, Suite 704

Kirkland, QC, H9H 5B9

Canada

Dernière révision : le 30 mars 2026