

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Provera 100 mg Comprimés  
Provera 250 mg Comprimés  
Provera 400 mg Comprimés  
Provera 500 mg Comprimés

Acétate de médroxyprogestérone

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Provera 100 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg Comprimés contiennent respectivement 100 mg, 250 mg, 400 mg et 500 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

Excipients à effet notoire:

Provera 100 mg Comprimés contient 0,139 mg benzoate de sodium par comprimé.  
Provera 250 mg Comprimés contient 0,347 mg benzoate de sodium par comprimé.  
Provera 400 mg Comprimés contient 0,555 mg benzoate de sodium par comprimé.  
Provera 500 mg Comprimés contient 0,694 mg benzoate de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés

**4. DONNÉES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement palliatif de néoplasies hormono-dépendantes.

Provera a été utilisé avec succès pour induire des régressions dans les carcinomes du sein et de l'endomètre.

A des doses élevées, Provera a été particulièrement utile dans le traitement des carcinomes du sein et dans l'obtention d'améliorations subjectives chez les patients en phase terminale, notamment le soulagement de la douleur et l'amélioration de l'indice de performance.

**4.2 Posologie et mode d'administration***Posologie*Carcinome de l'endomètre

Une dose de Provera de 100 à 400 mg/jour est recommandée.

Carcinome mammaire

Une dose de 400 à 500 mg/jour est recommandée.

Le traitement sera poursuivi aussi longtemps qu'une réponse est observée.

Dans les carcinomes de l'endomètre et du sein, l'effet du traitement hormonal n'est parfois obtenu qu'après seulement 8 à 10 semaines de traitement. L'administration de Provera doit

être arrêtée en cas de progression rapide de la maladie, à n'importe quel moment du traitement.

Provera n'est pas recommandé comme traitement primaire mais bien comme traitement adjuvant et palliatif, dans les stades avancés, inopérables comme les tumeurs récidivantes ou métastatiques.

Insuffisance hépatique : aucune étude clinique n'a évalué l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Toutefois, l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique et les hormones stéroïdes peuvent être faiblement métabolisées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale : aucune étude clinique n'a évalué l'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Toutefois, étant donné que l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale.

#### *Mode d'administration*

Provera Comprimés sont destinés à l'administration orale.

Provera doit être pris pendant ou immédiatement après le repas.

### **4.3 Contre-indications**

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à la substance active, l'acétate de médroxyprogestérone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- grossesse ou suspicion de grossesse
- saignements vaginaux non diagnostiqués
- pathologie mammaire d'origine indéterminée
- thrombophlébite, troubles thromboemboliques
- insuffisance hépatique sévère
- hypercalcémie chez des patients porteurs de métastases osseuses
- avortement

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'apparition de saignements vaginaux imprévus au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone doit faire l'objet d'examen.

L'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer un certain niveau de rétention hydrique. La prudence est donc recommandée chez les patients présentant des affections susceptibles d'être influencées négativement par ce facteur, telles que : hypertension, épilepsie, migraine, asthme, dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

Les patients avec antécédents de dépression au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone seront étroitement surveillés.

Certains patients traités par progestatifs ont présenté une diminution de la tolérance au glucose. Les mécanismes de cette diminution n'ont pas encore été élucidés. Les patients diabétiques devront donc être suivis de près lors de l'administration de progestatifs. Si du tissu endocervical ou endométrial est prélevé pour examen, l'anatomopathologiste devra être informé du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone. Le médecin/laboratoire doit être informé que la prise d'acétate de médroxyprogestérone peut réduire les concentrations des marqueurs biologiques endocriniens suivants :

- a. Stéroïdes plasmatiques/urinaires (ex. : cortisol, œstrogène, prégnandiol, progestérone, testostérone)
- b. Gonadotrophines plasmatiques/urinaires (ex. : hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH))
- c. Globuline fixant l'hormone sexuelle.

Test à la métyrapone : l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone dans les indications oncologiques peut causer une insuffisance partielle de l'activité surrénalienne (diminution de la réponse de l'axe hypophyso-surrénalien) au cours du test à la métyrapone. Par conséquent, la capacité de la corticosurrénale à répondre à l'ACTH devra être démontrée avant d'administrer la métyrapone.

En cas de perte soudaine partielle ou totale de vision ou en cas d'apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie ou migraine, Provera ne sera pas réadministré avant examen. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, Provera ne sera pas réadministré.

Aucun lien de causalité n'a été démontré entre l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone et l'induction de troubles thrombotiques ou thrombo-emboliques, toutefois l'acétate de médroxyprogestérone n'est pas recommandé chez les patientes qui ont des antécédents de thromboembolie veineuse. L'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone est recommandé chez les patientes qui développent une thromboembolie veineuse pendant un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone.

Dans certains cas, l'acétate de médroxyprogestérone peut produire des symptômes cushingoïdes tels que faciès lunaire, rétention hydrique, intolérance au glucose et hypertension artérielle.

Certains patients sous acétate de médroxyprogestérone peuvent présenter une suppression de l'activité surrénalienne. L'acétate de médroxyprogestérone peut diminuer les taux sanguins d'ACTH et d'hydrocortisone.

#### *Méningiome :*

Des cas de méningiome (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Les patientes traitées par acétate de médroxyprogestérone doivent être surveillées afin de détecter tout signe ou symptôme de méningiome, conformément à la pratique clinique. En cas de diagnostic de méningiome chez une patiente, la nécessité de poursuivre le traitement par acétate de médroxyprogestérone doit être soigneusement examinée au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels. Dans certains cas, une régression du méningiome a été observée après l'arrêt du traitement par Provera.

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

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone administré par voie orale sur la densité minérale osseuse n'ont pas été étudiés.

Il faut envisager une évaluation de la densité minérale osseuse chez certaines patientes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone à long terme.

#### *Informations relatives à l'excipient*

Provera 100 mg, 250 mg, 400 mg and 500 mg comprimés contiennent du benzoate de sodium (voir rubrique 2). Les benzoates peuvent augmenter les taux de bilirubine non conjuguée en déplaçant la bilirubine de l'albumine, ce qui peut accroître le risque d'ictère néonatal.

L'hyperbilirubinémie néonatale peut entraîner un ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral) et une encéphalopathie. Cependant, ce médicament n'est pas indiqué chez les enfants et cet avertissement n'est inclus que par souci d'exhaustivité.

Provera 100 mg, 250 mg, 400 mg and 500 mg comprimés contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque l'aminoglutéthimide est administré concomitamment avec des doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone, les concentrations sériques d'acétate de médroxyprogestérone peuvent être significativement réduites. Les patients qui utilisent de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone seront avertis de la possibilité d'une efficacité moindre lors de la prise d'aminoglutéthimide.

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé *in vitro* principalement par hydroxylation via le CYP3A4. Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses spécifiques évaluant les effets cliniques avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sur l'acétate de médroxyprogestérone et par conséquent, les effets cliniques des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sont inconnus.

Le métabolisme des progestatifs peut être renforcé lorsque les patients reçoivent des médicaments qui induisent les enzymes hépatiques du cytochrome, en particulier les enzymes du cytochrome P450, tels que les anticonvulsivants (ex. barbituriques, phénytoïne ou carbamazépine) ou les médicaments destinés à traiter les infections (ex. rifampicine, rifabutine, névirapine). L'efficacité du traitement chez les patients qui prennent simultanément des progestatifs et des inducteurs enzymatiques fera l'objet d'un suivi vigilant par le médecin.

Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine, ce qui peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ciclosporine, avec pour résultat un risque accru de toxicité.

Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis (*Hypericum Perforatum*) peuvent augmenter le métabolisme de l'acétate de médroxyprogestérone.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### *Grossesse*

L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué pendant la grossesse.

Certains rapports suggèrent une association entre l'exposition intra-utérine aux progestatifs durant le premier trimestre de la grossesse et des anomalies génitales chez le fœtus.

Les enfants nés de grossesses non intentionnelles survenant 1 à 2 mois après une injection d'acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable peuvent présenter un risque accru de faible poids à la naissance, facteur lui-même associé à un risque accru de décès néonatal. Le risque encouru est faible dans la mesure où les grossesses au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone sont peu fréquentes. On ne dispose pas de données définitives sur les autres formes d'acétate de médroxyprogestérone.

Si l'acétate de médroxyprogestérone est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement, elle devra être informée du risque potentiel pour le fœtus.

##### *Allaitement*

L'acétate de médroxyprogestérone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Rien ne permet de croire que cela entraîne des risques pour le nouveau-né allaité. Néanmoins, l'administration d'acétate de médroxyprogestérone est déconseillée pendant l'allaitement.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est établi.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants, classés par système d'organes, ont été associés à l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone :

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées</b>				Méningiome
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité médicamenteuse	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
<b>Affections endocriniennes</b>		Effets de type corticoïde		Anovulation prolongée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Poids fluctuant, appétit augmenté	Diabète sucré exacerbé, hypercalcémie		
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie	Dépression, euphorie, modification de la libido	Nervosité	Confusion
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée, sensation vertigineuse, tremblements		Infarctus cérébral, somnolence	Perte de concentration, effets de type adrénergique
<b>Affections oculaires</b>				Embolies et thromboses de la rétine, cataracte diabétique, troubles de la vision
<b>Affections cardiaques</b>		Insuffisance cardiaque congestive	Infarctus du myocarde	Tachycardie, palpitations
<b>Affections vasculaires</b>		Thrombophlébite	Embolies et thromboses	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Embolie pulmonaire		

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Vomissement, constipation, nausées	Diarrhée, bouche sèche		
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Ictère	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Hyperhidrose	Angioœdème, acné, hirsutisme	Alopécie, rash	Urticaire, prurit
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				Glycosurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Troubles de l'érection	Saignements utérins anormaux (irréguliers, augmentation, diminution), douleur mammaire		Aménorrhée, érosions cervicales utérines, pertes cervicales, galactorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Œdème/rétention hydrique, fatigue *		Malaise, pyrexie	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Spasmes musculaires		
<b>Investigations</b>			Tolérance au glucose diminuée, pression artérielle augmentée	Test de la fonction du foie anormal, augmentation du nombre de globules blancs, augmentation du nombre de plaquettes

\* Des réactions au site de l'injection ont été associées à l'utilisation des présentations injectables de l'acétate de médroxyprogestérone.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance :

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### 4.9 Surdosage

Les patients qui reçoivent des doses pharmacologiques (400 mg par jour ou plus) d'acétate de médroxyprogestérone pour le traitement d'un cancer peuvent occasionnellement développer des effets semblables à ceux associés à l'utilisation excessive de glucocorticoïdes. Dans ces cas, seule l'observation des patients est recommandée; une réduction posologique peut être envisagée. Aucun symptôme de surdosage aigu n'a été établi.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones et apparentés, progestatifs. Code ATC : L02AB02.

Le Provera est un progestatif dépourvu d'activité œstrogène. L'activité androgène peut être considérée comme minime. A des doses adéquates, le Provera inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui empêche la maturation folliculaire et l'ovulation chez la femme en âge de procréer. Chez l'homme, des doses appropriées de Provera inhibent la fonction des cellules de Leydig, inhibant ainsi la production de testostérone endogène. L'administration quotidienne durant 10 jours d'une dose de 5 à 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone exerce le même effet que l'administration parentérale quotidienne de 20 mg de progestérone produisant une modification sécrétoire optimale d'un endomètre sensibilisé par les œstrogènes. L'acétate de médroxyprogestérone par voie orale produit également des modifications progestatives caractéristiques du mucus cervical (inhibition de la cristallisation en feuilles de fougère) et modifie l'index de maturation de l'épithélium vaginal suite à l'augmentation du nombre des cellules intermédiaires.

L'efficacité de doses pharmacologiques de Provera dans certaines formes de cancers hormonodépendants est probablement liée à une activité au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et des récepteurs à œstrogène, ainsi qu'au métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire. Dans des cultures primaires de cellules endométriales cancéreuses malignes, l'acétate de médroxyprogestérone stimule la synthèse de l'ADN dans les cellules dépourvues de récepteurs à œstrogène et à progestagène. Par contre, dans les cellules qui comportent des récepteurs, la synthèse de l'ADN est inhibée. Des doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone sont d'autre part en mesure de modifier considérablement la structure de la membrane cellulaire, ce qui entraîne une perturbation d'un certain nombre de fonctions membranaires.

Tout comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est thermogène. Une activité de type corticoïde peut se manifester en cas d'administration de doses très élevées, comme lors du traitement de certains cancers (500 mg ou plus par jour).

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique cas/témoin menée en France, une association entre l'acétate de médroxyprogestérone et le méningiome a été observée. Cette étude réalisée sur les données du système national des données de santé français (SNDS – Système national des données de santé) et incluait une population de 18 061 femmes qui avaient subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et 90 305 femmes sans méningiome. L'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml injectable a été

comparée entre les femmes ayant subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et les femmes sans méningiome. Les analyses ont révélé un risque excessif de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml [9/18 061 (0,05 %) contre 11/90 305 (0,01 %), OR 5,55 (IC à 95 % 2,27 à 13,56)]. Cet excès de risque semble principalement dû à une utilisation prolongée ( $\geq 3$  ans) d'acétate de médroxyprogestérone.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de médroxyprogestérone est résorbé rapidement par le tractus gastro-intestinal. Chez des volontaires sains, des pics de valeurs plasmatiques variant de 78,7 ng/ml à 121 ng/ml ont été observés 4,5 heures après ingestion per os de 500 mg d'acétate de médroxyprogestérone. L'administration avec la nourriture augmente la biodisponibilité de l'acétate de médroxyprogestérone. Une dose orale de 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone prise immédiatement avant ou après un repas a augmenté la  $C_{max}$  (concentration maximale) moyenne d'acétate de médroxyprogestérone (51 et 77 % respectivement) et l'ASC moyenne (aire sous la courbe de concentration en fonction du temps) (18 et 33 % respectivement). La demi-vie de l'acétate de médroxyprogestérone n'a pas été modifiée avec la nourriture. Environ 90 à 95 % de médroxyprogestérone se lie aux protéines plasmatiques. Après administration orale, l'élimination de médroxyprogestérone est caractérisée par une pharmacocinétique bi- et tri-exponentielle. La demi-vie terminale varie de 30 à 60 heures. La médroxyprogestérone est excrétée principalement par sécrétion biliaire dans les fèces. Environ 44 % de la dose orale est excrétée par voie urinaire. Les métabolites urinaires peuvent être divisés en 4 groupes :

1. des métabolites neutres non-conjugués;
2. des métabolites neutres glucuronides-conjugués;
3. des métabolites neutres sulfates-conjugués;
4. fraction acide résistante aux enzymes.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Provera comprimés contient : amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, gélatine hydrolysée (Byco C), macrogol 400, stéarate de magnésium, poudre de docusate sodique (85 %) et de benzoate de sodium (15 %) (E211).

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

5 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 ° - 25 °C).

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Provera sont emballés dans un flacon en plastique (polyéthylène de haute densité - DHPE) fermé par un opercule en plastique (polypropylène).

Provera 100 mg : flacon de 50 comprimés.

Provera 250 mg : flacon de 40 comprimés.  
Provera 400 mg : flacon de 25 comprimés.  
Provera 500 mg : flacon de 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique

#### **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Provera 100 mg Comprimés : BE061731 ; LU2007079384  
Provera 250 mg Comprimés : BE130654 ; LU2007079385  
Provera 400 mg Comprimés : BE140393 ; LU2007079386  
Provera 500 mg Comprimés : BE140384 ; LU2007079387

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :  
Provera 100 mg Comprimés : 30/10/1968  
Provera 250 mg Comprimés : 14/02/1985  
Provera 400 mg Comprimés : 11/02/1988  
Provera 500 mg Comprimés : 11/02/1988

Date de dernier renouvellement : 18/06/2007

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2025

Date d'approbation du texte : 01/2025