

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROGESTERONE RETARD PHARLON 500 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Caproate d'hydroxyprogestérone..... 500,0
mg

Pour une ampoule de 2 ml.

Excipients à effet notoire : benzoate de benzyle 0.5177 g/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable IM en ampoule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies....).
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Cycle artificiel en association avec un oestrogène.

Indications obstétricales

- Menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée.
- Menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Il est conseillé d'utiliser pour l'injection une seringue en verre. Cependant, compte tenu des études de compatibilité effectuées avec cette spécialité, il est possible d'utiliser une seringue en polypropylène. Dans ce cas, l'injection doit suivre immédiatement le remplissage de la seringue. L'injection doit toujours se faire en intramusculaire profonde, très lentement, et de préférence au niveau de la fesse ou de la partie haute du bras.

Dans les indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies).
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Cycle artificiel en association avec un oestrogène.

250 mg en injection I.M. profonde, le 16^{ème} jour du cycle (10 jours après le début de l'imprégnation estrogénique, en cas de cycle artificiel).

NB : Ce traitement n'est pas contraceptif.

Dans les indications obstétricales :

- Menace d'avortement : dès le début des symptômes, 500 mg en injection I.M. profonde chaque jour, puis tous les 2 jours jusqu'à sédation des signes aigus. Par la suite, administration d'une injection I.M. profonde par semaine, sous surveillance échographique.
- En cas de rechute, reprise immédiate du traitement à la posologie antérieurement efficace.
- Prévention d'avortements à répétition par insuffisance lutéale prouvée : dès le diagnostic de grossesse établi, une ampoule à 500 mg en injection I.M. profonde par semaine ; le traitement sera poursuivi dans tous les cas un mois après la période critique et au moins jusqu'à la 20^{ème} semaine de gestation.
- Menace d'accouchement prématuré, en rapport avec une hypermotilité utérine : 500 à 1000 mg par semaine ou tous les 2 jours.

4.3. Contre-indications

La Progestérone Retard Pharlon ne doit pas être utilisée en présence de l'une des conditions listées ci-dessous.

En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de la prise de la Progestérone Retard Pharlon, interrompre immédiatement le traitement :

- maladie veineuse thromboembolique ;
- présence ou antécédent de pathologie artérielle et cardiovasculaire (ex : cardiopathie ischémique dont infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire) ;
- diabète de type II avec complications vasculaires ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- présence de tumeur hépatique ou antécédent (bénigne ou maligne) ;

- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée ;
- hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

- L'utilisation de ce médicament doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante.

En effet, plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des anomalies chromosomiques et l'emploi de ce traitement ne ferait que retarder l'expulsion d'un fœtus mort.

- En cas d'administration prolongée, il est nécessaire de vérifier le bon déroulement de la grossesse au moyen de tests immunologiques et examens appropriés.
- Après échec d'un traitement d'un avortement imminent, suivi d'un curetage, un saignement peut survenir 8-14 jours plus tard dans des cas isolés. Ceci est dû à l'effet persistant de la Progestérone Retard Pharlon qui disparaît progressivement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée à partir de la 36^{ème} semaine de grossesse, en raison de la possibilité d'aménorrhée ou de métrorragies du post-partum.

Si une des conditions mentionnées ci-après survient ou s'aggrave, une analyse du rapport bénéfice/risque doit être faite avant de débuter ou de poursuivre la Progestérone Retard Pharlon.

Troubles circulatoires :

D'après des études épidémiologiques, l'utilisation d'estrogène/progestatif par voie orale augmente l'incidence de maladies thromboemboliques. Ainsi, une possible augmentation du risque thromboembolique ne peut être totalement écartée avec la Progestérone Retard Pharlon, en particulier en cas d'antécédents thromboemboliques.

Le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- en cas d'antécédents familiaux (accident thromboembolique veineux chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune) ;
- avec l'âge ;
- en cas d'obésité ;
- en cas d'immobilisation prolongée ;
- en cas d'intervention chirurgicale majeure ;
- en cas de traumatisme important.

En cas de survenue ou de suspicion d'un événement thromboembolique artériel ou veineux, le traitement doit être interrompu.

Tumeurs :

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de substances hormonales semblables à celle contenue dans la Progestérone Retard Pharlon. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

Autres pathologies :

Une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone a été observée pendant la grossesse chez certaines femmes ayant reçu des injections hebdomadaires de 250 mg de caproate d'hydroxyprogestérone, justifiant le dépistage de diabète gestationnel chez les femmes recevant ce traitement.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Les patientes ayant une tendance à la dépression doivent être surveillées et la prise d'hydroxyprogestérone stoppée si une dépression survient.

Des réactions immédiates (envie de tousser, dyspnée paroxystique, détresse respiratoire) pendant ou après l'injection, peuvent se produire et être évitées par une injection lente.

Ce médicament contient 1035,4 mg de benzoate de benzyle dans chaque ampoule, ce qui équivaut à 517,7 mg/ml. Le benzoate de benzyle peut augmenter le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Les résultats de certains tests biologiques peuvent également être influencés par l'utilisation de progestatifs.

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

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques :

Anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone), griséofulvine, rifabutine, rifampicine, névirapine, efavirenz et millepertuis.

Diminution de l'efficacité du progestatif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.

Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

Allaitement

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage du caproate d'hydroxyprogestérone dans le lait maternel.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de progestatifs, consulter également la rubrique 4.4.

Les données sont issues de l'expérience post-marketing, de fait il n'est pas possible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de ces évènements :

Affections du système immunitaire

- Réaction allergique (ex : rash, urticaire, ?dème)
- Réaction anaphylactoïde ou réaction immédiate à type de : envie de tousser, dyspnée paroxystique, détresse respiratoire (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Réaction au site d'injection (ex : rougeur, gonflement, douleur).
- ?dème

Affections gastro-intestinales

- Diarrhée

Affections des organes de reproduction et du sein

- Troubles du cycle (métrorragies, spotting...)

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS, code ATC : G. Système génito urinaire et hormones sexuelles

La 17 α hydroxyprogestérone possède les propriétés lutéomimétique et gestagène de la progestérone du corps jaune ovarien. Elle assure la transformation sécrétoire de l'endomètre,

favorisant la nidation.

Elle n'a pas chez la femme d'effet androgène, corticoïde ou oestrogène.

Elle possède une activité anti-estrogénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le principal métabolite est le prégnanetriol et la biotransformation n'induit pas la formation de prégnanediol.

Le principe actif est totalement biodisponible. La substance est présente dans le plasma dès la 2^{ème} heure pour atteindre un maximum le 2^{ème} jour (180 ng/ml - 420 nmol/l).

La résorption est lente. Le taux plasmatique est suffisant pour maintenir l'activité thérapeutique pendant 7 jours au moins.

L'élimination se fait de manière prépondérante par les fèces (57%). Le caproate d'hydroxyprogesterone est éliminé en totalité sous forme de métabolites en 30 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de benzyle, huile de ricin raffinée,.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille (verre incolore type I) autocassable de 2 ml. Boîte de 1 et de 3.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAYER HEALTHCARE SAS

1 RUE CLAUDE BERNARD

59000 LILLE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 308 660 5 4 : 2 ml en ampoule; boîte de 1.
- 34009 308 659 7 2 : 2 ml en ampoule; boîte de 3.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 février 1997

Date de dernier renouvellement : 18 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I