

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juillet 2015

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

Boîte de 1 (CIP : 34009 308 660 5 4)

Boîte de 3 (CIP : 34009 308 659 7 2)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE

DCI	Caproate d'hydroxyprogestérone
Code ATC (2013)	G03DA03 (progestatifs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...), - stérilité par insuffisance lutéale, - cycle artificiel en association avec un œstrogène. <p>Indications obstétricales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée, - menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine. »

<p>SMR</p>	<p><u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable : <ul style="list-style-type: none"> ○ troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...), ○ stérilité par insuffisance lutéale, ○ cycle artificiel en association avec un œstrogène. - dans l'indication obstétricale : <ul style="list-style-type: none"> ○ menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée. <p><u>Modéré</u> dans l'indication obstétricale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p><u>Indications gynécologiques</u> : en l'absence de donnée, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique des indications relevant des indications gynécologiques ne peut être définie.</p> <p><u>Indications obstétricales</u> : PROGESTERONE RETARD PHARLON n'a pas de place dans la menace d'avortement ou la prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée et a une place limitée dans la menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (nationale) : 18 février 1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
	G03D	Progestatifs
	G03DA	Dérivés pregnène 4
	G03DA03	Hydroxyprogestérone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction à compter du 1er janvier 2009.

Dans son avis en date du 6 septembre 2000, rendu dans le cadre de l'évaluation du service médical rendu, la Commission avait estimé que le niveau de service médical rendu pour cette spécialité était modéré dans les indications gynécologiques.

En application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans chacune de ses indications de l'AMM.

Le laboratoire revendique un SMR modéré dans toutes les indications de l'AMM (cf paragraphe 02.1 Indications thérapeutiques ci-après).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 œstrogène.

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. »

03.2 Posologie

« Réservé à l'adulte

Il est conseillé d'utiliser pour l'injection une seringue en verre. Cependant, compte tenu des études de comptabilités 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 œstrogène.

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 20ème semaine de gestation.
- Menace d'accouchement prématuré, en rapport avec une hypermotilité utérine : 500 à 1000 mg par semaine ou tous les 2 jours. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Indications obstétricales

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni 2 études randomisées, ouvertes :

- Une étude randomisée, ouverte¹ a comparé l'efficacité de l'hydroxyprogestérone (500 mg 2 fois par semaine en IM) à l'absence de traitement sur le critère de naissance prématurée chez des femmes avec un col utérin court et présentant une grossesse gémellaire. Le critère de jugement principal était le délai entre la randomisation et l'accouchement. Les critères de jugement secondaires étaient notamment le taux d'accouchements prématurés avant 37, 34, et 32 semaines et le nombre de réadmissions dues à une MAP.

Un total de 165 femmes a été randomisé : 82 dans le groupe hydroxyprogestérone et 83 dans le groupe absence de traitement. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant le délai médian avant l'accouchement (45 dans le groupe hydroxyprogestérone versus 51 jours dans le groupe absence de traitement ; NS). Les patientes traitées par hydroxyprogestérone ont présenté un taux significativement plus élevé

¹ Senat MV, Porcher R, Winer N et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2013;208:194.e1-8.

d'accouchements prématurés avant 32 semaines par rapport à celles n'ayant pas reçu de traitement (29% vs 12%, IC₉₅ [4,7 ; 29,0] ; p = 0,007). Les auteurs ont conclu que l'hydroxyprogestérone n'a pas prolongé le délai avant l'accouchement dans cette population à haut risque d'accouchement prématuré et qu'elle aurait potentiellement un effet péjoratif. Ils ont fait l'hypothèse que la posologie utilisée, identique à la posologie utilisée pour une grossesse monofoetale, était peut-être trop faible pour une grossesse gémellaire et que le traitement a été instauré plus tardivement (entre 24 et 31 semaines) que dans d'autres études.

- Une étude randomisée, ouverte² a comparé l'efficacité de l'hydroxyprogestérone (500 mg 2 fois par semaine en IM) à l'absence de traitement sur le critère de naissance prématurée chez des femmes avec un col utérin de longueur inférieure à 25 mm et ayant eu un épisode de MAP contrôlé par un tocolytique au cours de la grossesse. Le critère de jugement principal était le délai entre la randomisation et l'accouchement. Les critères de jugement secondaires étaient notamment le taux d'accouchements prématurés avant 37, 34, et 32 semaines et le nombre de réadmissions dues au travail prématuré.

Un total de 188 patientes a été randomisé (94 dans chaque groupe). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant le délai avant l'accouchement chez les femmes ayant subi une tocolyse (64 dans le groupe hydroxyprogestérone versus 67 jours dans le groupe contrôle ; NS). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les critères de jugement secondaires.

Par ailleurs, les publications suivantes ont été identifiées dans les indications obstétricales :

- sur l'utilisation des progestatifs (progestérone par voie vaginale^{3,4} ou hydroxyprogestérone⁵) **en cas de col court,**

Une étude⁵ multicentrique, randomisée, contrôlée (n=327 vs placebo n=330) a conclu que le caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC) administré hebdomadairement (250 mg⁶ vs placebo) ne réduisait pas la fréquence des accouchements prématurés chez les femmes enceintes nullipares dont le col était <30 mm lors de l'échographie du 2nd trimestre, c'est-à-dire dans une population à risque plus faible d'accouchement prématuré.

² Rozenberg P, Chauveaud A, Deruelle P et al. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2012;206:206.e1-9.

³ Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007; 357: 462-9.

⁴ Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 121-4.

⁵ Grobman WA, Thom EA, Spong CY et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207: 390.e1-8.

⁶ La posologie du RCP dans les indications obstétricales est de 500 mg à 1000 mg par injection IM en fonction des indications (cf paragraphe 02.2 posologie).

- sur l'utilisation du caproate de 17-hydroxyprogesterone :

- **en traitement de la menace d'accouchement prématuré en cas de grossesse singleton**^{7,8,9,10,11,12}

Une méta-analyse publiée en 1989⁸ a retenu 15 essais au cours desquels l'action des progestatifs était évaluée chez des femmes avec une grossesse « à risque » (fausses-couches, mort foetale, ou travail prématuré). Cette hétérogénéité d'inclusions s'associait à une hétérogénéité de produits utilisés (progesterone naturelle, 17 alpha hydroxy progesterone, acétate de medroxyprogesterone), et de critères d'évaluations (accouchements prématurés, fausses-couches, morts foetales et néo-natales). Les résultats de cette méta-analyse n'ont montré aucune différence dans les taux de fausses couches, de mortalité foetale ou néonatale, et des taux de prématurité, à la limite de la signification statistique en ce qui concernait les taux de prématurité.

Keirse⁹ a sélectionné les 6 essais impliquant la 17-OHPC dans une autre méta-analyse publiée en 1990. Celle-ci ne montrait pas de réduction du risque de fausse couche, mais suggérait une réduction significative du risque d'accouchement prématuré (OR : 0,50 (0,30-0,85)) et des enfants de faible poids (OR : 0,46 (0,27-0,80)), sans preuve de diminution de la morbidité et de la mortalité périnatales.

Dans l'étude plus récente de Facchinetti et al¹⁰, 60 patientes avec une grossesse singleton en MAP ont été incluses après traitement initial par atosiban, et après randomisation traitées 2 fois par semaine par 341 mg de 17-OHPC (n = 30) vs surveillance sans traitement (n = 30); chez les patientes traitées ont été observées une réduction du raccourcissement cervical ≥ 4 mm (odds ratio, 0,18; IC95% 0,04-0,66) et du taux d'accouchement prématuré (odds ratio, 0,15; IC95% 0,04-0,58). Dans la mesure où le 17-OHPC et le placebo n'ont été administrés aux patientes qu'après la prise en charge initiale similaire par atosiban, il est difficile d'analyser l'effet propre du 17-OHPC dans cette étude.

Dans une revue Cochrane (2014), Su et al¹¹ ont inclus 8 études (538 femmes), et ont conclu que certaines données suggéraient que les progestatifs contribuaient à réduire les accouchements prématurés < 37 SA et à prolonger la grossesse et diminuer les petits poids de naissance. Cependant, ils ont constaté que la puissance de la méta-analyse était limitée par la variété des progestatifs, des dosages et des voies d'administration.

La récente méta-analyse de Saccone et al (2015)¹² incluant 5 essais randomisés contrôlés a également conclu à un bénéfice limité d'une maintenance de la tocolyse par 17-OHPC après le traitement initial d'une MAP : prolongation significative de la grossesse, et poids de naissance significativement plus élevé, mais incidences d'accouchement prématuré, détresse respiratoire néo-natale, admission en unité de soins intensifs néo-natales, mort néonatale, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragie intra-ventriculaire, entérocolite nécrosante et sepsis néo-natal similaires dans les groupes 17-OHPC et contrôle.

⁷ Kaupilla A, Hartikainen-Sorri AL, Olli J, et al. Suppression of threatened premature labor by administration of cortisol and 17 alphahydroxyprogesterone caproate: A comparison with ritodrine. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 404-8.

⁸ Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; 96: 265-74.

⁹ Keirse MJNC. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 149-54.

¹⁰ Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:453.e1-4. discussion 421.

¹¹ Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD006770. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb 4.

¹² Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. [Am J Obstet Gynecol](#) 2015;213:16-22

- en prévention des récurrences d'accouchement prématuré en cas de grossesse singleton^{13,14,15,16,17,18,19,20}

L'utilisation de 17-OHPC chez les patientes avec antécédents d'accouchements prématurés est actuellement encore largement fondée sur les résultats de l'étude de Meis et al¹³. Cette étude randomisée, en double aveugle contre placebo avec analyse des résultats «en intention de traiter», évaluait le caproate de 17 alpha-hydroxyprogesterone sous forme d'une injection intramusculaire de 250 mg⁶ par semaine versus une solution placebo huileuse inerte : 310 femmes recevaient le 17-OHPC et 153 le placebo. Ce ratio 2 : 1 de la randomisation tenait à la pénibilité des injections huileuses, non contrebalancées par un bénéfice prévisible dans le groupe placebo. Les critères d'inclusion étaient : antécédent d'accouchement prématuré spontané entre 20 SA et 36 SA + 6 j. Le traitement était débuté entre 16 et 20 SA et poursuivi jusqu'à 36 SA. Dans cette étude, l'administration de 17-OHPC était associée à une réduction significative du taux d'accouchement prématuré < 37 SA (36,3% dans le groupe sous 17-OHPC vs 54,9% dans le groupe placebo; risque relatif [RR], 0,66; IC95% 0,54–0,81), <35 SA (20,6% vs 30,7%; RR, 0,67; IC95% 0,48–0,93), et < 32 SA (11,4% vs 19,6%; RR, 0,58; IC95% 0,37–0,91), mais pas des fausses couches avant 20 SA.

Cette réduction des accouchements très prématurés s'accompagnait d'une amélioration des issues néonatales en ce qui concernait les poids de naissance inférieurs à 2 500 g (OR : 0,66 (0,51-0,87)), le besoin d'oxygène (OR : 0,62 [0,42-0,92]) et le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (0/305 dans le groupe progestérone vs 4/152 dans le groupe placebo ; p < 0,05). La réduction de la mortalité néonatale n'était pas significative (OR : 0,44 [0,17-1,13]) mais la puissance de l'étude n'avait pas été calculée pour cet objectif.

Cette étude apportait des arguments en faveur de l'efficacité de la 17 alpha-hydroxyprogesterone débutée entre 16 et 20 SA en prévention des récurrences de prématurité ainsi que de certaines issues néo-natales (besoin d'oxygène, entérocolite ulcéro-nécrosante) dans les grossesses uniques, mais ne permettait pas de s'appuyer sur ses résultats concernant la prévention des fausses couches spontanées précoces ou du deuxième trimestre avant 20 SA, ou encore comme adjuvant d'un traitement tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré.

Dans leur méta-analyse, Sanchez-Ramos et al¹⁴ ont conclu en 2005 que les femmes traitées par 17-OHPC en prévention de l'accouchement prématuré avaient un risque réduit d'avoir un enfant de poids < 2 500 g (OR 0.50, IC 95% 0.36-0.71).

Dans une revue Cochrane de 2006, Dodd et al¹⁵ ont constaté que le traitement par 17-OHPC intramusculaire était associé à une réduction du risque d'accouchement prématuré avant 37 SA, du risque de poids de naissance inférieur à 2500 g, mais que les données provenaient essentiellement de l'étude de Meis et al (2003), et qu'on ne pouvait conclure à une amélioration concernant les autres issues néo-natales ou à plus long terme, ou concernant les potentiels effets adverses.

¹³ Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2379-85.

¹⁴ Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progesterone agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2005, 105: 273–9.

¹⁵ Dodd JM, Flenady V, Cincotta R et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004947. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth.

¹⁶ Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;7:CD004947.

¹⁷ Caritis SN, Venkataramanan R, Thom E et al. Relationship between 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:128.e1-6.

¹⁸ Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17α-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 421-6.

¹⁹ Confirmatory Study of 17P Versus Vehicle for the Prevention of Preterm Birth in Women with a Previous Singleton Spontaneous Preterm Delivery. website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004029?term=preterm+birth&rank=1>

²⁰ Lim AC, Schuit E, Papatsonis D et al. Effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on cervical length in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 426-30.

Dans une autre revue Cochrane plus récente de 2013¹⁶, les mêmes auteurs ont conclu à un effet différent selon la voie d'administration du progestatif concernant la détresse respiratoire néonatale, mais n'ont pas jugé possible d'évaluer les effets du choix du progestatif et de la voie d'administration pour la majorité des issues néo-natales. Les conclusions de Meis et al ont été renforcées par l'étude de Caritis et al¹⁷, démontrant que parmi 413 femmes traitées par 17-OHPC, une concentration plasmatique de 17-OHPC dans le quartile le plus bas était associée à un risque accru d'accouchement prématuré, et à un accouchement plus précoce.

Cependant, l'une des questions soulevées par l'étude de Meis et al¹³ était le taux inhabituellement élevé des accouchements prématurés dans le groupe témoin (54,9 %). Les auteurs ont expliqué ce très haut risque par la précocité des accouchements prématurés survenus dans les antécédents, 31 SA en moyenne. Toutefois, au cours de la 1^{ère} phase de l'étude, 150 patientes avaient été randomisées, 65 dans le groupe 17-OHPC, 39 dans le groupe placebo, et le taux d'accouchement prématuré dans le groupe placebo était de 36%. La question qui se posait est ainsi de savoir pourquoi ce taux était ensuite de 54,9% avec les mêmes investigateurs.

La seconde question était celle de la validité externe de ces résultats dans des groupes de patientes ne présentant pas un risque aussi élevé¹⁸. La seule façon de répondre à ces questions était d'effectuer un autre essai 17-OHPC vs placebo, qui a été requis par la Food and Drug Administration.

Un essai clinique multicentrique, randomisé, en double-aveugle, évaluant chez les femmes ayant une grossesse singleton et un antécédent d'accouchement prématuré singleton, l'action du 17-OHPC en injection de 250 mg/mL, versus placebo (excipient) est en cours depuis octobre 2009 (ie, "Confirmatory Study of 17P Versus Vehicle for the Prevention of Preterm Birth in Women with a Previous Singleton Spontaneous Preterm Delivery").

Cet essai devrait être achevé en juin 2016, et les conclusions devraient être disponibles en décembre 2016¹⁹. Les inclusions seront effectuées entre 16 SA et 20 SA + 6 jours au moment de la randomisation, datation fondée sur les données cliniques et la première échographie disponible. L'antécédent d'accouchement prématuré sera défini par un accouchement entre 20 et 36 SA après travail spontané ou rupture prématurée des membranes. Les critères d'exclusion seront notamment : grossesses multiples, grossesses avec malformation fœtale majeure ou mort fœtale, cerclage, ou pathologies maternelles.

Les critères principaux de jugement de cet essai seront l'accouchement prématuré avant 35 SA, et la morbidité/mortalité néonatale mesurée par une variable composite comprenant : mort néonatale, hémorragie intra-ventriculaire de grade 3 ou 4, syndrome de détresse respiratoire, dysplasie broncho-pulmonaire, entéro-colite ulcéro-nécrosante, sepsis.

Les objectifs secondaires seront:

- exclure un doublement du risque de mort périnatale (16-24 SA) [« safety issue »]
- accouchements prématurés avant 32 SA
- accouchements prématurés avant 37 SA
- mort néonatale (dans les 28 jours) à 24 SA ou plus [« safety issue »]

- en prévention des accouchements prématurés en cas de grossesse multiple^{21,22,23,24,25,26,27,28}

Hartikainen-Sorri et al²¹ ont n'ont pas mis en évidence de bénéfice du traitement préventif par 500 mg de 17-OHPC débuté au 3^{ème} trimestre et pris jusqu'à la 37^{ème} SA chez 77 femmes avec grossesse gémellaire dans une étude contrôlée vs placebo en double aveugle.

Dans un essai plus large, Rouse et al²⁹ ont également évalué dans un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle chez 655 femmes avec une grossesse gémellaire, traitées par 250 mg⁶ de 17-OHPC hebdomadaire débuté à 16-20 SA et arrêté à 35 SA, et ont abouti aux mêmes conclusions.

Dans un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle parmi 1 450 femmes avec une grossesse gémellaire bichoriale, 240 femmes éligibles ont été incluses (160 ont reçu 250 mg de 17-OHPC hebdomadaire débuté à 15-23 SA, 80 un placebo) ; l'âge gestationnel moyen à l'accouchement n'était pas différent, la médiane de l'âge gestationnel à l'accouchement de + 3 jours en faveur du placebo (P = 0.02)²³.

Caritis et al²⁵ ont trouvé chez les femmes présentant une grossesse gémellaire et traitées par 17-OHPC une corrélation entre les concentrations les plus élevées du produit, et un accouchement plus précoce.

Deux autres essais n'ont pas mis en évidence de bénéfice du traitement par 250 mg²⁶ ou 500 mg²⁴ hebdomadaire de 17-OHPC en cas de grossesse gémellaire et de col court, et un essai n'a pas montré d'effet du traitement par 250 mg⁶ hebdomadaire de 17-OHPC sur le raccourcissement du col.

Senat et al²⁸ ont rapporté un taux significativement plus élevé d'accouchement avant 32 semaines chez les patientes présentant un col court traitées par 17-OHPC vs placebo (29% [n=24/82] vs 12% [n=10/83]; p=0,007). En revanche, Mulder et al²⁷ n'ont pas trouvé de modification des 3 paramètres biométriques fœtaux, ni du poids de naissance dans une étude randomisée contrôlée (17-OHPC n = 52 vs placebo n = 58).

Un essai randomisé contrôlé chez 56 femmes présentant une grossesse triple, un traitement prophylactique par 17-OHPC ne modifiait pas l'âge gestationnel lors de l'accouchement, et était associé à une augmentation des pertes fœtales du second trimestre²⁹.

²¹ Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692-5

²² Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.

²³ Combs CA, Garite T, Maurel K. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221.e1-8.

²⁴ Senat MV, Porcher R, Winer N. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208: 194.e1-8.

²⁵ Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y et al. Relationship between 17-hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Nov;207(5):396.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.001. Epub 2012 Aug 6.

²⁶ Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- α hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23: 1360-4.

²⁷ Mulder EJ, Versteegh EM, Bloemenkamp KW et al. Does 17- α -hydroxyprogesterone caproate affect fetal biometry and birth weight in twin pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42: 329-34.

²⁸ Senat MV, Porcher R, Winer N. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208: 194.e1-8.

²⁹ Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 248.e1-9.

4.1.2 Indications gynécologiques

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. Il n'a pas été identifié de données publiées sur le caproate d'hydroxyprogestérone administré par voie IM dans les différentes indications gynécologiques. Les données identifiées concernent l'évaluation de l'efficacité de la progestérone par voie orale ou vaginale.

04.2 Tolérance

► Dans l'étude de Meis et al¹³, un total de 231 femmes (50%) a rapporté au moins un effet indésirable : réaction locale au point d'injection avec douleur (34,2%), gonflement (14,1%), prurit (11,3%), ecchymoses (6,7%). Cette étude a également rapporté un taux non significativement accru de morts fœtales et de fausses couches chez les femmes qui recevaient 17-OHPC.

Un risque accru de diabète gestationnel a été mis en évidence dans deux études randomisées contrôlées destinées à évaluer ce risque^{30,31}, non retrouvé dans une étude randomisée contrôlée d'effectifs plus faibles³², et dans une étude ancillaire d'effectifs plus importants³³.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30 mars 2006 au 8 juillet 2013) qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi et contre-indications (cf annexe).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel Hiver 2014), PROGESTERONE RETARD PHARLON n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 6 septembre 2000, la place de PROGESTERONE PHARLON RETARD dans la stratégie thérapeutique est la suivante.

4.4.1 Indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable

- **Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...)**

En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans ces indications, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique des troubles liés à une insuffisance en progestérone ne peut être définie.

³⁰ Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30: 2277-80.

³¹ Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114:45-9.

³² Wolfe K, Dearmond C, How H et al. The rates of abnormal glucose challenge tests and gestational diabetes in women receiving 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Perinatol* 2011;28: 741-6.

³³ Gyamfi C, Horton AL, Momirova V. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: 392.e1-5.

- Stérilité par insuffisance lutéale

Selon les recommandations du CNGOF³⁴, il est recommandé de faire un soutien lutéal par progestérone après induction de l'ovulation par gonadotrophines (grade B).

En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans cette indication, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique de la stérilité par insuffisance lutéale ne peut être définie.

- Cycle artificiel en association avec un œstrogène.

Selon les recommandations de l'ANSM^{35,36}, le THM reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. Les progestatifs sont indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause uniquement chez les femmes non hystérectomisées en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul³⁷.

En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans cette indication, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique du cycle artificiel en association avec un œstrogène ne peut être définie.

4.4.2 Indications obstétricales

- Menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée

Les données sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone dans le traitement des menaces de fausses couches au 1^{er} trimestre sont insuffisantes pour recommander la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON dans cette indication.

- Menace d'accouchement prématuré (MAP) en rapport avec une hypermotilité utérine

Compte tenu des données disponibles, il n'apparaît pas justifié de recommander l'utilisation de la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON en cas de col utérin court. En fonction des antécédents, de l'examen clinique et des résultats des explorations antérieures, la prise en charge doit comporter le traitement précoce d'une éventuelle vaginose bactérienne, et/ou faire discuter un cerclage cervical ou un traitement par progestérone naturelle, dans une stratégie préventive globale et personnalisée.

Compte tenu des données disponibles, la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON peut être proposée dans la prévention des récives d'accouchement prématuré en cas de grossesse singleton. Cette indication sera à reconsidérer en fonction des résultats de l'essai multicentrique randomisé en double-aveugle, évaluant chez les femmes ayant une grossesse singleton et un antécédent d'accouchement prématuré singleton, l'action du caproate d'hydroxyprogestérone en injection hebdomadaire de 250 mg/mL, actuellement en cours, et dont les conclusions devraient être disponibles en décembre 2016.

En traitement de la MAP en cas de grossesse singleton, les données, bien qu'en faveur d'une action possible du caproate d'hydroxyprogestérone pour prolonger la grossesse, réduire le taux d'accouchements prématurés <37 SA et diminuer les petits poids de naissance, n'apparaissent pas suffisantes pour recommander la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON comme traitement de la MAP en cas de grossesse singleton, en l'absence de preuve de diminution de la morbidité et de la mortalité périnatales.

Compte tenu des données cliniques, il n'est pas recommandé d'administrer la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la MAP en cas de grossesse multiple.

³⁴ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique La prise en charge du couple infertile. 10/12/2010.

³⁵ ANSM. Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM. Point d'étape. Juin 2006.

³⁶ ANSM. Traitement hormonal de la ménopause (THM). 12/02/2008.

³⁷ HAS. Réévaluation du Service Médical Rendu UTROGESTAN 28/05/2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 septembre 2000 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...)

- ▀ L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▀ En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans ces indications, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique des troubles liés à une insuffisance en progestérone ne peut être définie.

- Stérilité par insuffisance lutéale

- ▀ L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▀ En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans cette indication, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique de la stérilité par insuffisance lutéale ne peut être définie.

- Cycle artificiel en association avec un œstrogène.

- ▀ L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▀ En l'absence de donnée clinique sur l'utilisation du caproate d'hydroxyprogestérone par voie IM dans cette indication, la place de PROGESTERONE RETARD PHARLON dans la stratégie thérapeutique du cycle artificiel en association avec un œstrogène ne peut être définie.

5.1.2 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

- ▀ Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans la menace d'avortement ou la prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée et moyen dans la menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non.

► **PROGESTERONE RETARD PHARLON** n'a pas de place dans la menace d'avortement ou la prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée et a une place limitée dans la menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine (cf chapitre 4.4.2 Place dans la stratégie thérapeutique).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par **PROGESTERONE RETARD PHARLON** :

- est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :

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

ainsi que dans l'indication obstétricale :

- menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée.

- est modéré dans l'indication obstétricale : menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne :

- un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication obstétricale : menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine,

- un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :

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

Ainsi que dans l'indication obstétricale : menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► Conditionnements

En prévention des récurrences d'accouchement prématuré en cas de grossesse singleton, les injections de 250 mg/semaine de caproate d'hydroxyprogestérone administrées par voie intramusculaire de 16–21 SA à 36 SA sont les mieux documentées. Or, la posologie de l'AMM dans les indications obstétricales est de 500 mg à 1000 mg par injection IM en fonction des indications.

Annexe : Dates et teneur des rectificatifs survenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence

	Libellé de l'AMM en mars 2009	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 12/01/2012
Posologies	<p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p>Il est conseillé d'utiliser pour l'injection une seringue en verre. Cependant, compte tenu des études de comptabilités 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.</p>	<p>➤ Modification du 9 novembre 2011</p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p>Il est conseillé d'utiliser pour l'injection une seringue en verre. Cependant, compte tenu des études de comptabilités 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.</p> <p>...</p> <p>NB: Ce traitement n'est pas contraceptif.</p>
Contre-indications	<p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)</p> <ul style="list-style-type: none"> -les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) -les barbituriques -la griséofuline -la rifabutine -la rifampicine. 	<p>➤ Modification du 9 novembre 2011</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)</p> <ul style="list-style-type: none"> -les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) -les barbituriques -la griséofuline -la rifabutine -la rifampicine. <p>La Progestérone Retard Pharlon® ne doit pas être utilisée en présence de l'une des conditions listées ci-dessous.</p> <p>En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de la prise de la Progestérone Retard Pharlon®, interrompre immédiatement le traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie veineuse thromboembolique;

	Libellé de l'AMM en mars 2009	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 12/01/2012
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 au caproate d'hydroxyprogestérone ou à l'un des excipients.
<p>Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p><u>Mises en garde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 œuf mort. - 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. 	<p>➤ Modification du 9 novembre 2011</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 œuf 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.

	Libellé de l'AMM en mars 2009	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 12/01/2012
		<p>Si une des conditions mentionnées ci-après survient ou s'aggrave, une analyse du rapport bénéfice/risque doit être faite avant de débiter ou de poursuivre la Progestérone Retard Pharlon®.</p> <p>- 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> o en cas d'antécédents familiaux (accident thromboembolique veineux chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune); o avec l'âge; o en cas d'obésité; o en cas d'immobilisation prolongée; o en cas d'intervention chirurgicale majeure; o en cas de traumatisme important. <p>En cas de survenue ou de suspicion d'un événement thromboembolique artériel ou veineux, le traitement doit être interrompu.</p> <p>- 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.</p> <p>- Autres pathologies : Une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone a été observée pendant la grossesse chez certaines</p>

	Libellé de l'AMM en mars 2009	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 12/01/2012
		<p>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-violets. 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 de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères. Les résultats de certains tests biologiques peuvent également être influencés par l'utilisation de progestatifs.</p>
Effets indésirables	Troubles du cycle (métrorragies, spotting...).	<p>➤ Modification du 9 novembre 2011</p> <p>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 événements:</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaction allergique (ex: rash, urticaire, œdème). - Réaction anaphylactoïde ou réaction immédiate à type de: envie de tousser, dyspnée paroxystique, détresse respiratoire (voir rubrique 4.4). <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (ex: rougeur, gonflement, douleur). - Œdème. <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée. <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles du cycle (métrorragies, spotting...).