

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

chlormadinone**LUTERAN 5 mg, comprimé**

B/1 plaquette de 10 comprimés (CIP : 34009 306 332 0 5)

LUTERAN 10 mg, comprimé

B/1 plaquette de 12 comprimés (CIP : 34009 339 433 0 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	G03DB06 (progestatif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). - Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. - Endométriose. - Cycle artificiel en association avec un estrogène. - Dysménorrhée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	LUTERAN 5 mg : 31/01/1996 (procédure nationale) LUTERAN 10 mg : 25/07/1995 (procédure nationale) Rectificatifs du 17/02/2011 (cf annexe)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2015 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03D progestatifs G03DB dérivés prénadiene G03DB06 chlormadinone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2010 (JO du 01/06/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 27/01/2010, et dans l'avis du 28/05/2014 de réévaluation du SMR de l'indication « Cycle artificiel en association avec un estrogène. » dans le cadre de la réévaluation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, la Commission a considéré que le SMR de LUTERAN 5 mg et LUTERAN 10 mg restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).

- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni un PBRRER couvrant la période entre le 18 novembre 2009 et le 17 novembre 2012 qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal mais qui indique que 2 signaux restent sous surveillance ; le cancer du sein et les risques de thrombose veineuse et d'événements thromboemboliques ».

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), LUTERAN 10 mg a fait l'objet de 306 913 prescriptions et LUTERAN 5 mg de 92 538 prescriptions.

LUTERAN 10 mg a été principalement prescrit dans la prise en charge d'une contraception (27% des prescriptions, indication hors AMM), examen gynécologique de routine (13%), menstruation trop abondante et trop fréquente (13%).

Le faible nombre de prescriptions de LUTERAN 5 mg ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les irrégularités menstruelles¹, syndrome prémenstruel², mastodynies, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes^{3,4,5}, endométriose^{6,7}, cycle artificiel en association avec un estrogène, dysménorrhée et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 27/01/2010 et du 28/05/2014, la place des spécialités LUTERAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9

² Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3.

³ Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N *et al.* Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. On behalf of the CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010 ;152 : 133–7

⁴ Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2.

⁵ CNGOF – Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Recommandations pour la pratique Clinique – décembre 2011 – Actualisation de la prise en charge des myomes.

⁶ Management of women with endometriosis - Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE Endometriosis Guideline Development Group - September 2013

⁷ Brown J, Kives S, Akhtar M. Cochrane Database Syst Rev. 2012. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis.3

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 27/01/2010 et du 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)

- ▮ L'ensemble des troubles liés à une insuffisance en progestérone peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LUTERAN 10 mg et LUTERAN 5 mg reste important dans l'indication « Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) ».

5.1.2 Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

- ▮ Les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes peuvent entraîner une altération de la qualité de vie et une anémie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LUTERAN 10 mg et LUTERAN 5 mg reste important dans l'indication « Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes ».

5.1.3 Endométriose

- ▮ Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de seconde intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LUTERAN 10 mg et LUTERAN 5 mg reste important dans l'indication « Endométriose ».

5.1.4 Dysménorrhée

- ▮ Les douleurs peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de seconde intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LUTERAN 10 mg et LUTERAN 5 mg reste important dans l'indication « Dysménorrhée ».

5.1.5 Cycle artificiel en association avec un estrogène

- ▮ L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Il est recommandé d'associer un traitement progestatif au traitement estrogénique chez les femmes non hystérectomisées en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul. Il existe des alternatives thérapeutiques : autres traitements progestatifs.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

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 seul.

Ils ont donc, en association au traitement estrogénique, le même impact sur la santé publique que les spécialités associant un estrogène et un progestatif dans chacune des deux indications du traitement hormonal de la ménopause.

Cet intérêt est faible dans le traitement des symptômes de déficit en estrogènes et absent dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LUTERAN 10 mg et LUTERAN 5 mg reste important dans l'indication « Cycle artificiel en association avec un estrogène » chez les femmes ménopausées non hystérectomisées et dans les limites définies pour l'utilisation des traitements estrogéniques auxquels elle est associée, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

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 les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Dans l'indication « Cycle artificiel en association avec un estrogène » la Commission recommande :**

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'Afssaps (cf annexe), notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

ANNEXE

Modifications apportées aux rubriques 4 « Données cliniques » et 5 « Propriétés pharmacologiques » du RCP

	AMM en vigueur au 27 janvier 2010		AMM en vigueur au 17 février 2011
	Lutéran [®] 5mg	Lutéran [®] 10mg	Lutéran [®] 5mg et 10mg
4. DONNEES CLINIQUES			
4.1. Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) - Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. - Endométriose. - Cycle artificiel en association avec un estrogène. - Dysménorrhée. 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). - Cycle artificiel en association avec un estrogène. - Dysménorrhée 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). • Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. • Endométriose. • Cycle artificiel en association avec un estrogène. • Dysménorrhée.
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>RESERVE A L'ADULTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 2 comprimés par jour en une ou 2 prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus. - Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 2 comprimés pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique. - Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 1 à 2 comprimés par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour. - Endométriose (traitement continu) : 2 comprimés par jour. 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune: 4 comprimés par jour, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus. - Cycle artificiel en association avec un estrogène: en règle générale, 4 comprimés pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique. 	<p>RESERVE A L'ADULTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune: 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus. Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée. • Cycle artificiel en association avec un estrogène: en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique. Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée. • Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes: 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour. • Endométriose (traitement continu): 10 mg par jour.

			<p>Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysménorrhée: 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus. <p>Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.</p>
4.3 Contre-indications	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accidents thrombo-emboliques en évolution - Altérations graves de la fonction hépatique - Hémorragies génitales non diagnostiquées 	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents thrombo-phlébitiques en évolution. - Altérations graves de la fonction hépatique. - Hémorragies génitales non diagnostiquées. 	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidents thrombo-emboliques en évolution. • Altérations graves de la fonction hépatique. • Hémorragies génitales non diagnostiquées.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p><u>Mises en garde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes. - Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. <p>Bien qu'aucun risque thrombo-embolique ni métabolique n'ait jamais été observé, il ne peut être totalement écarté.</p> <p>La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine, • accidents thrombo-emboliques, • céphalées importantes. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé. 	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes. - Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. - Bien que des risques thromboemboliques et métaboliques n'aient jamais été signalés avec LUTERAN, ils ne peuvent être totalement écartés. La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite de troubles suivants: <ul style="list-style-type: none"> • troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine, • accidents thromboemboliques, • céphalées importantes. - En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé. 	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.</p> <p>Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.</p> <p>Bien que des risques thrombo-emboliques et métaboliques n'aient jamais été signalés avec LUTERAN, ils ne peuvent être totalement écartés.</p> <p>La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine, • accidents thrombo-emboliques, • céphalées importantes. <p>En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les</p>

	<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic. - En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose. En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire. - Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre. - Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète. 	<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic. - En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose. En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire. - Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre. - Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète. 	<p>patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic. • En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose. • En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire. • Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre. • Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocardique, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> + Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine ; rifabutine ; rifampicine. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction</p>	<p>Associations nécessitant des précautions d'emploi + Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, pirimidone, fosphénytoïne), barbituriques, griséofulvine, rifabutine, rifampicine.</p>	<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoïne, nevirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) Diminution de l'efficacité du progestatif.</p>

	<p>enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par inducteur et après son arrêt.</p>	<p>Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) pourraient modifier le métabolisme des progestatifs. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par inducteur et après son arrêt.</p>	<p>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.</p>
<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p>	<p>- GROSSESSE : Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs 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, voire non androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).</p> <p>- ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.</p>	<p><u>Grossesse</u> Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou foetotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u> La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.</p>	<p><u>Grossesse</u> Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou foetotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u> La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>- Modifications des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.</p>	<p>- Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.</p>	<p>Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs. - Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit. - Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs. - Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux. - Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement. 	<p>Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.</p> <p>Exceptionnellement: prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.</p> <p>Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement</p> <p>(possibilité d'ictère cholestatique et de prurit).</p>
4.9 Surdosage		Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.	Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES			
5.1 Propriétés pharmaco dynamiques	<p>HORMONES/PROGESTATIFS (G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles)</p> <p>L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle, - administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action antigonadotrope modérée. Comme les autres progestatifs de cette classe, action antiestrogène. - absence d'effet androgénique. 	<p>PROGESTATIFS Code ATC : G03DB06 (G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles)</p> <p>L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle, - comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène, - absence d'effet androgénique, - l'acétate de chlormadinone, administré du 5ème au 25ème jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet antigonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes. » 	<p>PROGESTATIFS. Code ATC: G03DB06 (G: Système Génito-urinaire et hormones sexuelles).</p> <p>L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle, • comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène, • administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action anti-gonadotrope modérée. • l'acétate de chlormadinone, administré du 5ème au 25ème jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet antigonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes. • absence d'effet androgénique