

EDITOR'S NOTE: 11/22/2013, Revision 01:1-59; (Initial English submission copy for distribution.)

This document contains an English translation of a 27-page French study dated Feb. 2, 2003 on the side effects of the use of megestrol acetate for the prevention or interruption of heat/estrus in cats & dogs. The documented study was written by the French "CNPV" which translates as:

"The National Commission Of Veterinary Pharmacovigilance". For readers of this study, the word "pharmacovigilance" is meant as "pharmaceutical drug safety". Another organization noted in the report is the "AFSSA" which translates to the "French Agency For Food Safety".

<http://tinyurl.com/mpcnc6x>

The CNPV report that follows these added "Editor's Note" pages was originally published in French. I have diligently translated the document to legible English **to the best of my ability**. Translation to English was done through the use of Babylon translation software as well as Google translation.

In some instances in the original document, translation to English was difficult. The English translation MAY contain errors in the wording due to French terminology and also because of diverse linguistical differences between the French & English languages.

Errors in the linguistical translation of any document is almost certain, especially when dealing with medical terminology. However, the final translation of the document to English is

correct enough for the reader to understand the terminology and ideas being presented by the French CNPV researchers.

Let it be noted that the statistics & numbers listed in the bar graphs, charts, & tables are CORRECT as transcribed from the original French document. Also note that some of the numerical totals in the charts are averages rather than sums of the column totals.

As stated, the French report is a study of the use of megestrol acetate (MA) in cats and dogs to prevent or interrupt heat/estrus. A brief summary of the 27-page document is this:

**"The analysis of short and medium-term megestrol acetate (MA) use included more than 700,000 cats and found that incidence of MA risk occurred in two cats out of 100,000 felines. Regarding both cats and dogs, the study analyzed medical reports, going back to 1994, which rendered .074 cases of adverse reactions per 100,000 MA tablets administered. That is less than one case in a million tablets used. The study concludes:**

**"The incidence of reactions, following the administration of these oral megestrol acetate-based progestin products, then seems low." (Translation)**

---

I sincerely hope that veterinarians here in the USA and abroad, as well as members of the "Alliance for Contraception in Cats & Dogs" (ACC&D) and other organizations who are opposed to the use of MA in cats and dogs for controlling estrus will study this report objectively.

As you will see after reading the report, the incidence of side effects of MA is very low even with the high doses cited in the study. **Keep in mind that feral cat caretakers use MUCH LOWER doses for their feral colonies than those listed in this study.** Maybe veterinarians will be more likely to prescribe MA for feral cat caretakers once they see the results of this study.

**Please do NOT follow the doses listed in this report if you are a feral cat colony caretaker. Use ONLY the low doses I have outlined on my website:**

[www.birthcontrolforcats.com](http://www.birthcontrolforcats.com)

I have included the translated English version of the study as well as the original French version of the study in PDF format.

If you find any errors in my translation, please contact me at my website [www.birthcontrolforcats.com](http://www.birthcontrolforcats.com) & I will amend the translated document. Future amended copies of this translated document will show revision dates & version numbers at the top & bottom of the "Editor's Notes" pages of the document.

Maybe someday the “powers that be” will accept the fact that megestrol acetate is SAFE to use on feral cat colonies in LOW doses to prevent millions of unwanted litters until proper TNR (Trap-Neuter-Return) can be implemented on the colonies.

This report is presented to the reader for informational & educational purposes only. I assume no liability for errors in translation nor for the use or misuse of the information in this report. Again, do NOT use the dosage amounts listed in this report on any cat or dog. Consult my web site for proper use of low dosages of megestrol acetate for feral cat colonies.

Dean Jones, Editor-Webmaster

[www.birthcontrolforcats.com](http://www.birthcontrolforcats.com)

Last edited translation date (mm/dd/yr): 11/22/2013, Revision 01: 1-59; (Initial submission copy for distribution.)

This page marks the end of the "Editor's Notes" pages.

English translation of French document follows this page.

**National Commission Of  
Veterinary Pharmacovigilance**

**Pharmacovigilance's expert opinion of the 2 cases  
reported to CNPV of 12/09/2003**

**Assessment of the side effects of  
the short-term and medium-term usage of  
megestrol acetate based oral  
progestins for the prevention & interruption  
of heat/estrus in domesticated carnivores.**

**Commission of December 9, 2003**

I, Gerard Keck, president of the National Committee of Veterinary Pharmacovigilance  
certify that the expert report and conclusions presented in this report:

**Adverse Side Effects of Short-Term & Medium-Term Use of  
Megestrol Acetate Based Oral Progestins  
Used For The Prevention & Interruption  
of Heat In Dogs & Cats**

were adopted at the meeting of the National Committee of Veterinary Pharmacovigilance of  
December 09, 2003.

Fougères, France. February 2, 2003

**GERARD KECK**

# Report On The Side Effects Of Usage Of Megestrol Acetate-Based Progestins For The Prevention And The Interruption Of Heat Cycles In Domesticated Cats & Dogs

---

## INTRODUCTION

The National Commission of Veterinary Pharmacovigilance was entered on 30 May 2002 by AFSSA - ANMV (National Agency of Veterinary Medicinal products) of a request for an opinion on the side effects in short-term and medium-term use of oral progestins such as megestrol acetate which is used for the prevention and the interruption of heat among carnivores.

This application is the result of two complaints from cat owners who stated that after taking a veterinary medicinal product known as megestrol acetate noted the appearance of:

- a complicated pyometra of acute renal failure after a single dose
- mammary tumors after several doses.

In both cases, the uterine disorders & breast tumors resulted in the death of the animal. These complaints emphasize the lack of information on the risks involved in taking this drug both on the package leaflet & when buying from pharmacies (this product is distributed exclusively in pharmacies).

These veterinary drugs of megestrol acetate base for carnivores can benefit from an exemption from the regulation of poisonous substances when:

- These veterinary drugs are administered orally in the form of tablets,
- The limited dose of active ingredient per tablet (per unit) is 20 mg
- The maximum quantity of substance delivery to the public is 200 mg (decree of December 03, 1986

*Amending for pets the decree of July 20, 1949 laying on the exemption of the regulation of poisonous substances intended for veterinary medicine).*

In the double objective to assess the risks associated with the administration of these veterinary medicines and to reconsider this particular provision regarding the exemption, the AFSSA asked the Commission to clarify the frequency and characteristics of risks related to the use of all the megestrol acetate veterinary drugs used for the prevention and the interruption of heat.

Megestrol acetate is a synthetic progestin steroid progesterone derivative used only by oral dosing. Its contraceptive effect is due to inhibition at the hypothalamic level of pulsatile GnRH secretion and thus secondarily cyclical secretion of pituitary FSH and LH, thus inducing a prolonged anoestrus. This molecule, like other synthetic progestogens, is also a non-selective affinity for progesterone receptors present in the target organs of sex steroid hormones such as the uterus and breasts. In the uterus, megestrol acetate can induce hyperplasia glandulo kystique variable intensity and in the breast it causes an increase in the local production of growth factors GH (growth hormone) and IGF 1-5 (insulin like growth factors) leading to breast enlargement. It also has a central action on the limbic system and antagonizes the effect of insulin (11). Its anti-androgenic action (11) justifies its use during hyper-sexualism/estrus.

This study focused on 11 veterinary drugs for which reports of periodic safety were provided by the brand's licensees of marketing. A total of 98 declarations submitted during the period 1994-2002 were studied. 70 of these statements relate to reactions occurring in cats after administration and 28 other ones occurring in dogs. During this period a total of 131,937,960 tablets were sold.

This report is structured as follows:

- Study of side effects reported in cats
- Study of reported adverse reactions in dogs
- Bibliographic data
- Conclusion and proposals



## 1. STUDY OF SIDE EFFECTS REPORTED IN CATS

### 1.1. MEGESTROL ACETATE BASED DRUGS FOR THE PREVENTION AND INTERRUPTION OF HEAT

Eight veterinary drugs, whose characteristics are reported in Table 1 are available in veterinary medicine for the treatment and the interruption of heat in cats:

**Table 1**

#### Veterinary Medicines of Megestrol Acetate Based Drugs For The Treatment For Interruption Of Heat In Cats

Species	Brand Name	Dosage/Pill	Pkg. Contents	No.
Cat	Felipil	5 mg	12 tablets	1.
	Megecat	5 mg	18 tablets	2.
	Mégépil cat	5 mg	12 tablets	3.
Cat & Dog	Pilucalm	10 mg	16 tablets	4.
	Minipil	5 mg	10, 20 & 30 tablets	5.
	Pill'kan 5	5 mg	8 coated	6.
	Megedine	10 mg	16 & 32 tablets	7.
	Opochaleurs	10 mg	16 or 8 tablets	8.

In cats, the generally recommended veterinary regimen for six of the seven drugs are 5 mg / animal every 15 days to prevent heat. For Pilucalm and Pill'kan5, the regimen is different (Table 2).

For the prevention of heat (Table 2), regimens differ from one veterinary medicine to another. Some of these veterinary drugs: Mégécat, Mégédine can also be used to treat miliary dermatitis.

**Table 2**

#### Therapeutic regimens for megestrol acetate progestins available for the feline species

		Prevention Of Heat		Interruption Of Heat	
		Dose	Duration	Dose	Duration
Cats	Felipil	5 mg	Daily for 15 days	5 mg/day	3-5 days
	Megecat	5 mg	Daily for 15 days	-	-
	Mégépil	5 mg	Daily for 15 days-Not to exceed 18 months	-	-
	Minipil	5 mg	Daily for 15 days	-	-
	Megedine	-	-	10 mg/day	8 Days
	Opochaleurs	5 mg	Daily for 15 days	-	-
	Pill'kan 5	2.5 mg	3 times a week for 2 months	5 mg	8 Days
	Pilucalm	5 mg/10 kg/day	32 days	20 mg/10 kg/day	8 Days

Side effects (Table 3) of different veterinary drugs:

**Table 3**  
**Contraindications and adverse side effects**

<b>Brand Name</b>	<b>Submitted Side Effects</b>	<b>Adverse Contraindications</b>
<b>Felipil</b>	Treatment sometimes results in males and females decreased vagabondage & sometimes increased appetite.	Metritis, pregnancy, diabetes, associated with Estrogen
<b>Megecat</b>	Increased appetite, weight gain	Diabetes, pregnancy, infections of Reproductive tract in pre-pubescent females
<b>Mégépil</b>	The tolerance of the pharmaceutical form of Megepil for cats has been evaluated in a controlled clinical trial.	Should not be administered before the first estrus. Do not administer to female pre-pubescent
<b>Minipil</b>	None submitted	Do not administer to diabetic females with uterine infection, immature, pregnant or under estrogenic impregnation treatment
<b>Megedine</b>	Increased appetite, weight gain, hyperplasia glandulocystic.	Disorders of the reproductive tract and mammary tumors, diabetes, pregnancy, females prepubescent. Do not use during pregnancy. Use possible in case lactating cats.
<b>Opochaleurs</b>	Prolonged treatment & repetitive administration can cause change of temperament, a breast development, an increase of appetite.	Gestation appetite, condition of the reproductive unit, female puberty, diabetes, breast tumors
<b>Pilucalm</b>	Megestrol acetate causes in some cases an increase in appetite and weight. These effects are transient and cease some time after the cessation of treatment. Use of megestrol acetate can cause pyometra or ovarian cysts. A dog treated by Pilucalm 20 may be fertilized normally to its next heat with a normal gestation and a normal scope.	Like all the synthetic progestins, Pilucalm is contra-indicated in cases of diabetes mellitus, infection and uterine gestation. Pilucalm 20 should not be used if the female is under estrogenic impregnation therapeutic
<b>Pill'kan 5</b>	In long term usage, can cause a change of temperament, breast development, an increase of appetite.	Do NOT use in cases of : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genital organ disease</li> <li>▪ Diabetes</li> <li>▪ Breast tumors</li> <li>▪ In pregnant females and pre-pubescent females</li> </ul>

## 1.2. SUMMARY OF SIDE EFFECTS - CATS

### 1.2.1. Number of reported cases

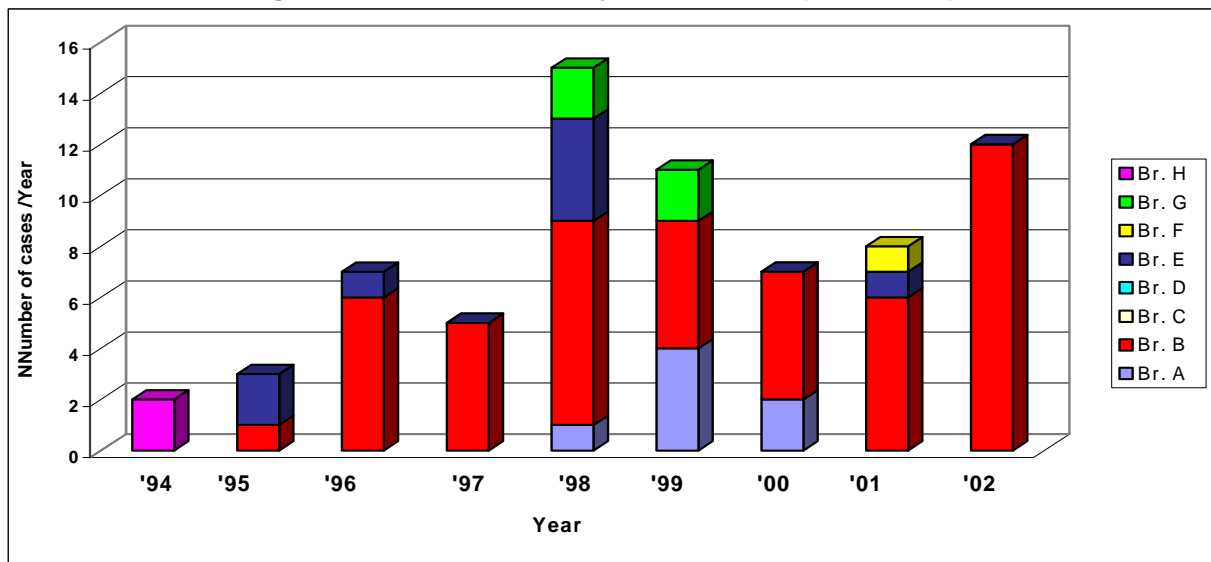
Some certified AMM labs shown in Table 4 collected the information before the official establishment of Pharmacovigilance.

**Table 4**  
**Period covered by the periodic safety report**

	Mégédine	Megecat	Pilucalm	Minipil	Opo chaleurs	Pill'kan 5	Felipil	Mégépil Cat
<b>Date Placed On Market</b>	29/08/1980	01/12/1982	28/11/1983	11/02/1983	11/02/1983	18/10/1985	12/11/1985	22/02/1996
<b>Drug Mfr.</b>	ARKOMEDIKA	VETOQUINOL	NOVARTIS	CEVA SANTE ANIMALE	CLEMENT THEKAN	CLEMENT THEKAN	VETO-CENTRE	CLEMENT THEKAN
<b>Period</b>	01/01/1998 31/12/2002	1987 2002	1988 2002	1983 12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1991 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002

However, only the cases listed since 1994 have been taken into consideration. All the undesirable effects that occurred due to the use of these drugs to treat miliary dermatitis have been excluded from this study. For the rest of the report, the names of the eight veterinary medicines will be anonymous: Brand-A, Brand-B, Brand-C, Brand-D, Brand-E, Brand-F, Brand-G, Brand-H (abbreviated as "Br." on graphs).

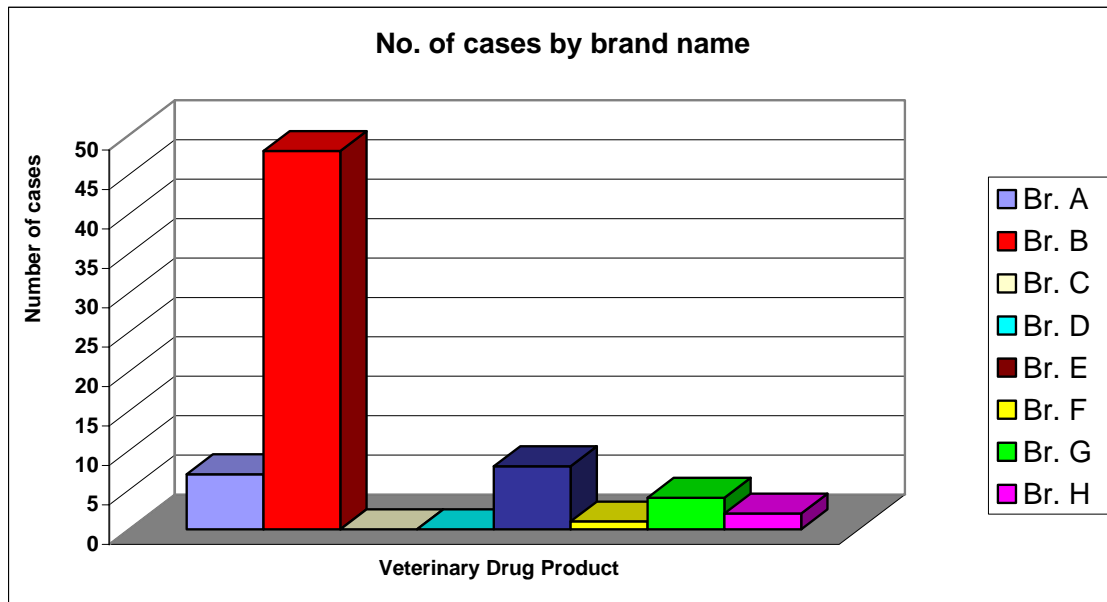
**Figure 1 : Annual cases by brand name (1994-2002)**



58 of these cases involve adverse reactions in females, 9 cases involved male animals and for 3, no information is given on the sex of animals.

The highest number of reported cases was Brand-B (48 cases). For other veterinary brand name drugs, the number of cases is lower: Brand-E: 8, Brand-A: 7, Brand-G: 4, Brand-H: 2, Brand-F: 1, Brand- C: 0, Brand- D: 0.

**Figure 2**

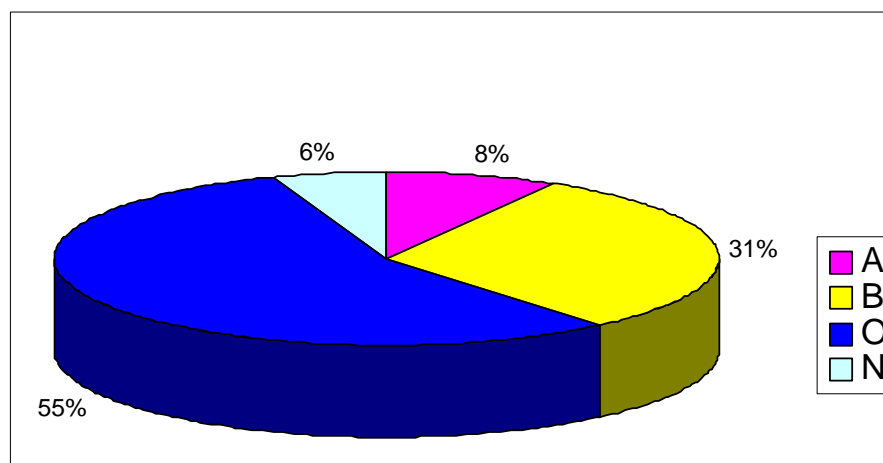


In 70% of cases, the race of cats is unknown or not specified. The European breeds: Siamese, Persian and Chartreuses represent respectively 22, 4, 3 and 1 of the staff identified.

### 1.2.2. Imputation/Statistics

The description of the case is often incomplete, and in 55% of them (Figure 3), it has not been possible to establish a link (statistic O) between the reactions observed and the veterinary medicinal product megestrol acetate.

**Figure 3**  
**Distribution of results for the reported adverse reactions following the administration of megestrol acetate in cats**



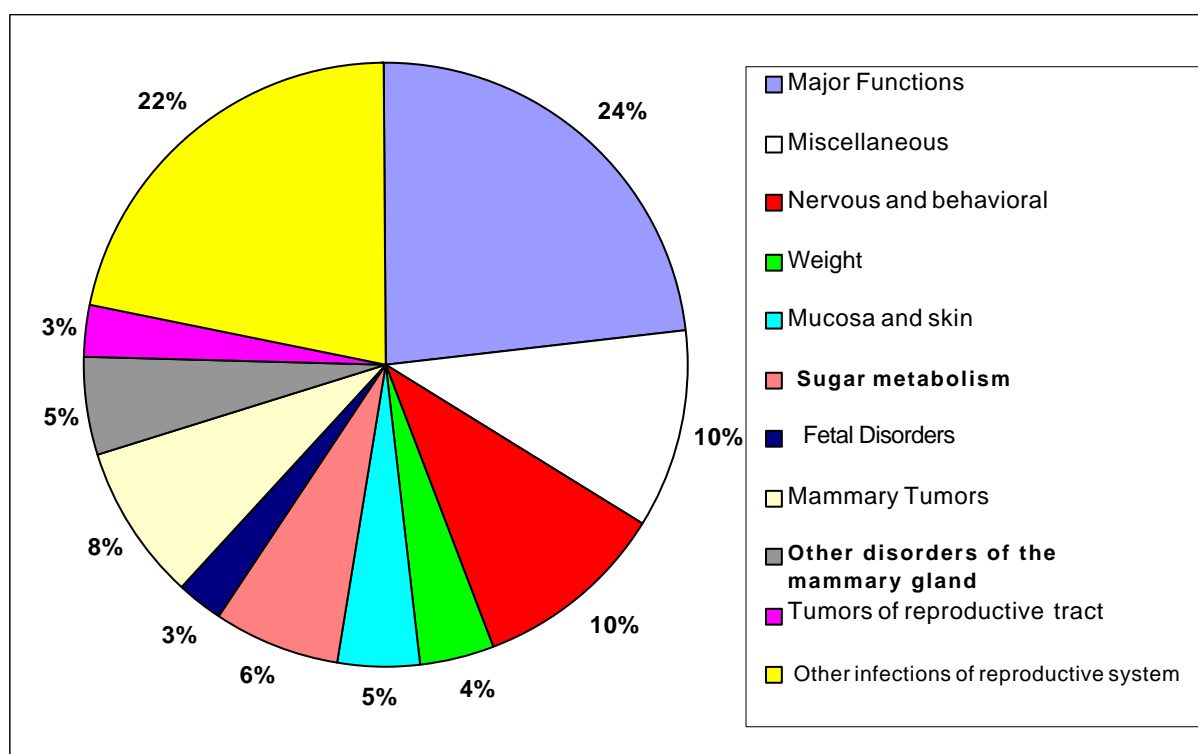
For 4 cases - (3 cases Brand-E & 1 case with Brand-A), there is no established link between the adverse effect and the medication.

For the result of the synthesis, it was considered that these 4 cases "N" should be removed to establish the symptomatological profile & the calculation of the impact. The rest of the study focused on 66 cases posted by Brands A, B and O.

### 1.2.3. Symptomatology

154 Clinical signs (symptoms) have been mentioned to describe the 66 cases notified. It is to be noted that several different clinical signs can be mentioned to describe each case. Figure 4 below and Table 5 illustrate the relative proportion of these different clinical signs.

**Figure 4**  
**Major clinical symptoms mentioned to describe the side effects**  
**in cats** (% symptoms / 154 clinical symptoms selected for the description of the cases)



Major Functions included all effects on damage to liver, kidney & gastrointestinal. Miscellaneous: general disorders plus lack of efficacy.

In 24% of noted cases, pyometres are diagnosed and represent approximately 42% (16/38) of the lesions described at the level of the genital tract. Moreover, in 20% of cases, tumors of the mammary gland are also noted. A single case of cancer of the mammary chain has been declared by an owner without the diagnosis being confirmed by a veterinarian. Pyometra and breast tumors have been associated only in two cases.

**Table 5**

**Clinical symptoms mentioned in the cases to describe adverse reactions (case A-B-O) in cats**

	# of times symptom mentioned	Clinical Symptoms *	Number of Times
Reproductive tract tumor	4	Tumor of ovaries or uterus	4
Other diseases of the genital tract	34	Pyometra	16
		Metritis, Vaginal discharge	18
		Uterine Hypertrophy	
Tumors of Mammary Gland	13	Tumor of mammary gland	12
		Breast Carcinoma	1
Other disorders of the gland mammary	8	Mammary Hyperplasia	4
		Swelling of the mammary gland	4
		abscess of the mammary gland mammary gland hypertrophy	
Reproductive Tract Infections	4	Fetal Death/Mummification	4
Effectiveness	5	(Lack of effectiveness)	5
Effect on glucose metabolism	10	Hyperglycemia	8
		Hypoglycemia	2
Effect on skin and mucosa	7	Congestion, cyanosis, Alopecia Erythema Dry Skin	7
Effect on weight	6	Weight gain, weight loss	6
Nervous and behavioral Signs	16	Hyperesthesia, aggressiveness	16
		Depression, apathy, lethargy	
		Ataxia, Paresis	
Miscellaneous	11	<b>General Disorders</b> : hyperthermia, hypothermia, prolapse of the 3rd eyelid	7
		<b>Hematology Changes:</b> anemia, lymphocytosis, thrombocytopenia	4
Major functions	36	<b>Kidney &amp; bladder</b> : renal failure, renal tumor, hematuria, Urinary incontinence	5
		<b>Liver:</b> cirrhosis, jaundice, liver tumor	5
		<b>Lung:</b> Dyspnea	3
		<b>Abdomen:</b> Abdominal Pain, peritonitis, pancreatitis,	7
		<b>Digestive Tract:</b> anorexia, polydipsia salivation, vomiting, constipation, diarrhea	16
<b>Total</b>	<b>154</b>		<b>154</b>

\* = Number of fatal cases not taken into account in this descriptive

In 54% of reported cases, no information on the time to onset of adverse events from the beginning of treatment is available. However, when we have the information, very large variations are observed in the timing of onset of pyometra or mammary tumors 2 days after the start of treatment in 10 years for the occurrence of pyometra and 15 days to 6 years for the appearance of a breast tumor.

#### 1.2.4. Incidence

Arbitrarily the incidence was calculated by taking as a basis the dosage regimen of one tablet every 15 days to prevent heat. Thus, it has been estimated that the average cat was likely to receive 24 tablets per year. Also considered were:

- The average volume of brand sales of a year and by brand name.
- The average number of cases per year per brand for a year.
- The number of animals likely to have been treated for one year.

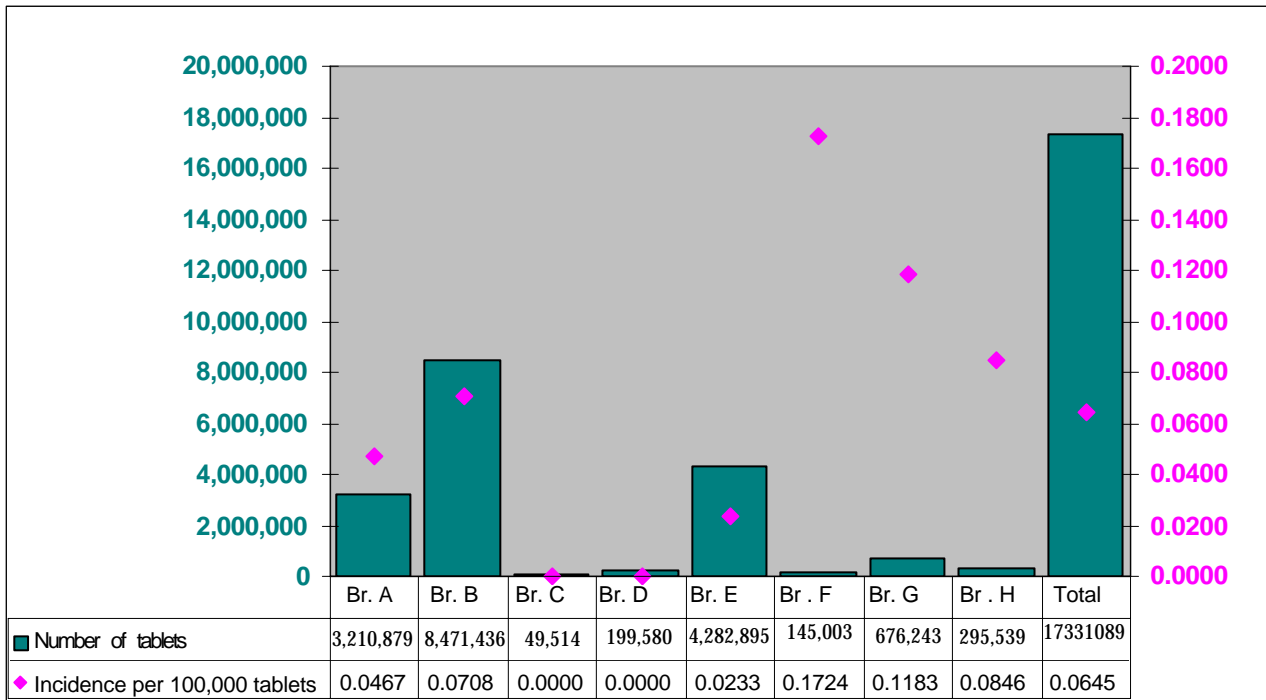
Table 6 summarizes the overall sales and the calculation of the incidence by veterinary medicinal product.

**Table 6**  
**Calculation of incidence by veterinary medicinal product (case A - B- O) - 66 cases CATS**

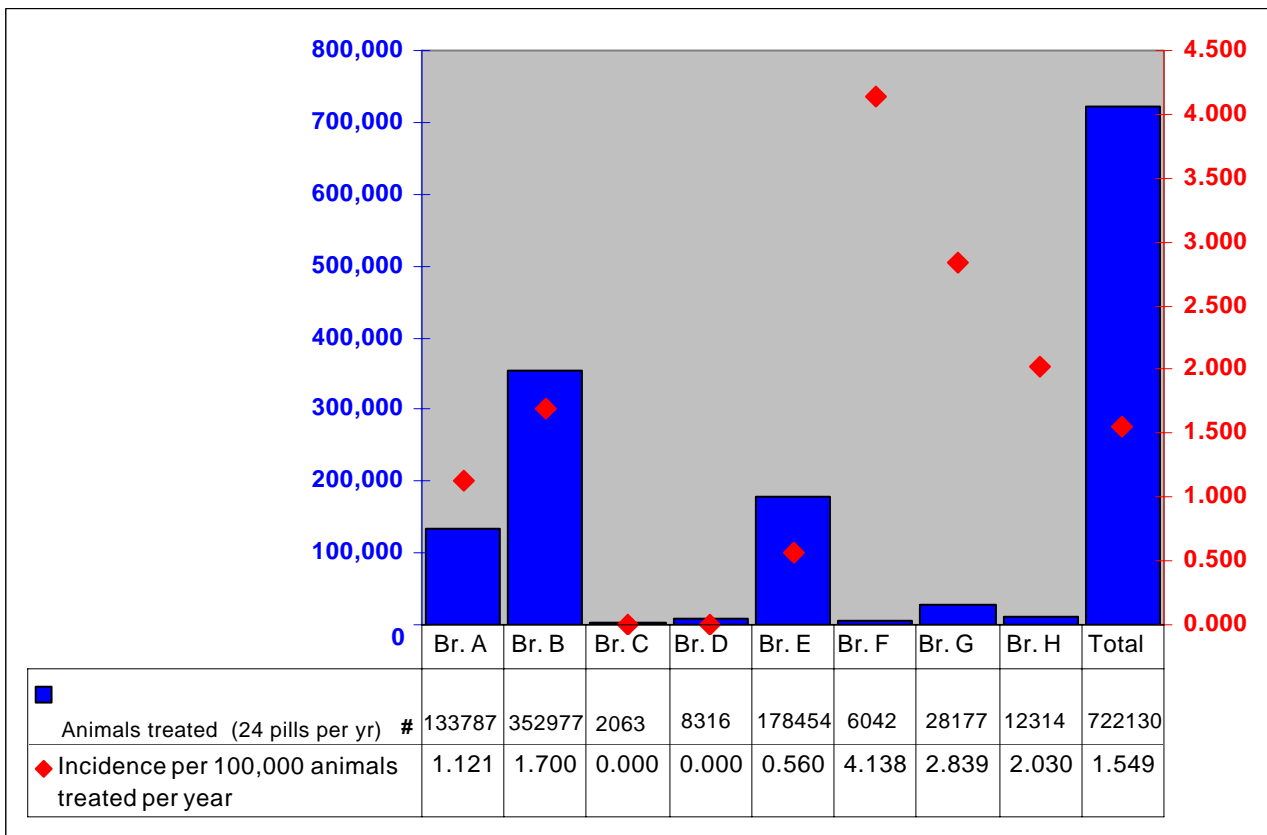
Brand	Number of tablets sold/yr	Number of cases average per year	Incidence per 100,000 tablets	Number treated animals (24 tablets per year)	Incidence per 100K animals per year
Brand A	3,210,879	1.50	0.0467	133,787	1.121
Brand B	8,471,436	6.00	0.0708	352,977	1.700
Brand C	49,514	0.00	0.0000	2,063	0.000
Brand D	199,580	0.00	0.0000	8,316	0.000
Brand E	4,282,895	1.00	0.0233	178,454	0.560
Brand F	145,003	0.25	0.1724	6,042	4.138
Brand G	676,243	0.80	0.1183	28,177	2.839
Brand H	295,539	0.25	0.0846	12,314	2.030
<b>Total</b>	<b>17,331,089</b>	<b>9.80</b>	<b>0.0645</b>	<b>722,130</b>	<b>1.549 average</b>

Figures 5 and 6 provide a graphical illustration of the implications depending on whether they are assessed in relation to the number of animals treated or the number of tablets sold.

**Figure 5 : Number of notifications reported to the sales figures (annual basis)**



**Figure 6 : Number of notifications reported the numbers of animals likely to have been treated (24 tablets per year)**





For the veterinary medicines also used for the treatment of miliary dermatitis, it has not been possible to estimate the proportion of prescribed drugs only in the context of contraception. In addition, for the veterinary medicines mixed (intended for cats and dogs), it has not been possible to estimate the proportion of cats actually treated.

It is to be noted that according to the veterinary drugs, the incidence varies between 0 and 4.1379 reactions for 100,000 treated animals and 0 and 0.1724 reactions to 100,000 tablets sold. In cats, the overall average is 0.0645 reactions to 100,000 tablets sold and 1.55 reactions for 100,000 animals receiving treatment for 24 tablets per year, however, given the uncertainty of the calculations, these figures are to be taken with caution.

## 2. STUDY OF REPORTED SIDE EFFECTS IN DOGS

### 2.1. Megestrol Acetate Based Veterinary Drugs For The Prevention/Interruption Of Heat

As in the cat, the notices differ. Tables 7 and 8 present the veterinary medicine, megestrol acetate available for the canine species as well as the recommended regimens.

**Table 7**  
**Megestrol acetate based veterinary drugs available for the canine species**

Medicine Brand Name	Package Strength	Packaged Qty
Pilucalm 20	20 mg	16 tablets
Pilucalm	10 mg	16 tablets
Pill'kan 5	5 mg	8 coated
Pill'kan 20	20 mg	8 coated
Canipil	10 mg	20 tablets
Minipil	5 mg	10, 20 & 30 tablets
Megedine	10 mg	16 & 32 tablets
Opochaleurs	10 mg	16 or 8 tablets

**Table 8**  
**Therapeutic regimens for megestrol acetate veterinary medicines among the canine species**

Medicine Brand Name	Prevention of Heat		Interruption of Heat	
Minipil	5 mg/10 kg/day	32 days (before heat)	-	-
Pilucalm 20	5 mg/10 kg/day	32 days	20 mg/10 kg /Day	8 days
Pilucalm	5 mg/10 kg/day	32 days	20 mg/10 kg/Day	8 days <sup>(1)</sup>
Pill'kan 5	5 mg/10 kg/day	32 days	20mg/10 kg/Day	3 days & then ½ dose for 7 days (2)
Pill'kan 20	5 mg/10 kg/day	32 days	20mg/10 kg/Day	3 days & then ½ dose for 7 days
Canipil	5 mg/10 kg/day	1 month	20 mg/10 kg/Day	8 days
Opochaleurs	5 mg/10 kg/day	32 jours		
Megedine	-	-	20 mg/10 kg /Day	8 days

(1) other regimens for Pilucalm :

- Lactation of pseudopregnancy: 20 mg/10 kg/day for 8 days & then 20 mg/10 kg, 2 times per week for 2 weeks
- Hyper-sexuality: 20 mg/10 kg/day for 7 days. In the case of improvement, continue at a dose of 10 mg/10 kg/day for 14 days. Otherwise administer 40 mg/10 kg/day for 7 days and then 10 mg/10 kg/day for 14 days. If no improvement occurs, stop the treatment.

(2) Other regimens for Pill'kan:

- Hyper-sexuality in the male: 20 mg/10 kg/day for 8 days, then 10 mg/10 kg/day during the following 8 days.

Table 9 shows the contraindications and side/adverse effects on records and/or on the label of veterinary medicinal products for dogs.

**Table 9**

**Contraindications & unwanted side effects**

<b>Brand Name</b>	<b>Side Effects / unwanted effects</b>	<b>Contraindications and precautions</b>
<b>MINIPIL</b>	None	Do not administer to females with diabetes, having a uterine infection, before puberty, pregnant or under estrogenic impregnation therapeutic.
<b>PILUCALM</b>	The megestrol acetate in some cases caused a increase in appetite and weight. These effects are transient and cease some time after the cessation of treatment. <b>Megestrol acetate did cause pyometra or ovarian cyst.</b> A dog treated by Pilucalm 20 may be fertilized normally to its next heat with a normal gestation and a normal scope.	Like all synthetic progestins, Pilucalm is contraindicated in cases of diabetes mellitus, infection and uterine gestation. Pilucalm 20 should not be used if the female is under estrogenic impregnation therapeutic
<b>PILL'KAN</b>	The treatment can cause especially in prolonged & repeated administration a modification of the temperament, breast development, increase of the appetite.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effects on reproductive tract</li> <li>- Diabetes,</li> <li>- Female in gestation,</li> <li>- Female puberty,</li> <li>- Mammary tumors</li> </ul>
<b>CANIPIL</b>		Diabetes, pregnancy, metritis Do not combine with estrogen hormones
<b>OPOCHALEURS</b>	Exceptionally, in case of prolonged administration and repetitive: modification of the behavior, breast development, increase in appetite	Diabetes, gestation, females before puberty, infection of the reproductive tract, mammary tumors
<b>MEGEDINE</b>	Increased appetite, weight gain, hyperplasia glandulo-kystique.	Disorders of the reproductive tract and mammary tumors, diabetes, gestation, females before puberty. Do not use in case of pregnancy. Possible use in case of lactation.

## 2.2.- SUMMARY OF SIDE EFFECTS - DOGS

### 2.2.1. Number of reported cases

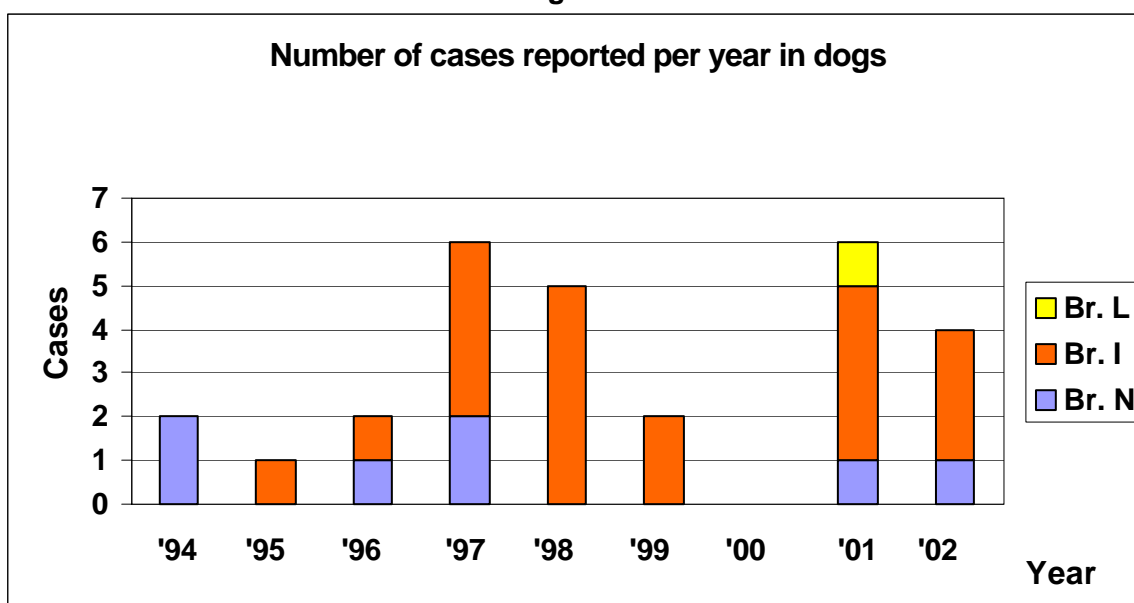
Some manufacturers (Table 10) collected the information before the formal establishment of Pharmacovigilance.

**Table 10**  
**Period covered by the periodic safety report**

	Date of placing on the market	Company/Mfr.	Period
<b>Minipil</b>	11/02/1983	CEVA SANTE ANIMALE	1983 – 12/2002
<b>Pilucalm 20</b> <b>Pilucalm</b>	24/02/1988 / 28/11/1983	NOVARTIS	1998 – 2002
<b>Canipil</b>	22/07/1987	VETO-CENTRE	01/01/1996 – 31/12/2002
<b>Pill'Kan 5</b>	18/10/1985	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>Pill'Kan 20</b>	21/05/1984	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>OPOCHALEURS</b>	11/02/1983	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>Megedine</b>	02/07/1980	ARKOMEDIKA	01/01/1998 – 31/12/2002

For the rest of the report, the names of the seven veterinary drug brands will be anonymous: Brand-I, Brand-J, Brand-K, Brand-L, Brand-M, Brand-N, Brand-O, (Abbreviated as "Br." on graphs). No undesirable effects were notified in dogs from the veterinary medicines Brand-K, Brand-J, Brand-O and Brand-M.

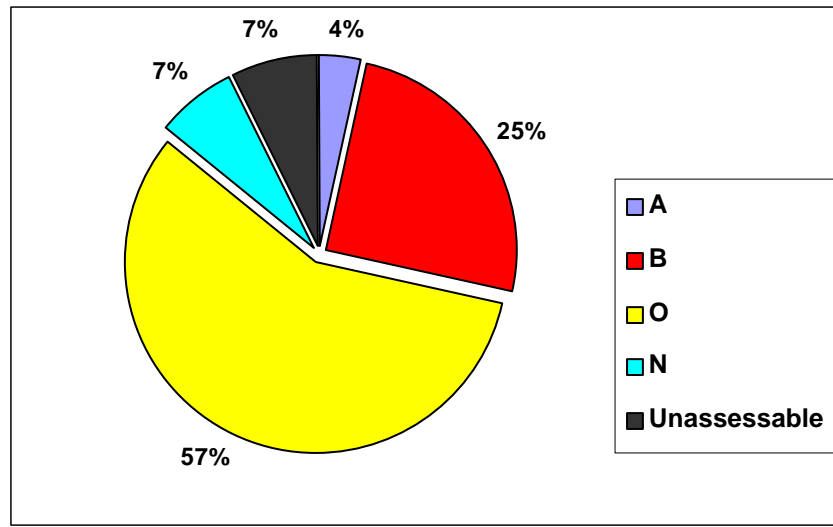
**Figure 7**



### 2.2.2. Imputation/Statistics

In this species, the description of the case is sometimes incomplete, which was found in only 29% of cases notified, a relationship possible or probable (statistic A or B) between the observed adverse effect and the product administered (Figure 8). However, it is to be noted that for two cases notified to the Brand-N (7% of cases), it has been established clearly that the effect observed was not linked to the medication administered.

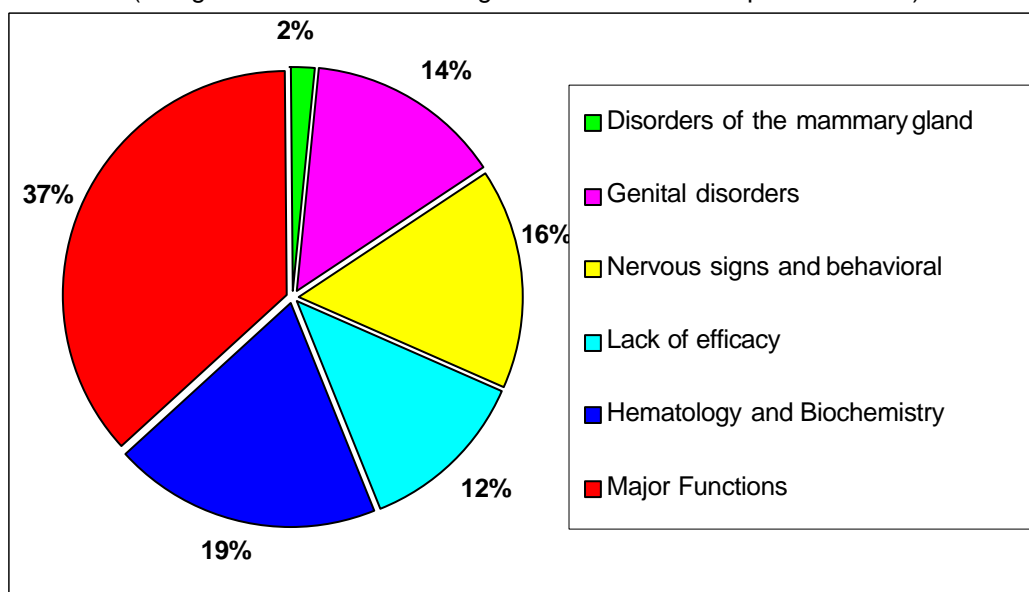
**Figure 8**  
**Distribution of the imputation/statistics for the reported adverse reactions following the administration of megestrol acetate in dogs**



### 2.2.3. Symptoms

The two cases labeled "N" have been removed to make the symptomatic profile, the study focused on the 26 remaining cases (Figure 9). 57 clinical signs were noted (several clinical signs per case) to describe the symptoms of these 26 cases as shown in Table 11.

**Figure 9**  
**Main clinical signs mentioned to describe the side effects in dogs**  
(% sign / number of clinical signs used for the description of cases)



Major Functions includes all effects for cardiac lesions, lung, liver, kidney and gastrointestinal

As Table 11 shows, only 4 cases of pyometres were diagnosed following the use of the Brand-I and 1 case of mammary hyperplasia. These pyometres are occurring within a period of 11 to 30 days after a few days of treatment (5 to 8 when the information is available).

**Table 11**  
**Clinical signs mentioned in the cases to describe the adverse reactions (26 cases A-B-O)**

	No. of times that the sign is mentioned	Clinical signs *	Number of times
Lack of efficacy	7	Gestation non-desired, pseudopregnancy	4
		Persistence of heat, unintended heat	3
Diseases of the genital tract	8	Pyometra	4
		Metritis	3
		Ovarian cyst	1
Disorders of the mammary gland	1	Mammary Breast Hyperplasia	1
Nervous & Behavioral Signs	9	Aggression hyper-arousal weakness, apathy, sleepiness, tremors agitation, depression Confusion-dizziness	9
Effect on the hematological and biochemical parameters	11	Hemorrhages reticulocytosis coagulation disorder Anemia Leukocytosis alanine transferase, high Cholesterol	11
Major Functions	21	<b>Abdomen</b> : distension	1
		<b>Liver</b> : jaundice	1
		<b>Heart</b> : heart failure, tachycardia	2
		<b>Lungs</b> : dyspnea, shallow breathing	3
		<b>Kidney-Bladder</b> : polyuria, hematuria, hemoglobinuria	5
		<b>Digestive Tract</b> : anorexia, polyphagia, polydipsia, salivation	9

\* = number of fatal cases (3) not taken into account in this report

## 2.2.4. Incidence

Although several therapeutic regimens are being proposed, and although the levels in active matter differ from one veterinary medicinal product to the other, it has been estimated that for a treatment, the number of tablets could vary between 8 and 32 depending on the veterinary medicinal product. For the veterinary medicines mixed (intended for cats and dogs), it has not been possible to estimate the proportion of dogs actually treated.

**Table 12**  
**Calculation of the incidence (annual average) by veterinary medicinal product (26 cases A-B-O - DOGS)**

Brand	No. of tablets sold by year	Average No. of cases per year	Incidence/ 100,000 tablets sold	Treatment (*)	No. of animals treated	Incidence/ 100,000 animals
Br. I	2,153,707	2.2222	0.1032	16	134,607	1.6509
Br. J	49,514	0.0000	0.0000	32	49,514	0.0000
Br. K	145,003	0.0000	0.0000	32	145,003	0.0000
Br. L	676,243	0.2000	0.0296	16	42,265	0.4732
Br. M	199,580	0.0000	0.0000	16	12,474	0.0000
Br. N	613,771	0.6250	0.1018	16	38,361	1.6293
Br. O	114,824	0.0000	0.0000	8	14,353	0.0000
<b>Total</b>	<b>3,952,641</b>	<b>3.0472</b>	<b>0.0335</b>	-	<b>436,576</b>	<b>0.5362</b>

\* = Average number of tablets by treatment

Figures 10 and 11 give a graphical illustration of the implications depending on whether they are assessed in relation to the number of animals treated or the number of tablets sold.

**Figure 10 : Number of notifications reported to the sales figures (annual basis) in DOGS**

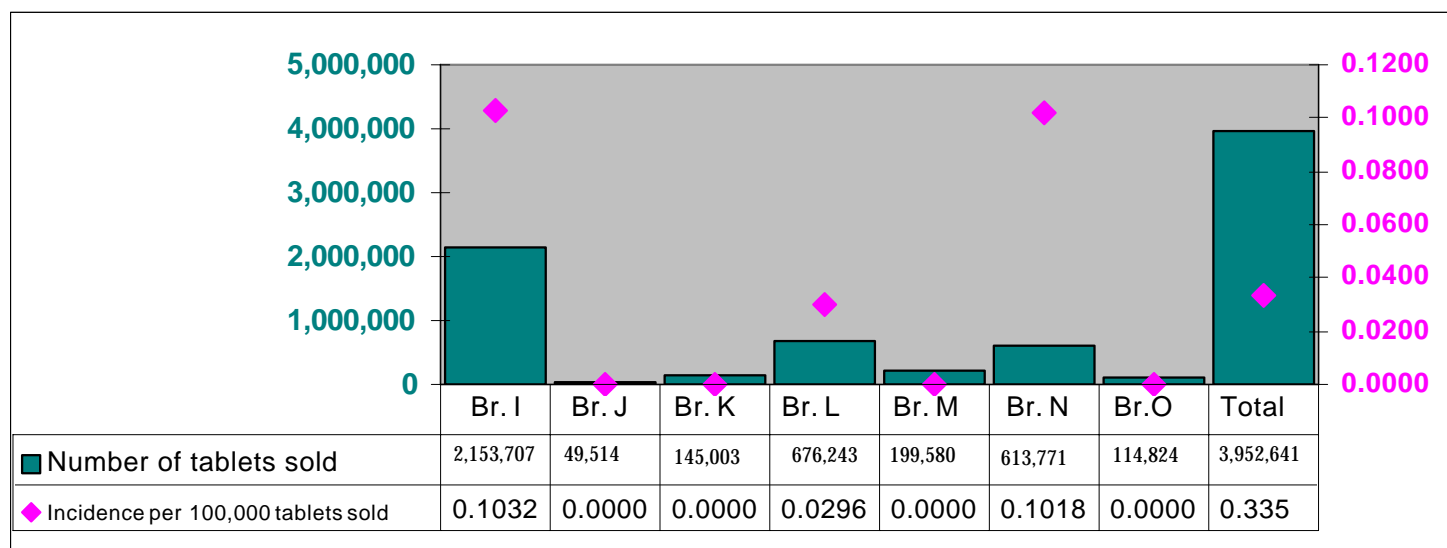
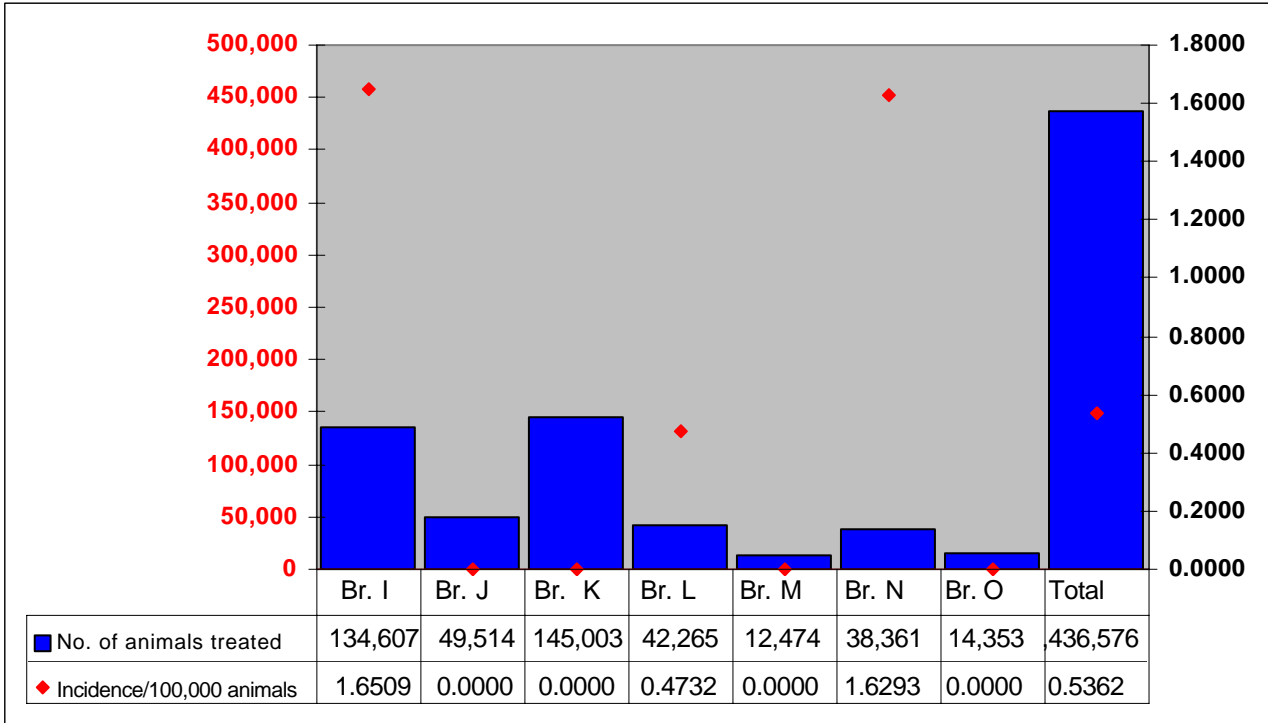


Figure 11

Number of notifications (annual average) related to the number of animals likely to have been treated (according to recommendations of 8, 16 or 32 tablets, according to the veterinary medicinal product)



The average incidence of undesirable effects in dogs has been estimated at 0.536 reactions for 100,000 treated animals. However, in view of the uncertainties regarding the actual number of tablets ingested during a treatment and the inability to establish the proportion of dogs actually treated during processing by the mixed specialties (cat-dog), this figure must be viewed with caution.



### **3.- BIBLIOGRAPHIC DATA**

#### **3.1. BIBLIOGRAPHIC DATA ON CATS**

##### **3.1. 1. Data concerning the uterus**

Endometrial hypertrophy due to megestrol acetate is proven in 10 cats previously ovariectomized receiving 10 to 30 mg of megestrol acetate per week **(1)**. Lesions, except for a cat that declares a pyometra (lot 30 mg), partially regress after cessation of treatment. They exist also in non-ovariectomized cats **(14)** métropathies. A study has allowed us to better identify the percentage of metropathies : 1 case for 244 female cats processed during 3.5 years **(22)**. The prolonged use of any progestin **(15)** can cause pyometra and cystic hyperplasia and acetate of megestrol is a progestin relatively benign. Other publications describe the effects on the uterus in the female cat **(26)**

##### **3.1. 2. Data on breasts**

In the feline species, megestrol acetate causes effects in the breast **(17, 21)** and hypertrophy breast. Authors **(9 & 13)** have established the link between non-neoplastic changes dominated by fibroadénomatose frequency and distribution of megestrol acetate. A very recent survey by "G.E.R.E.S" (A French study group in reproduction, breeding and sport canines) led by Dr. Martine Lennoz (unpublished results) showed that out of 53 cases of fibroadénomatose, 13 had received a treatment progestagen and that these breast blooms can occur following hormonal impregnation with normal doses of megestrol acetate. The appearance of mammary hyperplasia imposes a judgment of progestagen. Regression of lesions is often incomplete **(18)**. The suspected link between megestrol acetate and breast cancer has not been proven **(3)** but one publication **(10)** reports that 3 out of 17 cancers of breast changes are due to megestrol acetate and a second **(25)** reported that 17 cases of breast carcinoma, 4 were developed on cats receiving progesterone.

##### **3.1. 3. Other data**

Many publications point on the undesirable effects, described in cats following the administration of megestrol acetate such as hypoadrenocorticism **(5, 6, 17)**, diabetes mellitus **(17, 20)**, behavioral changes (aggressiveness or depression, polyphagia) and weight gain **(17, 21)**. It should be noted that a publication **(8)** stressed good tolerance to megestrol acetate.

## 3.2. BIBLIOGRAPHIC DATA IN DOGS

### 3.2.1. Data concerning the uterus

Among the bitch, progesterone also induces hyperplasia of the endometrium, pyometres (15) and cystic hyperplasia (14). As among cats, the number of metropathies is low. On 389 bitches receiving megestrol acetate during the pro-estrus (4), 0.8 % declare a pyometra and none among the 119 bitches treated during the anoestrus.

### 3.2.2. Data concerning the breasts

In the bitch, repeated long term use of progestin administration can lead to breast hyperplasia, lactation and the onset of breast benign nodules (7, 19, 23, 24). In their study about 389 dogs receiving megestrol acetate during proestrus, Burke and Reynolds (4) found that 5.9% of bitches have breast enlargement and 1% a lactation. When megestrol acetate is distributed during anoestrus (119 dogs) the percentage decreased (5% and 0.8%).

## 3.3. INFORMATION ON HUMANS

The link of megestrol acetate megestrol usage to breast cancer is not documented except in the study conducted for MEGACE, a brand produced by BRISTOL-MYERS SQUIBB which is metered at 160 mg of megestrol acetate and prescribed during the palliative treatment of carcinoma of the breast (estrogenic effect) in humans. This specialty is contraindicated in pregnant women and/or with a history of venous thromboembolic disease. A paragraph on pre-clinical safety of the summary of product characteristics reported an increase in the frequency of breast tumors both benign and malignant among the bitch submitted to administration of megestrol acetate for seven years. Comparable studies in rats and monkeys have not highlighted this phenomenon. The clinical relevance of these observations has not been established.

## CONCLUSION AND PROPOSALS

It is to be noted that this study has taken into consideration of the cases that occurred before the establishment of Veterinary Pharmacovigilance, operational since 2001 in France, in order to better define the nature of the adverse effects following the administration of these veterinary drugs. Since 2001, when 33 cats and dogs have been reported including 32 charged A, B or O. As **37,758,167** tablets have been sold during this period, the impact is of **0.088 for 100,000 tablets**. This study has focused on **98** statements of adverse effects in cats and dogs. They have been notified and registered from 1994 to December 31, 2002 for a total number of **131,937,960 tablets sold**, which represents approximately **0.074 cases for 100,000 tablets sold**. The incidence of reactions, following the administration of these megestrol acetate based progestins, therefore seems low.

In addition, for six of these cases, it was concluded that the adverse event could not be linked to ingested progestin. Notified side effects for 92 cases charged A, B or O (Table 13) are many and varied as in cats than in dogs.

**Table 13**  
**Major adverse effects reported after administration of progestogens based on oral megestrol acetate**

Main clinical signs Case (A, B, O)	Cats 66 cases	Dogs 26 cases
Fatal Cases	13	3
Tumor of genital tract	4	0
Pyometra	16	4
Other disorders of the reproductive system (metritis, uterine hypertrophy...)	18	4
Tumor of mammary glands	13	0
Other disorders of the breasts	8	1
Effect on sugar metabolism	10	0
Nervous and behavioral signs	16	9

In CATS are described:

- in approximately 54% of reported cases of diseases of the genital tract with particularly metropathies
- In 20% of cases, the tumors of the mammary gland are non-cancerous; in this case, the bibliographic data indicates on one hand that a link to mammary hyperplasia & megestrol acetate is established and on the other hand that the more common lesion (fibroadenomatose) may manifest itself from the beginning of the treatment to megestrol acetate. All mammary changes require a cessation of treatment **not recommended on the leaflet**;
- In 24% of cases, nervous and behavioral symptoms (aggression, depression, paresis...) with or without weight gain;
- A few effects on the metabolism of the sugar are also identified.

In DOGS are described:

- 30% of reported cases of diseases of the genital tract particularly with metropathies
- In less than 4% of cases, breast hyperplasia;
- In 35% of cases, nervous and behavioral symptoms (aggression, weakness, drowsiness, restlessness.)

The diversity of the wording of contraindications and side effects have been clearly identified. Most of the entries highlight the potential for use during pregnancy, uterine and breast disease, diabetes and association with estrogen. **None suggested the possibility of a metropathy after taking megestrol.** Some entries even **stress the absence of risk of pyometra.**

The possibility of breast changes is mentioned. These changes are considered as benign or even reversible. The nature of potential tumor/breast disease is never considered. Sometimes it is proposed to limit duration of treatment to 18 months to avoid adverse effects.

In addition, it is important to emphasize that this study has allowed us to identify that the use of veterinary medicines of megestrol acetate base in feline dermatology to treat "miliary dermatitis" (2,16) may cause undesirable effects different from those observed in the use as a progestogenic compound due to the fact of the duration of treatment. The establishment of a Pharmacovigilance study concerning megestrol acetate in its indication "miliary dermatitis" could be initiated.

In the end,

- As undesirable effects may occur as early as the first dose of the oral progestin, the terms "short and medium-term" contained in the wording of the referral will not be included in the publication of the report **"Side Effects Of Megestrol Acetate Based Progestins For The Prevention And The Interruption Of Heat Cycles In Domesticated Cats & Dogs"**.
- Given the relatively low incidence of adverse events reported is less than 0.1 per 100,000, the relevance of raising the exemption seems unfounded;
- An informative campaign, from distributors at the retail level, pharmacists and veterinarians, to raise awareness of the need to inform the future users of the risks of adverse effects likely to occur following the use of these progestogens oral to prevent or interrupt heat cycles in domestic carnivores, should be launched ;
- Harmonization of labels of the terms of use must be considered and references to side effects likely to be observed must be included on the outside label & where appropriate, the instructions. The following wording on the side effects can be proposed: "After single or repeated administration, affections of the genital tract (hypertrophy, pyometra and uterine tumors) as well as conditions of the breast (hypertrophy & mammary tumors) were noted, cases of diabetes & behavioral changes (polyphagia, aggression or apathy) have also been reported."
- In addition, it would be desirable to:

Remind the veterinary practitioners and pharmacists their obligations with regard to the reporting of adverse reactions following the administration of these veterinary drugs in domestic carnivores;

Continue the study carried out by "G.E.R.E.S." (A French study group in reproduction, breeding and sport canines) and put in place a prospective investigation relating to megestrol acetate-based progestins whose protocol will be established by the Pharmacovigilance Centers.

## BIBLIOGRAPHY REFERENCES

1. BELLENGER C.R. and CHEN J.C. effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten *Research in Veterinary Science* 1990 48\*: 112-118
2. BOURDEAU P., PARAGON B.M. Alternative aux corticoïdes en dermatologie vétérinaire *Rec. Med.vét.* 1992 168 : 645-660
3. BRETON C. FONTAINE JJ. Cas d'adénocarcinome utérin chez une chatte *Point Vét* 1990 22 : 767-773
4. BURKE J. REYNOLDS A. Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch *JAVMA* 1975 167 : 307-309
5. CHASTAIN C.B., GRAHAM C.L. *et al* Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate *Am.J.vet.Res.* 1981 42 : 2029-2035
6. CHURCH D.B. *et al* Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats *Res Vet Sci* 1994 56 : 175-8
7. DONNAY I., RAUIS J., VERSTEGEN J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne *Ann. Méd. Vet.* 1994 138 : 109-117
8. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Feline reproduction *in Canine and Feline Endocrinology and reproduction* WB Saunders, Philadelphia 1996:759-756
9. HAYDEN D.W. *et al.* Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex : clinical and hormonal aspects *Am J Vet Res* 1981 42 : 1699-1703
10. HAYDEN D.W. BARNES D.M. *et al* Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats : a retrospective study. *Vet pathol* 26 1989 26 : 104-113
11. HENIK A.R., OLSON P.N., ROSYCHUCK, R.A. Progestagen therapy in cats *Compend. Contin. Educ. Pract.* 1985 7 : 132-138
12. HERRTAGE M.E. *et al* Diabetic retinopathy in a cat with megestrol acetate-induced diabetes *J.small Anim. Pract.* 1985 26 : 595-601
13. HINTON M. GASKELL C.J. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy *Vet. Rec.* 1977 100 : 277-280
14. HOLST B.S. *et al* Uterine pathology in routinely ovariohysterectomised cats *Proceedings 3<sup>rd</sup> EVSSAR European Congress Liège mai 2002*
15. JOHNSON C.A. Uterine disease *in Textbook of Veterinary Internal Medicine of the dog and cat* ETTINGER S.J. 3<sup>rd</sup> Edition, 1989, : 1797-1805

16. KUNKLE G.A. Progestgens in dermatology *in* Current Veterinary Therapy, R.W. Kirk, 9th Ed, WB Saunders, Philadelphie 1986, 601-605
17. LENNOZ (M) La contraception médicale Proceeding Congrès National de la CNVSPA novembre 2000.
18. LENNOZ (M) *et al.* Particularités de la pathologie de la reproduction féline *Prat. Méd. Anim. Comp.* 1999 34 : 449-462
19. NELSON L.W. *and al* Canine Mammary neoplasms and progestogens \* abbreviation différente *JAMA* 1972 219: 1601-1606
20. PETERSON M.E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat *Res Vet Sci* 1987 42 : 354-357
21. ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate *JAVMA* 1989 194 : 700-702
22. OEEN E.O. : The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats, *Nordisk Veterinaermedicin*, 1977, 29 : 287-291
23. SELMAN P.J. *et al* Progestin treatment in dog *Eur. J. Endocrinol.* 1994 131 : 413-421
24. SELMAN P.J. *et al* Progestin-induced GH excess in the dog originates in the mammary gland *Eur. J. Endocrinol.* 1994 134 : 287-292
25. TOMLINSON M.J. *et al* feline mammary carcinome : a retrospective evaluation of 17 cases *Can Vet J* 1984 25 : 435-439
26. WALKER C.E. Oral progestagens in cats *Vet. Rec.* 1975 96 : 458

**Other articles consulted but not cited:**

CONCANNON P.W., V.N. MEYERS-WALLEN *Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats JAVMA* 1991;198:1214-1225

JOHNSON S.D, ROOT KUSTRITZ MV, OLSON P.N.S. *Disorders of the feline uterus and uterine tubes (oviducts) in Canine and Feline Theriogenology* 2001 WB Saunders, Philadelphie : 463-471

**Original French  
language  
version of the  
report follows  
this page.**



**COMMISSION NATIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE  
relatif à l'AVIS CNPV – 02 du 9/12/2003**

**Evaluation des effets indésirables  
à court et moyen terme des progestatifs oraux  
à base d'acétate de mégestrol  
utilisés pour la prévention et l'interruption des  
chaleurs chez les carnivores domestiques**

Commission du 9 décembre 2003

Je soussigné, Gérard Keck, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise relatif aux

**Effets indésirables à court et moyen terme des progestatifs oraux  
à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention  
et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques.**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 9 décembre 2003.

Fougères, le 2 février 2004

**GERARD KECK**

# **Rapport sur les effets indésirables à court et moyen terme des progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques**

---

## **INTRODUCTION**

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire a été saisie le 30 mai 2002 par l'AFSSA – ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) d'une demande d'avis relative aux effets indésirables à court et à long terme des progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores.

Cette demande résulte de deux plaintes émanant de propriétaires de chatte et faisant état, après prise d'un médicament vétérinaire à base d'acétate de mégestrol de l'apparition :

- d'un pyomètre compliqué d'insuffisance rénale aiguë après une seule prise,
- de tumeurs mammaires après plusieurs prises.

Dans les deux cas, les affections utérine et mammaire ont entraîné le décès de l'animal. Ces plaintes insistent sur la carence d'informations concernant les risques accompagnant la prise de ce médicament à la fois sur la notice du médicament et lors de l'achat chez le pharmacien (ce produit étant distribué exclusivement dans les officines).

Ces médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol destinés aux carnivores peuvent bénéficier d'une exonération de la réglementation des substances vénéneuses lorsque :

- ces médicaments vétérinaires sont administrés par voie orale ou présentés sous forme de comprimés,
- la dose limite de principe actif par comprimé (unité de prise) est de 20 mg,
- la quantité maximale de substance remise au public est de 200 mg (arrêté du 3 décembre 1986 *modifiant pour les animaux de compagnie l'arrêté du 20 juillet 1949 portant sur l'exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire*).

Dans le double objectif d'évaluer les risques liés à l'administration de ces médicaments vétérinaires et de reconsidérer cette disposition particulière concernant l'exonération, l'AFSSA demande à la Commission de préciser la fréquence et les caractéristiques des risques liés à l'utilisation de tous les médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs.

L'acétate de mégestrol est un progestagène stéroïde synthétique dérivé de la progestérone utilisable uniquement par voie orale. Son effet contraceptif résulte de l'inhibition au niveau hypothalamique de la sécrétion pulsatile de GnRH et donc secondairement, de la sécrétion cyclique hypophysaire de FSH et de LH, induisant ainsi un anoestrus prolongé.

Cette molécule, comme les autres progestagènes de synthèse, a également une affinité non sélective pour les récepteurs à la progestérone présents dans les organes cibles des hormones stéroïdes sexuelles comme l'utérus et les mamelles : sur l'utérus, l'acétate de mégestrol peut induire une hyperplasie glandulo-kystique d'intensité variable et sur la mamelle elle provoque une augmentation de la production locale de facteurs de croissance GH (hormone de croissance) et IGF 1-5 (Insuline like growth factors) conduisant à une hypertrophie mammaire. Elle possède également une action centrale sur le système limbique et antagonise l'effet de l'insuline **(11)**.

Son action antiandrogénique **(11)** justifie son utilisation lors d'hypersexualisme.

Cette étude a porté sur 11 médicaments vétérinaires, pour lesquels des rapports périodiques de sécurité ont été fournis par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Au total, **98 déclarations** notifiées pendant la période 1994-2002 ont été étudiées. **70** de ces déclarations concernent les réactions survenues chez le **chat** après administration et les **28 autres** celles survenant **chez le chien**.

Pendant cette période un nombre total **de 131 937 960 comprimés** ont été vendus.

Ce rapport est structuré comme suit :

- Etude des effets indésirables notifiés chez le chat
- Etude des effets indésirables notifiés chez le chien
- Données bibliographiques
- Conclusion et propositions

# 1. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHAT

## 1.1. LES MEDICAMENTS A BASE D'ACETATE DE MEGESTROL UTILISES POUR LA PREVENTION ET L'INTERRUPTION DES CHALEURS

Huit médicaments vétérinaires, dont les caractéristiques sont signalées dans le Tableau 1, sont disponibles en médecine vétérinaire pour le traitement et l'interruption des chaleurs chez le chat :

**Tableau 1**

### Médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégésterol pour le traitement et l'interruption des chaleurs chez le chat

Espèces	Médicaments vétérinaires	Teneur / comprimé	Conditionnement	N°
Chat	Felipil	5 mg	12 comprimés	1.
	Megecat	5 mg	18 comprimés	2.
	Mégépil chat	5 mg	12 comprimés	3.
Chat & chien	Pilucalm	10 mg	16 comprimés	4.
	Minipil	5 mg	10, 20 et 30 comprimés	5.
	Pill'kan 5	5 mg	8 sucres	6.
	Megedine	10 mg	16 et 32 comprimés	7.
	Opochaleurs	10 mg	16 ou 8 comprimés	8.

Chez le chat, les schémas thérapeutiques généralement recommandés pour six des sept médicaments vétérinaires sont de 5 mg/animal tous les 15 jours pour la prévention des chaleurs. Pour Pilucalm et Pill'kan 5, le schéma thérapeutique est différent (Tableau 2).

Pour la prévention des chaleurs (Tableau 2), les schémas thérapeutiques diffèrent d'un médicament vétérinaire à l'autre. Certains de ces médicaments vétérinaires, Mégécat, Mégédine peuvent être aussi utilisés pour traiter les dermatites miliaires.

**Tableau 2**

### Schémas thérapeutiques des progestatifs à base d'acétate de mégésterol disponibles pour l'espèce féline

		Prévention des chaleurs		Interruption des chaleurs	
		Dose	Durée	Dose	Durée
Chat	Felipil	5 mg	tous les 15 j	5 mg/j	3 à 5 j
	Megecat	5 mg	tous les 15 j	-	-
	Mégépil	5 mg	tous les 15 j (ne pas excéder 18 mois)	-	-
	Minipil	5 mg	tous les 15 jours	-	-
	Megedine	-	-	10 mg/jour	8 jours
	Opochaleurs	5 mg	tous les 15 jours	-	-
	Pill'kan 5	2,5 mg	3 fois par semaine en traitement continu avec un arrêt de 2 mois	5 mg	8 jours
	Pilucalm	5 mg/10 kg/j	32 j	20 mg/10 kg/j	8 jours

Les effets secondaires (Tableau 3) diffèrent selon les médicaments vétérinaires :

**Tableau 3**

**Contre-indications et effets secondaires / indésirables**

Nom déposé	Effets secondaires / indésirables	Contre-indication
<b>Felipil</b>	Le traitement provoque parfois chez les mâles et les femelles une diminution du vagabondage et parfois une augmentation de l'appétit.	Métrite, gestation, diabète, association aux oestrogènes
<b>Megecat</b>	Augmentation de l'appétit, prise de poids.	Diabète, gestation, infection de l'appareil reproducteur, femelles pré-pubères.
<b>Mégépil</b>	La tolérance de la forme pharmaceutique de Mégépil chat a été évaluée lors d'une étude clinique contrôlée.	Ne pas administrer avant le premier oestrus Ne pas administrer aux femelles pré-pubères
<b>Minipil</b>	Aucune	Ne pas administrer aux femelles diabétiques, ayant une infection utérine, impubères, gestantes ou sous imprégnation oestrogénique thérapeutique.
<b>Megedine</b>	Augmentation de l'appétit, prise de poids, hyperplasie glandulo-kystique.	Troubles de l'appareil génital et tumeurs mammaires diabète, gestation, femelles impubères. Ne pas utiliser en cas de gravidité. Utilisation possible en cas de lactation.
<b>Opochaleurs</b>	Le traitement peut provoquer en cas d'administration prolongée et répétitive une modification du tempérament, un développement mammaire, une augmentation d'appétit.	Gestation, affection de l'appareil reproducteur, femelle impubère, diabète, tumeurs mammaires
<b>Pilucalm</b>	L'acétate de mégestrol provoque dans certains cas une augmentation de l'appétit et une prise de poids. Ces effets sont transitoires et cessent quelques temps après l'arrêt du traitement. <b>L'acétate de mégestrol ne provoque ni pyomètre ni Kyste ovarien.</b> Une chienne traitée par Pilucalm 20 pourra être fécondée normalement à ses prochaines chaleurs avec une gestation normale et une portée normale.	Comme tous les progestagènes de synthèse, Pilucalm est contre indiqué en cas de diabète, d'infection utérine et de gestation. Pilucalm 20 ne sera pas employé si la femelle est sous imprégnation oestrogénique thérapeutique
<b>Pill'kan 5</b>	Le traitement peut provoquer en cas d'administration prolongée et répétitive une modification du tempérament, un développement mammaire, une augmentation d'appétit.	Ne pas utiliser en cas : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de maladie des organes génitaux,</li> <li>▪ de diabète,</li> <li>▪ tumeurs mammaires</li> <li>▪ chez les femelles en gestation et chez les femelles impubères</li> </ul>

## 1.2. BILAN DES EFFETS INDESIRABLES - CHAT

### 1.2.1. Nombre de cas notifiés

Certains laboratoires titulaires d'AMM, comme le montre le Tableau 4, ont collecté les informations avant la mise en place officielle de la pharmacovigilance.

**Tableau 4**

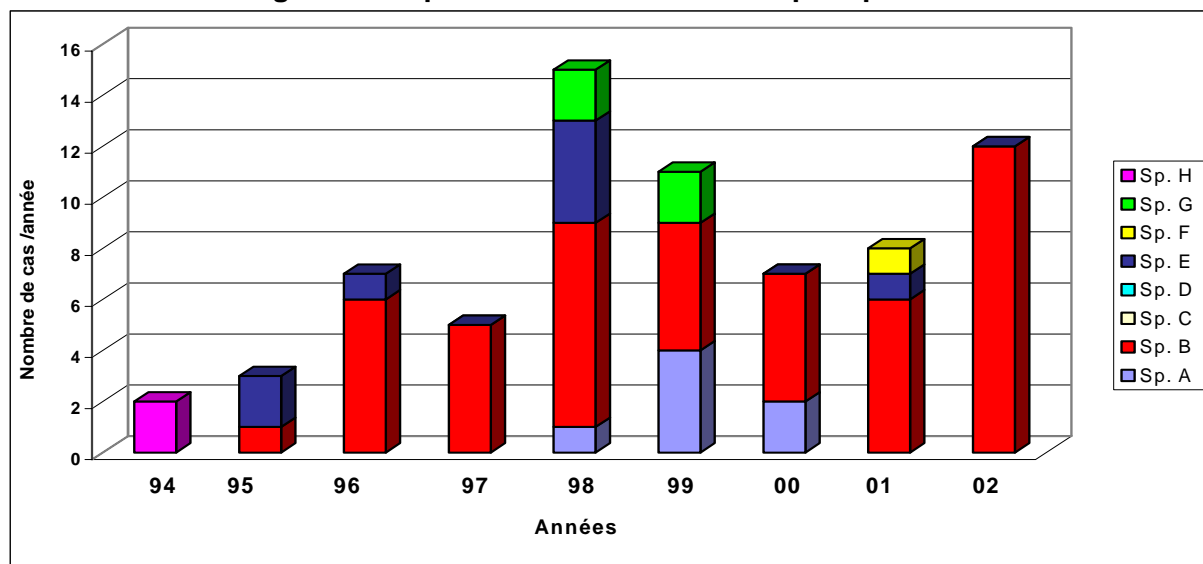
#### Période couverte par le rapport périodique de sécurité

	Mégédine	Megecat	Pilucalm	Minipil	Opo chaleurs	Pill'kan 5	Felipil	Mégépil Chat
<b>Date de mise sur le marché</b>	29/08/1980	01/12/1982	28/11/1983	11/02/1983	11/02/1983	18/10/1985	12/11/1985	22/02/1996
<b>Titulaire d'AMM</b>	ARKOMEDIKA	VETOQUINOL	NOVARTIS	CEVA SANTE ANIMALE	CLEMENT THEKAN	CLEMENT THEKAN	VETO-CENTRE	CLEMENT THEKAN
<b>Période</b>	01/01/1998 31/12/2002	1987 2002	1988 2002	1983 12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1991 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002

Cependant, seuls les cas répertoriés depuis 1994 ont été pris en considération. Tous les effets indésirables survenus suite à l'utilisation de ces médicaments pour traiter les dermatites miliaires ont été exclus de cette étude. Pour la suite du rapport, le nom des huit médicaments vétérinaires sera anonymisé : Spécialité-A, Spécialité-B, Spécialité-C, Spécialité-D, Spécialité-E, Spécialité-F, Spécialité-G, Spécialité-H (abréviation Sp. sur les graphes).

Au final, **70 cas** notifiés chez les chats (Figure 1) dont 16 cas mortels ont été évalués. Comme une déclaration peut signaler des effets indésirables survenus sur un ou plusieurs animaux, au total ces déclarations concernent 83 animaux traités dont 20 sont morts. Pour deux médicaments vétérinaires, Spécialité-C et Spécialité-D, aucun cas n'a été notifié.

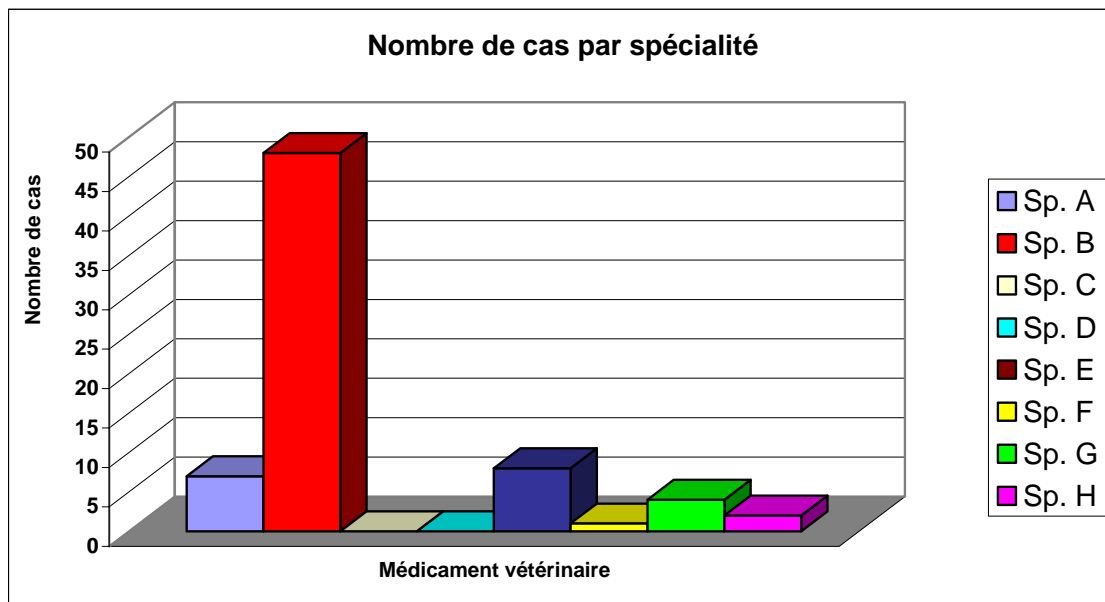
**Figure 1 : Répartition annuelle des cas par spécialité**



58 de ces cas concernent des effets indésirables survenant chez des femelles, 9 cas concernent des animaux males et pour 3, aucune information n'est donnée sur le sexe des animaux.

Le nombre de cas notifiés le plus important a été pour la spécialité-B (48 cas). Pour les autres médicaments vétérinaires, le nombre de cas est plus faible : Spécialité-E 8, Spécialité-A 7, Spécialité-G 4, Spécialité-H 2, et Spécialité-F 1.

Figure 2

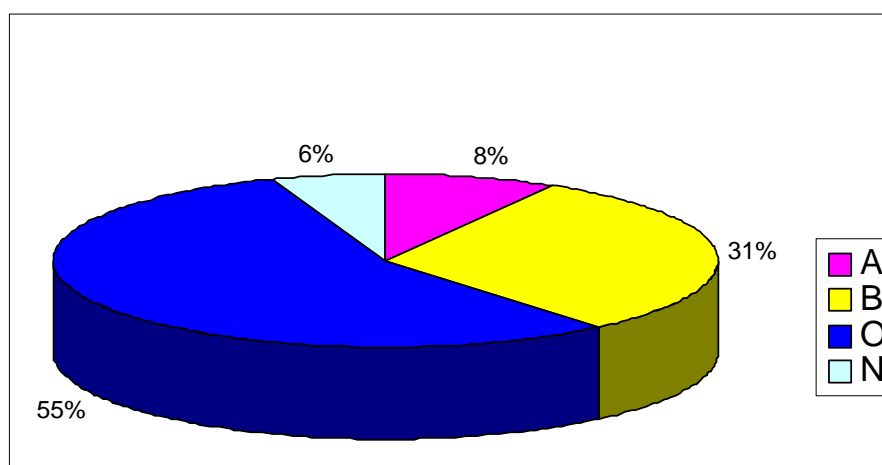


Dans 70% des cas, la race des chats est inconnue ou non précisée. Les races européennes, siamoises, persanes et chartreuses représentent respectivement 22, 4, 3 et 1 des effectifs identifiés.

### 1.2.2. Imputation

La description des cas est souvent incomplète, et dans 55% d'entre eux (Figure 3), il n'a pas été possible d'établir un lien (imputation O) entre la réaction observée et le médicament vétérinaire à base d'acétate de mégestrol.

Figure 3  
Répartition de l'imputation pour les effets indésirables notifiés suite à l'administration d'acétate de mégestrol chez le chat





Pour 4 cas - 3 cas Spécialité E et 1 cas Spécialité A - il n'y a pas de lien établi entre l'effet indésirable et le médicament.

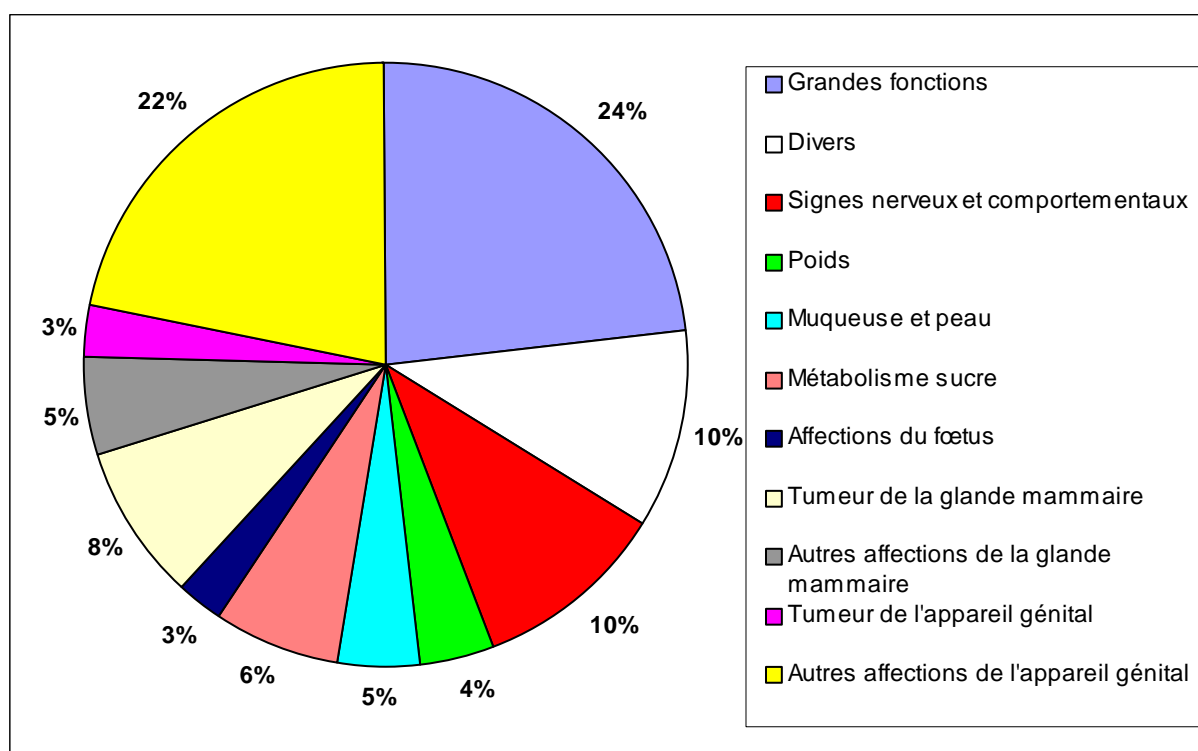
Pour la suite de la synthèse, il a été considéré que ces 4 cas « N » devaient être retirés pour établir le profil symptomatologique et le calcul de l'incidence. Le reste de l'étude a porté sur les **66 cas imputés A, B et O**.

### 1.2.3. Symptomatologie

154 signes cliniques ont été mentionnés pour décrire les 66 cas notifiés. Il est à noter que plusieurs signes cliniques différents peuvent être mentionnés pour décrire chaque cas. La figure 4 ci-dessous et le tableau 5 illustrent la proportion relative de ces différents signes cliniques.

**Figure 4**

**Principaux signes cliniques mentionnés pour décrire les effets indésirables chez le chat**  
(% signe / 154 signes cliniques retenus pour la description des cas)



Grandes fonctions : inclus tous les effets concernant les lésions hépatiques, rénales et gastro-intestinales  
Divers : troubles généraux + manque d'efficacité

Dans 24% des cas notifiés, des pyomètres sont diagnostiqués et représentent approximativement 42 % (16/38) des lésions décrites au niveau de l'appareil génital. Par ailleurs dans environ 20% des cas, des tumeurs de la glande mammaire sont aussi notifiées. Un seul cas de cancer de la chaîne mammaire a été déclaré par un propriétaire sans que le diagnostic n'ait été confirmé par un vétérinaire. Pyomètre et tumeurs mammaires ont été associés uniquement dans deux cas.

**Tableau 5**

**Signes cliniques mentionnés dans les cas pour décrire les réactions indésirables (cas A-B-O) chez le chat**

	Nombre de fois où le signe est mentionné	Signes cliniques *	Nombre de fois
Tumeur de l'appareil génital	4	Tumeur des ovaires ou de l'utérus	4
Autres affections de l'appareil génital	34	Pyomètre	16
		Métrite, pertes vaginales Hypertrophie utérine	18
Tumeur de la glande mammaire	13	Tumeur de la glande mammaire	12
		Carcinome mammaire	1
Autres affections de la glande mammaire	8	Hyperplasie mammaire	4
		Œdème de la glande mammaire Abscess de la glande mammaire Hypertrophie la glande mammaire	4
Effet sur la reproduction	4	Mort foetale / momification	4
Efficacité	5	(Manque d'efficacité)	5
Effet sur le métabolisme glucidique	10	Hyperglycémie	8
		Hypoglycémie	2
Effet sur muqueuses et peau	7	Congestion, cyanose Alopécie Erythème Déshydratation cutanée	7
Effet sur poids	6	Prise de poids, perte de poids	6
Signes nerveux et comportementaux	16	Hyperesthésie, agressivité	16
		Dépression, apathie, léthargie Ataxie, parésie	
Divers	11	<b>Troubles généraux</b> : hyperthermie, hypothermie, procidence de la 3 <sup>ème</sup> paupière	7
		<b>Modification hématologique</b> : anémie, lymphocytose, thrombocytopénie	4
Grandes fonctions	36	<b>Rein et vessie</b> : insuffisance rénale, tumeur rénale, hématurie Incontinence urinaire	5
		<b>Foie</b> : cirrhose, ictère, tumeur hépatique	5
		<b>Poumon</b> : dyspnée	3
		<b>Abdomen</b> : Douleur abdominale, péritonite, pancréatite,	7
		<b>Tractus digestif</b> : anorexie, polydipsie, salivation, vomissement, constipation, diarrhée	16
<b>Total</b>	<b>154</b>		<b>154</b>

\* = Nombre de cas mortels non pris en considération dans ce descriptif

Dans 54% des cas notifiés, aucune information sur le délai d'apparition des effets indésirables par rapport au début du traitement n'est disponible. Toutefois, lorsque l'on dispose de l'information, de très grandes variations sont relevées quant au moment d'apparition des pyomètres ou tumeurs mammaires : de 2 jours après le début de la prise à 10 ans pour l'apparition d'un pyomètre et de 15 jours à 6 ans pour l'apparition d'une tumeur mammaire.

#### 1.2.4. Incidence

Arbitrairement, l'incidence a été calculée en prenant comme base de calcul le schéma posologique de 1 comprimé tous les 15 jours pour la prévention des chaleurs. Ainsi, il a été estimé qu'en moyenne un chat était susceptible de recevoir 24 comprimés par an. Par ailleurs, ont été pris en considération :

- le volume moyen de vente des spécialités sur une année et par spécialité.
- le nombre moyen de cas par année par spécialité pendant un an.
- le nombre d'animaux susceptible d'avoir été traités pendant un an.

Le Tableau 6 récapitule l'ensemble des ventes et le calcul de l'incidence par médicament vétérinaire.

**Tableau 6**  
**Calcul de l'incidence par médicament vétérinaire (cas A – B- O) – 66 cas CHAT**

Spécialités	Nombre de comprimés vendus/an	Nombre de cas moyen par année	Incidence/ 100 000 comprimés	Nombre animaux traités (24 cp par an)	Incidence / 100 000 animaux traités par an
Spécialité A	3 210 879	1,50	0,0467	133 787	1,121
Spécialité B	8 471 436	6,00	0,0708	352 977	1,700
Spécialité C	49 514	0,00	0,0000	2 063	0,000
Spécialité D	199 580	0,00	0,0000	8 316	0,000
Spécialité E	4 282 895	1,00	0,0233	178 454	0,560
Spécialité F	145 003	0,25	0,1724	6 042	4,138
Spécialité G	676 243	0,80	0,1183	28 177	2,839
Spécialité H	295 539	0,25	0,0846	12 314	2,030
<b>Total</b>	<b>17 331 089</b>	<b>9,80</b>	<b>0,0645</b>	<b>722 130</b>	<b>1,549</b>

Les figures 5 et 6 donnent une illustration graphique des incidences selon qu'elles sont évaluées par rapport au nombre d'animaux traités ou au nombre de comprimés vendus.

Figure 5 : Nombre de notifications rapporté aux chiffres de vente (base annuelle)

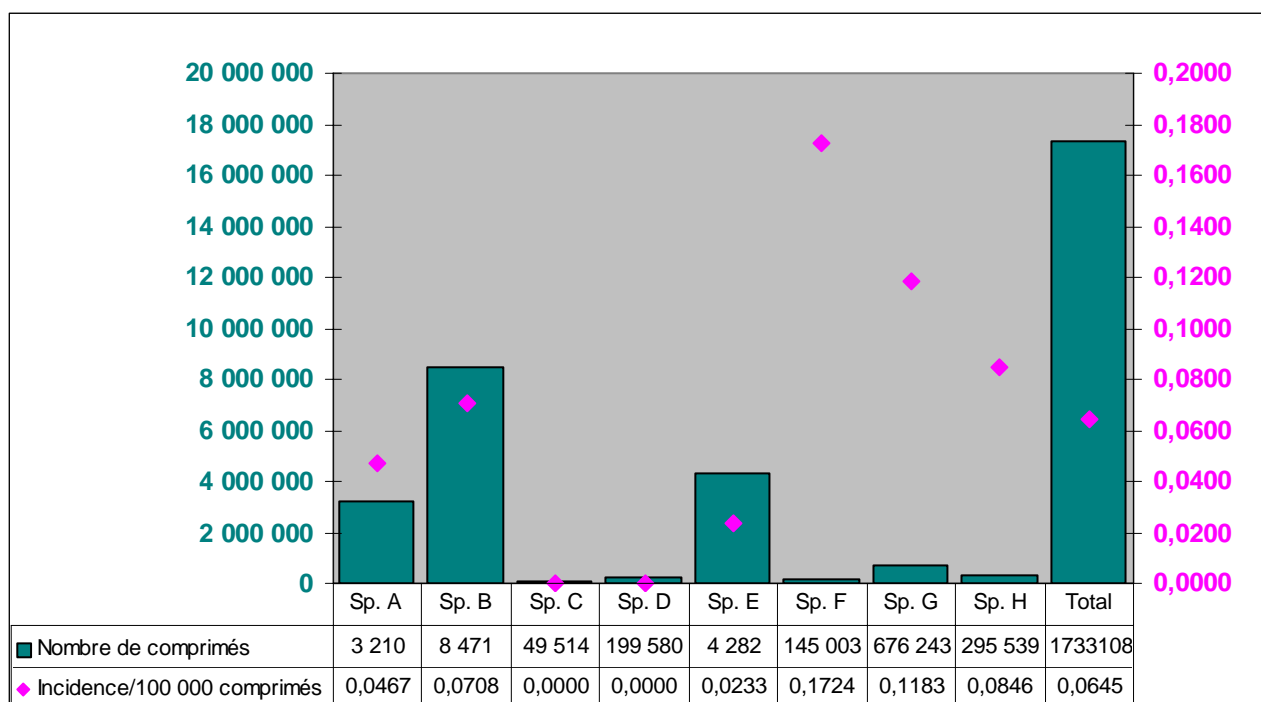
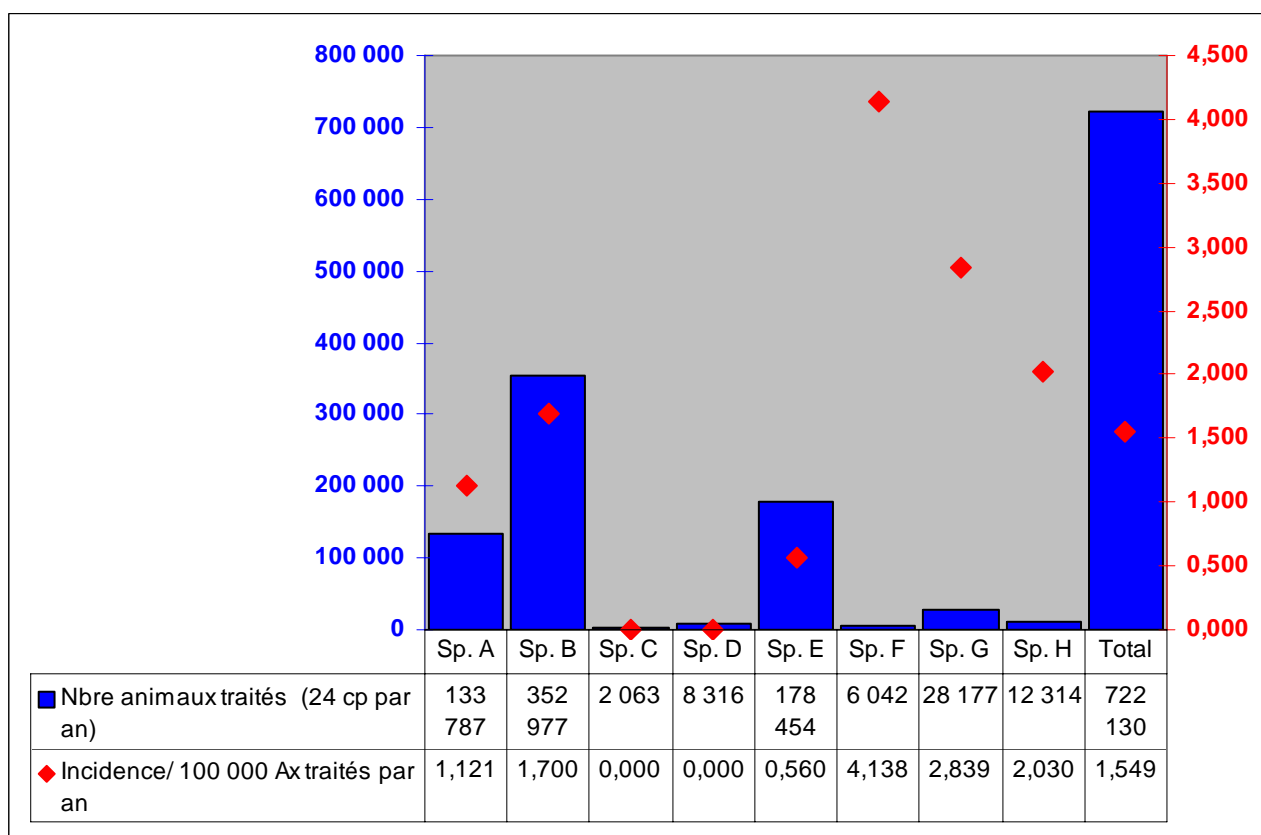


Figure 6 : Nombre de notifications rapporté aux nombres d'animaux susceptibles d'avoir été traités (24 comprimés par an)



Pour les médicaments vétérinaires aussi utilisés pour le traitement de la dermatite miliaire, il n'a pas été possible d'estimer la proportion de médicaments prescrits uniquement dans le cadre de la contraception. Par ailleurs, pour les médicaments vétérinaires mixtes (destinés aux chats et aux chiens), il n'a pas été possible d'estimer la proportion de chats réellement traités.

Il est à noter que selon les médicaments vétérinaires, l'incidence varie entre 0 et 4,1379 réactions pour 100 000 animaux traités et entre 0 et 0,1724 réactions pour 100 000 comprimés vendus.

Chez le chat, l'incidence moyenne globale est de 0,0645 réactions pour 100 000 comprimés vendus et de 1,55 réactions pour 100 000 animaux recevant un traitement de 24 comprimés par an

Toutefois, étant donné l'incertitude des calculs, ces chiffres sont à prendre avec prudence.

## 2. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHIEN

### 2.1. LES MEDICAMENTS A BASE D'ACETATE DE MEGESTROL UTILISES POUR LA PREVENTION ET L'INTERRUPTION DES CHALEURS

Comme pour la chatte, les notices diffèrent. Les Tableaux 7 et 8 présentent les médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol disponibles pour l'espèce canine ainsi que les schémas thérapeutiques recommandés.

**Tableau 7**  
**Médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol disponibles pour l'espèce canine**

Médicaments vétérinaires	Teneur / comprimé	Conditionnement
Pilucalm 20	20 mg	16 comprimés
Pilucalm	10 mg	16 comprimés
Pill'kan 5	5 mg	8 sucres
Pill'kan 20	20 mg	8 sucres
Canipil	10 mg	20 comprimés
Minipil	5 mg	10, 20 et 30 comprimés
Megedine	10 mg	16 et 32 comprimés
Opochaleurs	10 mg	16 ou 8 comprimés

**Tableau 8**  
**Schémas thérapeutiques des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol chez l'espèce canine**

Médicaments vétérinaires	Prévention des chaleurs		Interruption des chaleurs	
Minipil	5 mg/10 kg/j	32 j avant chaleurs	-	-
Pilucalm 20	5 mg/10 kg/j	32 jours	20 mg/10 kg /J	8 jours
Pilucalm	5 mg/10 kg/j	32 jours	20 mg/10 kg/j	8 jours <sup>(1)</sup>
Pill'kan 5	5 mg/10 kg/j	32 jours	20mg/10 kg/j	3 jours puis ½ dose pendant 7 jours (2)
Pill'kan 20	5 mg/10 kg/j	32 jours	20mg/10 kg/j	3 jours puis ½ dose pendant 7 jours
Canipil	5 mg/10 kg/j	1 mois	20 mg/10 kg/j	8 jours
Opochaleurs	5 mg/10 kg/j	32 jours		
Megedine	-	-	20 mg/10 kg /j	8 jours

<sup>(1)</sup> autres schémas thérapeutiques pour Pilucalm :

- lactation de pseudogestation : 20 mg/10 kg/jour pendant 8 jours puis 20 mg/10 kg, 2 fois par semaine pendant 2 semaines
- hypersexualité: 20 mg/10 kg/jour pendant 7 jours. En cas d'amélioration, poursuivre à la dose de 10 mg/10 kg/jour pendant 14 jours. Sinon administrer 40 mg/10 kg/jour pendant 7 jours puis 10 mg/10 kg/jour pendant 14 jours. Si aucune amélioration ne se produit, cesser le traitement.

<sup>(2)</sup> autres schémas thérapeutiques pour Pill'kan :

- hypersexualité chez le mâle: 20 mg/10 kg/jour pendant 8 jours, puis 10 mg/10 kg/jour pendant les 8 jours suivant.

Le Tableau 9 présente les contre-indications et les effets secondaires / indésirables portés sur les notices et/ou sur l'étiquette des médicaments vétérinaires destinés aux chiens.

**Tableau 9**

**Contre-indications et effets secondaires/indésirables**

Nom déposé	Effets secondaires / indésirables	Contre-indications et précautions
<b>MINIPIL</b>	Aucun	Ne pas administrer aux femelles diabétiques, ayant une infection utérine, impubères, gestantes ou sous imprégnation oestrogénique thérapeutique.
<b>PILUCALM</b>	L'acétate de mégestrol provoque dans certains cas une augmentation de l'appétit et une prise de poids. Ces effets sont transitoires et cessent quelque temps après l'arrêt du traitement <b>L'acétate de mégestrol ne provoque ni pyomètre ni Kyste ovarien.</b> Une chienne traitée par Pilucalm 20 pourra être fécondée normalement à ses prochaines chaleurs avec une gestation normale et une portée normale.	Comme tous les progestagènes de synthèse, Pilucalm est contre-indiqué en cas de diabète, d'infection utérine et de gestation. Pilucalm 20 ne sera pas employé si la femelle est sous imprégnation oestrogénique thérapeutique
<b>PILL'KAN</b>	Le traitement peut exceptionnellement provoquer en cas d'administration prolongée et répétée, une modification du tempérament <b>un développement mammaire</b> , l'augmentation de l'appétit.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affection de l'appareil reproducteur</li> <li>- Diabète,</li> <li>- Femelle en gestation,</li> <li>- Femelles impubères,</li> <li>- Tumeurs mammaires</li> </ul>
<b>CANIPIL</b>		Diabète, gestation, métrite Ne pas associer avec des hormones oestrogènes
<b>OPOCHALEURS</b>	Exceptionnellement, en cas d'administration prolongée et répétitive : modification du comportement, développement mammaire, augmentation de l'appétit	Diabète, gestation, femelles impubères, affection de l'appareil reproducteur tumeurs mammaires
<b>MEGEDINE</b>	Augmentation de l'appétit, prise de poids, <b>hyperplasie glandulo-kystique.</b>	Troubles de l'appareil génital et tumeurs mammaires, diabète, gestation, femelles impubères. Ne pas utiliser en cas de gravidité. Utilisation possible en cas de lactation.

## 2.2.- BILAN DES EFFETS INDESIRABLES – CHIEN

### 2.2.1. Nombre de cas notifiés

Certaines firmes (Tableau 10) ont collecté les informations avant la mise en place officielle de la pharmacovigilance.

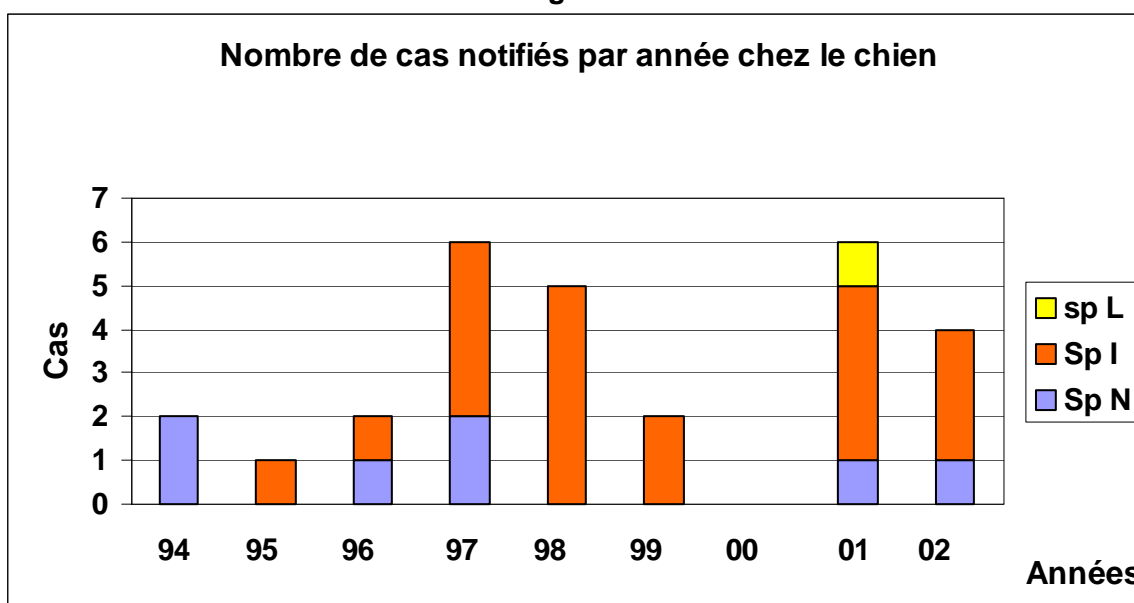
**Tableau 10**  
**Période couverte par le rapport périodique de sécurité**

	Date de mise sur le marché	Firme	Période
<b>Minipil</b>	11/02/1983	CEVA SANTE ANIMALE	1983 – 12/2002
<b>Pilucalm 20</b> <b>Pilucalm</b>	24/02/1988 / 28/11/1983	NOVARTIS	1998 – 2002
<b>Canipil</b>	22/07/1987	VETO-CENTRE	01/01/1996 – 31/12/2002
<b>Pill'Kan 5</b>	18/10/1985	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>Pill'Kan 20</b>	21/05/1984	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>Opochaleurs</b>	11/02/1983	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
<b>Megedine</b>	02/07/1980	ARKOMEDIKA	01/01/1998 – 31/12/2002

Pour la suite du rapport le nom des sept médicaments vétérinaires spécialités sera anonymisé : Spécialité I, Spécialité-J, Spécialité-K, Spécialité-L, Spécialité-M, Spécialité-N, Spécialité-O, (Abréviation Sp. sur les graphes).

Aucun effet indésirable n'a été notifié chez le chien pour les médicaments vétérinaires Spécialité **K**, Spécialité **J**, Spécialité **O** et Spécialité **M**. Pour les autres médicaments vétérinaires, au total **28 cas** ont été notifiés (Figure 7) : 20 cas Spécialité **I**, 1 cas Spécialité **L**, 7 cas Spécialité **N**. Trois d'entre eux étaient des cas graves ayant entraîné la mort de l'animal traité. 30 chiens ont été traités.

**Figure 7**



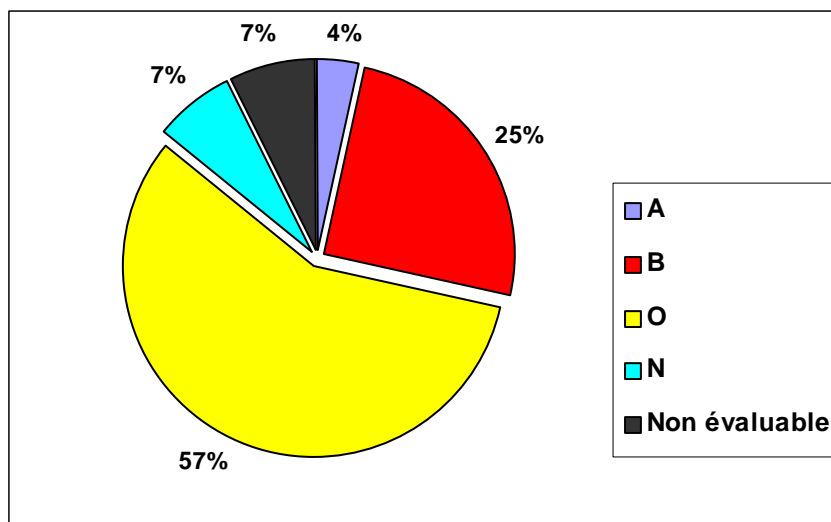


### 2.2.2. Imputation

Chez cette espèce, le descriptif des cas est parfois incomplet, ce qui a permis d'établir uniquement dans 29% des cas notifiés, une relation probable ou possible (imputation A ou B) entre l'effet indésirable observé et le produit administré (Figure 8). Toutefois, il est à noter que pour deux cas notifiés pour la **Spécialité N** (7% des cas), il a été établi de façon claire que l'effet observé n'était pas lié au médicament administré.

Figure 8

Répartition de l'imputation pour les effets indésirables notifiés suite à l'administration d'acétate de mégestrol chez le chien

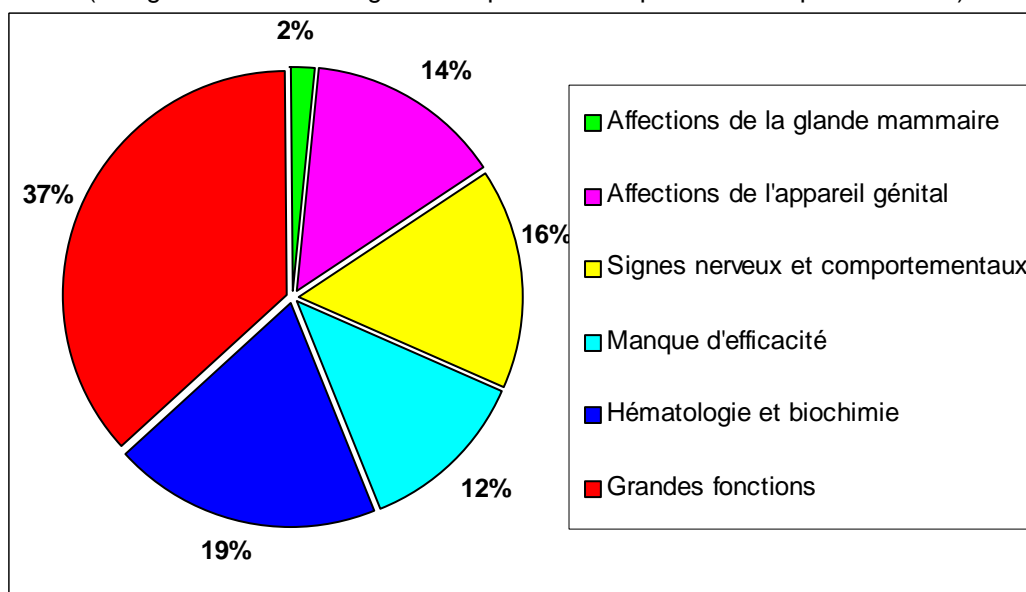


### 2.2.3. Symptomatologie

Les 2 cas imputés « N » ayant été retirés pour établir ce profil symptomatologique, l'étude a porté sur les **26** cas restant (Figure 9). 57 signes cliniques ont été mentionnés (plusieurs signes cliniques par cas) pour décrire la symptomatologie de ces 26 cas comme présenté dans le tableau 11.

Figure 9

Principaux signes cliniques mentionnés pour décrire les effets indésirables chez le chien  
(% signe / nombre de signes cliniques retenus pour la description des cas)



Grandes fonctions : inclus tous les effets concernant les lésions cardiaques, pulmonaires, hépatiques, rénales et gastro-intestinales

Comme le montre le Tableau 11, seulement 4 cas de pyomètres ont été diagnostiqués suite à l'utilisation de la **spécialité I** et 1 cas d'hyperplasie mammaire. Ces pyomètres sont survenus dans un délai de 11 à 30 jours après quelques jours de traitement (5 à 8 lorsque l'information est disponible). De plus, plusieurs déclarations (27% des cas) concernent des plaintes relatives au manque d'efficacité (gestation non voulue, pseudogestation, persistance des chaleurs ou chaleur non voulue) de ces médicaments vétérinaires.

**Tableau 11**

**Signes cliniques mentionnés dans les cas pour décrire les réactions indésirables (26 cas A-B-O)**

	Nombre de fois où le signe est mentionné	Signes cliniques *	Nombre de fois
Manque d'efficacité	7	Gestation non voulue, pseudogestation	4
		Persistance des chaleurs, chaleur non voulue	3
Affections de l'appareil génital	8	Pyomètre	4
		Métrite	3
		Kyste ovarien	1
Affections de la glande mammaire	1	Hyperplasie mammaire	1
Signes nerveux et comportementaux	9	Agressivité, hyperexcitation Faiblesse, apathie Somnolence, tremblements Agitation, dépression Tournis	9
Effet sur les paramètres hématologiques et biochimiques	11	Hémorragies Réticulocytose Trouble de la coagulation Anémie Leucocytose Alanine transférase élevée Cholestérol élevé	11
Grandes fonctions	21	<b>Abdomen</b> : distension	1
		<b>Foie</b> : ictère	1
		<b>Cœur</b> : insuffisance cardiaque, tachycardie	2
		<b>Poumons</b> : dyspnée, polypnée	3
		<b>Rein-Vessie</b> : Polyurie, hématurie, hémoglobinurie	5
		<b>Tractus digestif</b> : anorexie, polyphagie, polydipsie, salivation	9

\* = nombre de cas mortels (3) non pris en considération dans ce descriptif

## 2.2.4. Incidence

Bien que plusieurs schémas thérapeutiques soient proposés et bien que les teneurs en matière active diffèrent d'un médicament vétérinaire à l'autre, il a été estimé que pour un traitement, le nombre de comprimés pouvait varier entre 8 et 32 selon le médicament vétérinaire. Pour les médicaments vétérinaires mixtes (destinés aux chats et aux chiens), il n'a pas été possible d'estimer la proportion de chiens réellement traités.

**Tableau 12**

### Calcul de l'incidence (moyenne annuelle) par médicament vétérinaire (26 cas A-B-O - CHIEN)

Spécialité	Nombre de comprimés vendus par an	Nombre moyen de cas /an	Incidence/ 100 000comprimés vendus	Traitement (*)	Nombre animaux traités	Incidence/ 100 000 Ax
Sp. I	2 153 707	2,2222	0,1032	16	134 607	1,6509
Sp. J	49 514	0,0000	0,0000	32	49 514	0,0000
Sp. K	145 003	0,0000	0,0000	32	145 003	0,0000
Sp. L	676 243	0,2000	0,0296	16	42 265	0,4732
Sp. M	199 580	0,0000	0,0000	16	12 474	0,0000
Sp. N	613 771	0,6250	0,1018	16	38 361	1,6293
Sp.O	114 824	0,0000	0,0000	8	14 353	0,0000
<b>Total</b>	<b>3 952 641</b>	<b>3,0472</b>	<b>0,0335</b>	-	<b>436 576</b>	<b>0,5362</b>

\* = Nombre moyen de comprimés par traitement

Les figures 10 et 11 donnent une illustration graphique des incidences selon qu'elles sont évaluées par rapport au nombre d'animaux traités ou au nombre de comprimés vendus.

**Figure 10 : Nombre de notifications rapporté aux chiffres de vente (Base annuelle) chez le CHIEN**

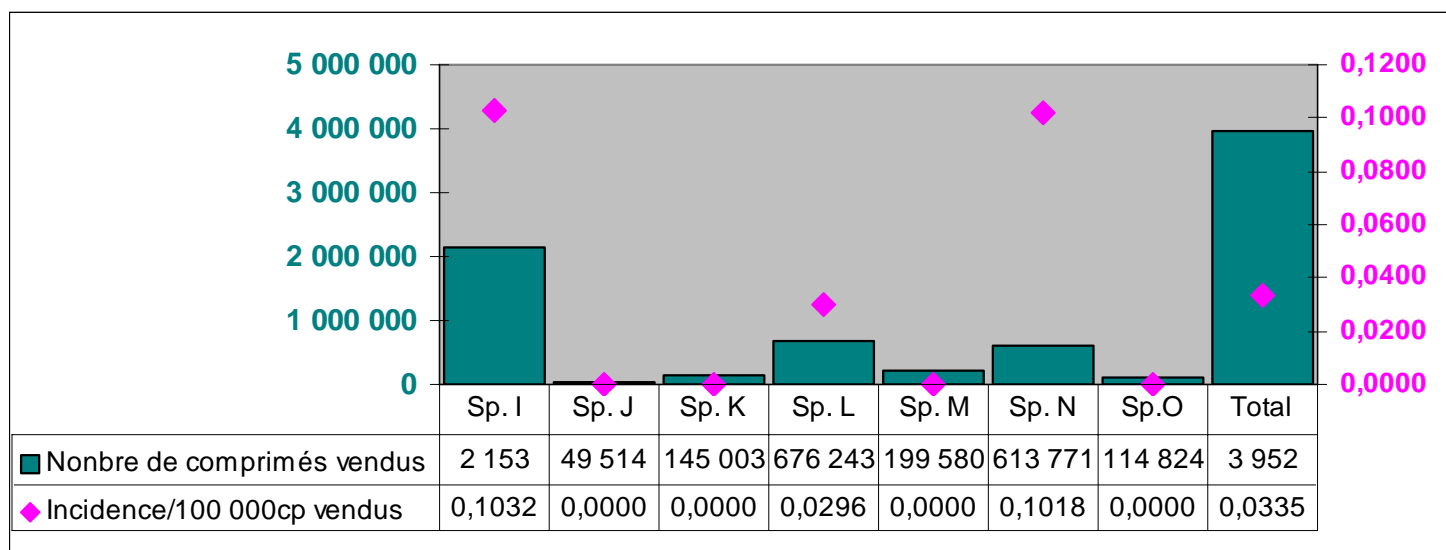
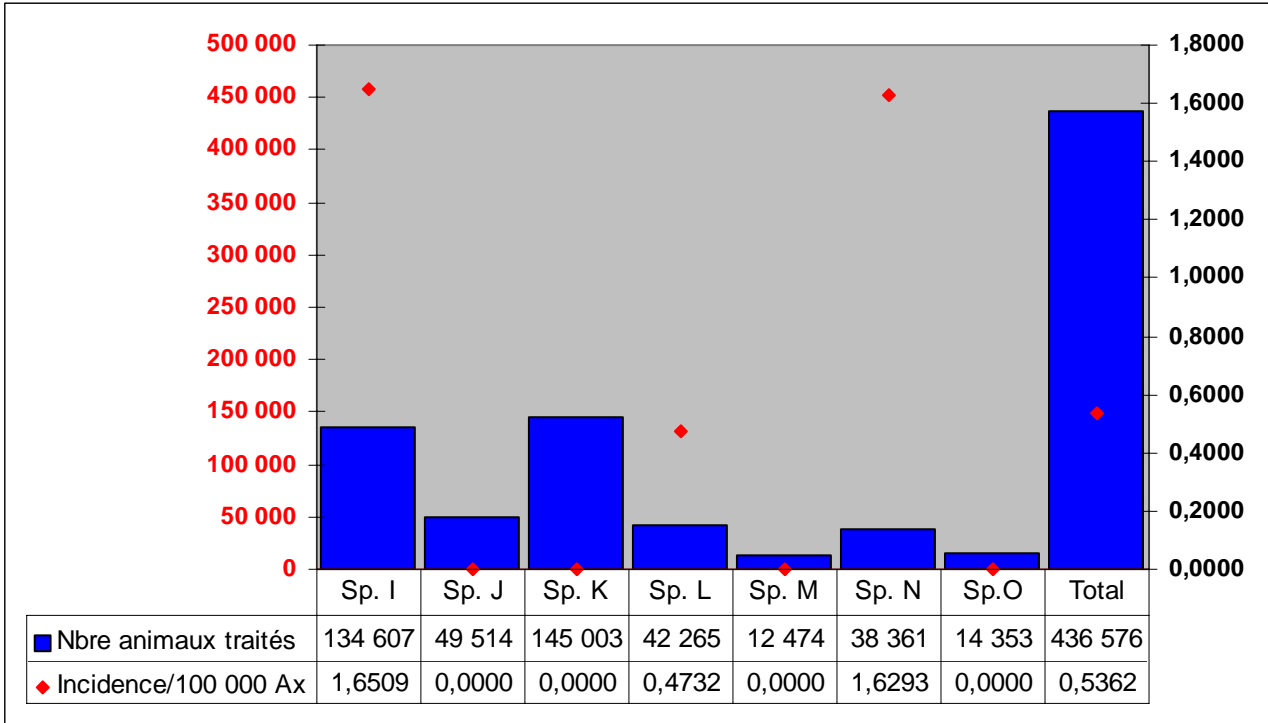


Figure 11

Nombre de notifications (moyenne annuelle) rapporté au nombre d'animaux susceptibles d'avoir été traités (selon les recommandations 8, 16 ou 32 comprimés, selon le médicament vétérinaire)



L'incidence moyenne d'effet indésirable chez le chien a été estimée à 0,536 réactions pour 100 000 animaux traités. Toutefois, compte tenu des incertitudes concernant le nombre réel de comprimés ingérés lors d'un traitement et l'impossibilité d'établir la proportion de chiens réellement traités lors de traitement par des spécialités mixtes (chat-chien), ce chiffre doit être considéré avec prudence.

### **3.- DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

#### **3.1. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CHEZ LA CHATTE**

##### **3.1. 1. Données concernant l'utérus**

L'hypertrophie de l'endomètre due à l'acétate de mégestrol est prouvée chez 10 chattes préalablement ovariectomisées recevant 10 à 30 mg d'acétate de mégestrol par semaine **(1)**. Les lésions, sauf chez une chatte qui déclare un pyomètre (lot 30 mg), régressent partiellement après l'arrêt du traitement. Elles existent également chez les chattes non ovariectomisées **(14)**.

Une étude a permis de mieux cerner le pourcentage de métropathies : 1 cas pour 244 chattes traitées pendant 3,5 ans **(22)**.

L'usage prolongé de tout progestatif **(15)** peut entraîner pyomètre et hyperplasie kystique et l'acétate de mégestrol est un progestatif relativement bénin. D'autres publications décrivent des effets sur l'utérus chez la chatte **(26)**

##### **3.1. 2. Données concernant la mamelle**

Dans l'espèce féline, l'acétate de mégestrol provoque des effets au niveau de la mamelle **(17, 21)** et des hypertrophies mammaires. Des auteurs **(9 & 13)** ont établi le lien entre les modifications non néoplasiques dominées en fréquence par la fibroadénomatose et la distribution de l'acétate de mégestrol. Une enquête très récente du GERES (groupe d'étude en élevage et sport canin) conduite par le Dr Martine LENNOZ (résultats non encore publiés) a montré que sur 53 cas de fibroadénomatose, 13 avaient reçu un traitement progestagène et que ces proliférations mammaires peuvent survenir dès la première imprégnation hormonale avec des doses d'acétate de mégestrol normales. L'apparition des hyperplasies mammaires impose un arrêt du traitement progestagène. La régression des lésions est souvent incomplète **(18)**.

Le lien entre acétate de mégestrol et cancer de la mamelle n'est pas prouvé **(3)** mais suspecté : une première publication **(10)** relate que 3 cancers sur les 17 cas de modifications mammaires sont dues à l'acétate de mégestrol et une seconde **(25)** signale que sur 17 cas de carcinome mammaire, 4 se sont développés sur des chattes recevant de la progestérone.

##### **3.1. 3. Autres données**

De nombreuses publications font le point sur les effets indésirables, décrits chez le chat suite à l'administration d'acétate de mégestrol tels que hypoadrénocorticisme **(5, 6, 17)**, diabète sucré **(17, 20)**, modifications comportementales (agressivité ou dépression, polyphagie) et prise de poids **(17, 21)**.

Il est à signaler qu'une publication **(8)** souligne la bonne tolérance à l'acétate de mégestrol.

## 3.2. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CHEZ LE CHIEN

### 3.2.1. Données concernant l'utérus

Chez la chienne, la progestérone induit aussi des hyperplasies de l'endomètre, des pyomètres (15) et des hyperplasies kystiques (14). Comme chez la chatte, le nombre de métropathies est faible. Sur 389 chiennes recevant l'acétate de mégestrol pendant le pro-oestrus (4), 0,8 % déclarent un pyomètre et aucune chez les 119 chiennes traitées pendant l'anoestrus.

### 3.2.2. Données concernant la mamelle

Chez la chienne, l'administration répétée sur une longue période de progestagène peut conduire à une hyperplasie mammaire, une montée laiteuse et à l'apparition de nodules mammaires bénins (7, 19, 23, 24). Dans leur étude concernant 389 chiennes recevant l'acétate de mégestrol pendant le proestrus, Burke et Reynolds (4) ont relevé que 5,9% des chiennes présentent un développement mammaire et 1% une montée laiteuse. Lorsque l'acétate de mégestrol est distribué pendant l'anoestrus (119 chiennes) les pourcentages diminuent (5% et 0,8%).

## 3.3. INFORMATIONS SUR L'HOMME

Le lien acétate de mégestrol-processus cancéreux mammaire n'est pas documenté sauf dans l'étude menée pour MEGACE, spécialité produite par BRISTOL-MYERS SQUIBB qui est dosée à 160 mg d'acétate de mégestrol et prescrite lors du traitement palliatif de carcinome du sein (effet antioestrogénique) chez l'homme. Cette spécialité est contre-indiquée chez la femme enceinte et/ou ayant des antécédents thromboemboliques.

Un paragraphe concernant la sécurité pré-clinique du résumé des caractéristiques du produit signale une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes et malignes chez la chienne soumise à une administration d'acétate de mégestrol pendant sept ans. Des études comparables chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence ce phénomène. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

L'étude réalisée pour MEGACE chez la chienne semble attester une sensibilité d'espèce (chien) du tissu mammaire pour l'acétate de mégestrol.

## CONCLUSION ET PROPOSITIONS

Il est à noter que cette étude a pris en considération des cas survenus avant la mise en place de la pharmacovigilance vétérinaire, opérationnelle depuis 2001 en France, afin de mieux définir la nature des effets indésirables suite à l'administration de ces médicaments vétérinaires. Depuis 2001, 33 cas chats et chiens ont été notifiés dont 32 imputés A, B ou O. Comme **37 758 167** comprimés ont été vendus pendant cette période, l'incidence est de **0,088 pour 100 000 comprimés**.

Cette étude a porté sur **98** déclarations d'effets indésirables chez les chats et les chiens. Elles ont été notifiées et enregistrées de 1994 au 31 décembre 2002 pour un nombre total de **131 937 960 comprimés** vendus, ce qui représente environ **0,074 cas pour 100 000** comprimés vendus. L'incidence des réactions, suite à l'administration de ces produits progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol, semble donc faible.

De plus, pour 6 de ces cas, il a été conclu que l'effet indésirable observé ne pouvait pas être lié au progestatif ingéré.

Les effets secondaires notifiés pour les 92 cas imputés A, B ou O (Tableau 13) sont multiples et variés tant chez le chat que chez le chien.

**Tableau 13**

**Principaux effets indésirables notifiés après administration de progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol**

<b>Principaux signes cliniques Cas (A, B, O)</b>	<b>Chat 66 cas</b>	<b>Chien 26 cas</b>
Cas mortels	13	3
Tumeur de l'appareil génital	4	0
Pyomètre	16	4
Autres affections de l'appareil génital (métrite, hypertrophie utérine...)	18	4
Tumeur de la glande mammaire	13	0
Autres affections de la mamelle	8	1
Effet sur métabolisme du sucre	10	0
Signes nerveux et comportementaux	16	9

Chez le chat sont décrits :

- dans approximativement 54% des cas notifiés, des affections de l'appareil génital avec en particulier des métropathies ;
- dans 20% des cas, des tumeurs de la glande mammaire non cancéreuses ; dans cette espèce, des données bibliographiques indiquent d'une part qu'un lien hyperplasie mammaire-acétate de mégestrol est établi et d'autre part que la lésion la plus courante (fibroadénomatose) peut se manifester dès le début du traitement à base d'acétate de mégestrol. Toutes les modifications mammaires imposent un arrêt du traitement **non conseillé sur la notice** ;
- dans 24% des cas, des signes nerveux et comportementaux (agressivité, dépression, parésie ...) associés ou non à une prise de poids ;
- quelques rares effets sur le métabolisme du sucre sont aussi identifiés.

Chez le chien, sont décrits :

- dans 30% des cas notifiés, des affections de l'appareil génital avec en particulier des métropathies ;
- dans moins de 4% des cas, une hyperplasie mammaire ;
- dans 35% des cas, des signes nerveux et comportementaux (agressivité, faiblesse, somnolence, agitation..)

La diversité du libellé des contre-indications et effets secondaires a été clairement identifiée. La plupart des notices mettent en évidence le risque d'utilisation lors de gestation, d'affection utérine et mammaire, de diabète et d'association avec des oestrogènes. **Aucune ne suggère l'éventualité d'une métropathie** après

prise de mégestrol. Certaines notices **soulignent même l'absence de risque de pyomètre**. La possibilité de modification mammaire est évoquée. Ces modifications sont considérées comme bénignes voire réversibles. Le caractère potentiellement tumoral de cette affection mammaire n'est jamais envisagé. Il est parfois proposé de limiter à 18 mois la durée du traitement afin d'éviter tout effet indésirable.

Par ailleurs, il est important de souligner que cette étude a permis d'identifier que l'utilisation de médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol en dermatologie féline pour soigner la « dermatite miliaire » **(2, 16)** peut provoquer des effets indésirables différents de ceux observés lors de l'utilisation en tant que progestatif du fait de la durée des traitements. Une mise en place d'une étude de pharmacovigilance concernant l'acétate de mégestrol dans son indication « dermatite miliaire » pourrait être initiée.

Au final,

- Comme les effets indésirables peuvent survenir dès la première prise du progestatif oral, les termes « à court et à long terme » qui figurent dans le libellé de la saisine, ne seront pas repris lors de la publication de l'avis qui sera donc relatif aux **Effets indésirables des progestatifs oraux à base d'Acétate de Mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques**.
- Compte tenu de l'incidence relativement faible des effets indésirables notifiés inférieure à 0,1 pour 100 000, la pertinence d'une levée de l'exonération ne semble pas fondée ;
- Une campagne d'information, auprès des distributeurs au détail, pharmaciens et vétérinaires, pour les sensibiliser à la nécessité d'informer les futurs utilisateurs des risques d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation de ces progestatifs oraux pour prévenir ou interrompre les chaleurs chez les carnivores domestiques, devrait être lancée ;
- Une harmonisation des libellés des conditions d'utilisation doit être envisagée et des mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables susceptibles d'être observés, doivent être ajoutées sur l'étiquetage extérieur et, le cas échéant, sur la notice. Le libellé suivant sur les effets indésirables peut être proposé : « Après administration unique ou répétée du produit, des affections de l'appareil génital (hypertrophies, pyomètres et tumeurs utérines) ainsi que des affections de la mamelle (hypertrophies et tumeurs mammaires) ont été notées; des cas de diabète et des modifications du comportement (polyphagie, agressivité, ou apathie) ont aussi été signalés »
- Par ailleurs, il serait souhaitable de :



rappeler aux vétérinaires et aux pharmaciens leurs obligations en matière de déclaration des effets indésirables survenus suite à l'administration de ces médicaments vétérinaires chez les carnivores domestiques ;

poursuivre l'étude réalisée par le GERES (Groupe d'étude en reproduction, élevage et sport canin) et mettre en place une enquête prospective relative aux progestatifs à base d'acétate de mégestrol dont le protocole sera établi par les centres de pharmacovigilance.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BELLENGER C.R. and CHEN J.C. effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten *Research in Veterinary Science* 1990 48\*: 112-118
2. BOURDEAU P., PARAGON B.M. Alternative aux corticoïdes en dermatologie vétérinaire *Rec. Med.vét.* 1992 168 : 645-660
3. BRETON C. FONTAINE JJ. Cas d'adénocarcinome utérin chez une chatte *Point Vét* 1990 22 : 767-773
4. BURKE J. REYNOLDS A. Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch *JAVMA* 1975 167 : 307-309
5. CHASTAIN C.B., GRAHAM C.L. *et al* Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate *Am.J.vet.Res.* 1981 42 : 2029-2035
6. CHURCH D.B. *et al* Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats *Res Vet Sci* 1994 56 : 175-8
7. DONNAY I., RAUIS J., VERSTEGEN J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne *Ann. Méd. Vet.* 1994 138 : 109-117
8. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Feline reproduction *in Canine and Feline Endocrinology and reproduction* WB Saunders, Philadelphie 1996:759-756
9. HAYDEN D.W. *et al.* Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex : clinical and hormonal aspects *Am J Vet Res* 1981 42 : 1699-1703
10. HAYDEN D.W. BARNES D.M. *et al* Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats : a retrospective study. *Vet pathol* 26 1989 26 : 104-113
11. HENIK A.R., OLSON P.N., ROSYCHUCK, R.A. Progestagen therapy in cats *Compend. Contin. Educ. Pract.* 1985 7 : 132-138
12. HERRTAGE M.E. *et al* Diabetic retinopathy in a cat with megestrol acetate-induced diabetes *J.small Anim. Pract.* 1985 26 : 595-601
13. HINTON M. GASKELL C.J. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy *Vet. Rec.* 1977 100 : 277-280
14. HOLST B.S. *et al* Uterine pathology in routinely ovariohysterectomised cats *Proceedings 3<sup>rd</sup> EVSSAR European Congress Liège mai 2002*
15. JOHNSON C.A. Uterine disease *in Textbook of Veterinary Internal Medicine of the dog and cat* ETTINGER S.J. 3<sup>rd</sup> Edition,1989,: 1797-1805

16. KUNKLE G.A. Progestgens in dermatology *in* Current Veterinary Therapy, R.W. Kirk, 9th Ed, WB Saunders, Philadelphie 1986, 601-605
17. LENNOZ (M) La contraception médicale Proceeding Congrès National de la CNVSPA novembre 2000.
18. LENNOZ (M) *et al.* Particularités de la pathologie de la reproduction féline *Prat. Méd. Anim. Comp.* 1999 34 : 449-462
19. NELSON L.W. *and al* Canine Mammary neoplasms and progestogens \* abbreviation différente *JAMA* 1972 219: 1601-1606
20. PETERSON M.E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat *Res Vet Sci* 1987 42 : 354-357
21. ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate *JAVMA* 1989 194 : 700-702
22. OEEN E.O. : The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats, *Nordisk Veterinaermedicin*, 1977, 29 : 287-291
23. SELMAN P.J. *et al* Progestin treatment in dog *Eur. J. Endocrinol.* 1994 131 : 413-421
24. SELMAN P.J. *et al* Progestin-induced GH excess in the dog originates in the mammary gland *Eur. J. Endocrinol.* 1994 134 : 287-292
25. TOMLINSON M.J. *et al* feline mammary carcinome : a retrospective evaluation of 17 cases *Can Vet J* 1984 25 : 435-439
26. WALKER C.E. Oral progestagens in cats *Vet. Rec.* 1975 96 : 458

**Autres articles consultés mais non cités:**

CONCANNON P.W., V.N. MEYERS-WALLEN *Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats JAVMA* 1991;198:1214-1225

JOHNSON S.D, ROOT KUSTRITZ MV, OLSON P.N.S. *Disorders of the feline uterus and uterine tubes (oviducts) in Canine and Feline Theriogenology* 2001 WB Saunders, Philadelphie : 463-471