

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Depo-Provera® 150 mg/ml
Suspension injectable stérile
Acétate de médroxyprogestérone USP

Les informations qui suivent sont destinées aux médecins ou professionnels de santé uniquement :

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Depo-Provera® 150 mg/ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Depo-Provera est une suspension injectable blanche stérile. Chaque dose de 1 ml contient 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Les excipients sont le parahydrobenzoate de méthyle (E218), le Macrogol 3350, le polysorbate 80, le parahydrobenzoate de propyle (E216), le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent également être présents pour l'ajustement du pH.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Depo-Provera est un contraceptif d'action prolongée destiné aux femmes qui ont été bien conseillées concernant le risque de troubles menstruels et la possibilité du retour différé d'une fertilité complète.

Depo-Provera peut également être utilisé pour une contraception à court terme dans les cas suivants :

- (i) Chez les partenaires d'hommes qui ont subi une vasectomie, afin de leur fournir une protection jusqu'à ce que la vasectomie soit efficace.
- (ii) Chez les femmes vaccinées contre la rubéole, pour éviter une grossesse pendant la période d'activité du virus.
- (iii) Chez les femmes en attente d'une stérilisation.

Une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) pouvant s'observer chez les femmes de tous âges qui utilisent des Depo-Provera injectable à long terme, le rapport risques/bénéfices doit être évalué, en tenant également compte de la diminution de la DMO qui survient pendant la grossesse et/ou l'allaitement.

Utilisation chez les adolescentes (âgées de 12 à 18 ans)

Depo-Provera peut être utilisé chez les adolescentes, uniquement après avoir discuté d'autres méthodes de contraception avec la patiente et considéré qu'elles sont inadaptées ou inacceptables.

Il est de la plus haute importance d'expliquer clairement aux utilisatrices potentiels, l'effet à long terme du produit, ses effets indésirables potentiels et l'impossibilité d'inverser immédiatement les effets de chaque injection, et de faire tout son possible pour s'assurer que

chaque patiente reçoit de telles explications, afin de lui permettre de bien les comprendre. Des notices d'information des patientes sont fournies par le fabricant. Il est conseillé au médecin de se servir de ces notices pour conseiller la patiente avant de pratiquer l'injection de Depo-Provera.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, un examen médical général et un examen gynécologique doivent être pratiqués avant l'administration de Depo-Provera et à intervalles réguliers par la suite.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chaque ml de suspension contient 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone. La suspension aqueuse stérile de Depo-Provera doit être vigoureusement agitée juste avant utilisation pour garantir que la dose injectée est une suspension homogène de Depo-Provera. Les doses doivent être administrées par injection intramusculaire profonde dans un muscle fessier ou du bras.

Il convient de veiller tout particulièrement à pratiquer l'injection dans le tissu musculaire, de préférence dans le grand fessier, mais d'autres muscles tels que le deltoïde peuvent être utilisés. Le site d'injection doit être nettoyé par les méthodes habituelles avant l'administration du médicament.

Assemblage de la seringue à usage unique :

1. Retirer le capuchon d'embout.
2. Positionner l'aiguille à l'aide d'une technique aseptique.
3. Retirer le capuchon qui protège l'aiguille. La seringue est maintenant prête à l'emploi.

Mode d'administration

Adultes

Première injection : pour garantir une couverture contraceptive dès le premier cycle d'utilisation, 150 mg doivent être injectés par voie IM dans les 5 premiers jours d'un cycle menstruel normal. Si l'injection est effectuée selon ces instructions, aucune couverture contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Post-partum : pour plus de garantie que la patiente n'est pas enceinte au moment de la première injection, l'administration doit avoir lieu dans les 5 jours qui suivent l'accouchement, si la femme n'allait pas.

Des données montrent que les femmes auxquelles Depo-Provera a été prescrit dans les suites de couche immédiates, peuvent présenter des saignements abondants et prolongés. De ce fait, le médicament doit être utilisé avec précaution dans les suites de couche. Les femmes qui envisagent d'utiliser le produit immédiatement après un accouchement ou une interruption de grossesse doivent être averties du risque accru de saignements abondants ou prolongés.

Il est rappelé aux médecins que lorsqu'une femme n'allait pas dans le post-partum, l'ovulation peut survenir dès la 4^e semaine. Si la femme accouchée allaite, la première injection ne doit pas avoir lieu avant 6 semaines après l'accouchement, lorsque le système enzymatique du nourrisson est plus développé. Les injections suivantes doivent être espacées de 12 semaines.

Doses supplémentaires : elles doivent être administrées toutes les 12 semaines, mais si l'injection est effectuée dans les 5 jours qui suivent cette échéance, aucune mesure contraceptive supplémentaire (méthode barrière par ex.) n'est requise.

(NB : pour les partenaires d'hommes qui ont subi une vasectomie, une deuxième injection de 150 mg par voie IM 12 semaines après la première peut être nécessaire chez une faible

proportion de patientes dont le partenaire produit encore des spermatozoïdes.) Si l'intervalle par rapport à la précédente injection est supérieur à 89 jours (12 semaines et 5 jours) pour quelque raison que ce soit, une grossesse doit être exclue avant l'injection suivante et la patiente doit avoir recours à des mesures contraceptives supplémentaires (méthodes barrière par ex.) pendant 14 jours après cette injection.

Population pédiatrique (de 12 à 18 ans) : Depo-Provera n'est pas indiqué avant la l'apparition des premières règles. Des données sont disponibles pour les adolescentes (âgées de 12 à 18 ans). Outre les problèmes liés à la diminution de la DMO, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Depo-Provera devraient être les mêmes pour les adolescentes après leurs premières règles et les femmes adultes.

Passage d'autres méthodes de contraception à Depo-Provera : Depo-Provera doit être administré de telle sorte qu'une couverture contraceptive continue soit assurée. Il convient de ce fait de tenir compte du mécanisme d'action d'autres méthodes (par ex. lorsque les patientes étaient sous contraception orale, leur première injection de Depo-Provera doit avoir lieu dans les 7 jours qui suivent la prise de leur dernière pilule).

Insuffisance hépatique : l'effet d'une hépatopathie sur la pharmacocinétique de Depo-Provera n'est pas connu. Depo-Provera étant principalement éliminé par le foie, il peut être faiblement métabolisé chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la rubrique « Contre-indications »).

Insuffisance rénale : l'effet d'une néphropathie sur la pharmacocinétique de Depo-Provera n'est pas connu. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les femmes présentant une insuffisance rénale, Depo-Provera étant presque exclusivement éliminé par métabolisme hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des excipients de ce médicament.

Depo-Provera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, que ce soit à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Depo-Provera est contre-indiqué comme contraceptif à la posologie indiquée ci-dessus, en cas de cancer du sein ou des organes génitaux hormonodépendant connu ou suspecté.

Depo-Provera est contre-indiqué chez les patientes présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, dont les tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.

Qu'il soit administré seul ou associé à un œstrogène, Depo-Provera ne doit pas être employé chez les patientes dont les saignements utérins sont anormaux, tant qu'un diagnostic définitif n'a pas été établi et que la possibilité d'un cancer des organes génitaux n'a pas été éliminée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

Diminution de la densité minérale osseuse :

L'utilisation de Depo-Provera réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution significative de la DMO, du fait de l'effet connu du déficit en œstrogènes sur le système de remodelage osseux. La perte de masse osseuse est plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée. Cependant, la DMO semble augmenter lorsque Depo-Provera est arrêté et que la production ovarienne d'œstrogènes augmente.

Cette diminution de la DMO est particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de constitution du capital osseux. On ne sait pas si l'utilisation de Depo-Provera par des femmes jeunes réduit le pic de masse osseuse et augmente le risque de fracture à un âge plus avancé.

Une étude évaluant les effets de l'acétate de médroxyprogestérone intramusculaire (Depo-Provera, DMPA) sur la DMO des adolescentes a montré que son utilisation était associée à

une diminution significative de la DMO par rapport à la valeur initiale. Dans le faible nombre de femmes qui ont bénéficié d'un suivi, la DMO moyenne est presque revenue aux valeurs initiales entre 1 et 3 ans après l'arrêt du traitement. Depo-Provera peut être utilisé chez les adolescentes, uniquement après avoir discuté d'autres méthodes de contraception avec les patientes et considéré qu'elles sont inadaptées ou inacceptables.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être soigneusement réévalués lorsqu'une femme, quel que soit son âge, souhaite poursuivre l'utilisation plus de 2 ans. En particulier, si les femmes ont des facteurs de risque d'ostéoporose liés à leur mode de vie et/ou médicaux, d'autres méthodes de contraception doivent être envisagées avant d'utiliser Depo-Provera.

Les facteurs de risque significatifs d'ostéoporose sont les suivants :

- Abus d'alcool et/ou consommation de tabac ;
- Consommation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, par ex. des anticonvulsivants ou des corticostéroïdes ;
- Faible indice de masse corporelle ou troubles de l'alimentation, par ex. anorexie mentale ou boulimie ;
- Antécédents de fracture peu traumatique ;
- Antécédents familiaux d'ostéoporose.

Une étude de cohorte rétrospective utilisant des données de la base de données General Practice Research Database (GPRD) a indiqué que les femmes ayant recours aux injections de MPA (DMPA), ont un risque plus important de fracture que celles utilisant des contraceptifs autres que le DMPA (rapport de taux d'incidence 1,41, IC à 95 % 1,35-1,47 pour la période de suivi de 5 ans). On ne sait pas si ce phénomène est dû au DMPA ou à d'autres facteurs liés au mode de vie, qui ont une incidence sur le taux de fractures. Par contre, chez les femmes utilisant le DMPA, le risque de fracture avant et après le début du traitement par DMPA n'était pas augmenté (risque relatif 1,08, IC à 95 % 0,92-1,26). Fait important, cette étude n'a pas pu déterminer si l'utilisation de DMPA avait un effet sur le taux de fractures à un âge plus avancé.

Pour des données plus détaillées issues d'études cliniques récentes, concernant les variations de la DMO chez les femmes adultes et les adolescentes, voir la rubrique 5.1 du RCP. Un apport adéquat en calcium et vitamine D, par l'alimentation ou par supplémentation, est important pour la santé des os des femmes de tous âges.

Irrégularités menstruelles : l'administration de Depo-Provera perturbe généralement le cycle menstruel normal. Les troubles incluent aménorrhées (qui peuvent toucher jusqu'à 30 % des femmes pendant les 3 premiers mois et augmenter jusqu'à 55 % au 12^e mois et 68 % au 24^e mois) ; saignements irréguliers et spotting ; épisodes de saignements prolongés (> 10 jours) (jusqu'à 33 % des femmes pendant les 3 premiers mois d'utilisation, puis diminution à 12 % au 12^e mois). Les saignements abondants et prolongés sont rares. Des données probantes suggèrent que des saignements abondants et prolongés nécessitant un traitement peuvent survenir dans 0,5 à 4 cas pour 100 femmes-années d'utilisation. Si un saignement anormal persiste ou est grave, des explorations appropriées doivent être pratiquées afin d'écarter la possibilité d'une pathologie organique et un traitement adapté doit être instauré si nécessaire. Un saignement excessif ou prolongé peut être contrôlé par l'administration concomitante d'œstrogènes. Ils peuvent être administrés à une faible dose (30 µg d'œstrogènes) en association à une pilule contraceptive orale ou sous forme de traitement œstrogénique de substitution tel qu'un œstrogène équin conjugué (0,625 à 1,25 mg par jour). Il pourra être nécessaire de poursuivre traitement œstrogénique pendant 1 à 2 cycles. La co-administration d'œstrogènes à long terme n'est pas conseillée.

Retour de la fertilité : aucune donnée ne met en évidence une infertilité définitive liée à Depo-Provera. Des grossesses sont survenues dès 14 semaines après une injection. Toutefois, dans les essais cliniques, le délai moyen de retour de l'ovulation était de 5,3 mois après la dernière injection. Les femmes doivent être averties que le retour d'une fertilité complète peut

être différé après utilisation de cette méthode de contraception, quelle que soit la durée d'utilisation. Toutefois, 83 % des femmes peuvent s'attendre à concevoir dans les 12 mois qui suivent la première injection « non pratiquée » (soit 15 mois après la dernière injection effectuée). Le délai médian avant conception était de 10 mois (plage de 4 à 31 mois) après la dernière injection.

Risques de cancer : une étude cas-témoin de surveillance à long terme d'utilisatrices de Depo-Provera n'a observé aucune augmentation du risque global de cancer de l'ovaire, du foie ou du col de l'utérus et un effet protecteur prolongé réduisant le risque de cancer de l'endomètre dans la population des utilisatrices.
Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, qu'elles utilisent ou non des contraceptifs hormonaux.

Les résultats de certaines études épidémiologiques suggèrent une faible différence de risque de maladie chez des utilisatrices actuelles et récentes par rapport à des non-utilisatrices. Toute augmentation du risque global de cancer du sein est faible chez les utilisatrices actuelles et récentes de DMPA, notamment chez les jeunes femmes (voir ci-dessous) et n'apparaît plus 10 ans après la dernière administration. La durée d'utilisation ne semble pas être importante.

Nombre potentiel de cas supplémentaires de cancers du sein diagnostiqués jusqu'à 10 ans après l'arrêt des progestatifs injectables*

Âge au moment de la dernière utilisation de DMPA	Nombre de cas pour 10 000 femmes qui n'ont jamais été utilisatrices	Cas supplémentaires potentiels pour 10 000 utilisatrices de DMPA
20	Moins de 1	Beaucoup moins de 1
30	44	2-3
40	160	10

*basé sur une utilisation pendant 5 ans

Prise de poids : les femmes sous traitement par Depo-Provera ont tendance à prendre du poids. Des études indiquent que les deux premières années d'utilisation, les femmes prennent en moyenne de 2,3 à 3,6 kilos. Celles qui sont traitées pendant 4 à 6 ans prennent en moyenne de 6,3 à 7,5 kilos. On a pu mettre en évidence que la prise de poids était liée à une augmentation de la masse grasseuse et n'était pas secondaire à un effet anabolique ou à une rétention de liquides.

Anaphylaxie : des cas de réponses anaphylactiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes) ont été signalés.

Affections thromboemboliques : si la patiente présente une embolie pulmonaire, une maladie vasculaire cérébrale ou une thrombose rétinienne pendant le traitement par Depo-Provera, ce médicament ne doit plus être administré.

Affections psychiatriques : les patientes ayant des antécédents de dépression endogène doivent être suivies attentivement. Certaines patientes peuvent se plaindre de dépression de type prémenstruelle pendant le traitement par Depo-Provera.

Formation d'abcès : comme pour toute injection intramusculaire, notamment si elle n'est pas effectuée correctement, il y a un risque de formation d'un abcès au site d'injection, qui peut nécessiter une intervention médicale et/ou chirurgicale.

Précautions :

Des antécédents ou la survenue des affections suivantes nécessite une attention particulière et la conduite d'explorations appropriées : migraine ou maux de tête sévères inhabituels, troubles visuels, quel que soit leur type, modifications pathologiques des tests de la fonction hépatique ou des taux d'hormones. Les patientes qui présentent une maladie thromboembolique ou une coronaropathie doivent bénéficier d'une évaluation attentive avant d'utiliser Depo-Provera.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez certaines patientes traitées par progestatifs. Le mécanisme de cette diminution est obscur. De ce fait, les patientes diabétiques doivent être étroitement surveillées pendant un traitement progestatif.

De rares cas de thromboembolie ont été rapportés avec l'utilisation de Depo-Provera, mais aucun lien de causalité n'a été établi.

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur le métabolisme lipidique ont été étudiés, sans qu'un impact clair n'ait été démontré. Des études ont permis d'observer tant des augmentations que des diminutions des taux de cholestérol total, de triglycérides et de cholestérol LDL (lipoprotéines basse densité). L'utilisation de Depo-Provera semble être associée à une réduction de 15 à 20 % des taux sériques de cholestérol HDL (lipoprotéines haute densité), qui peut protéger la femme contre les maladies cardiovasculaires. Les conséquences cliniques de cette observation sont inconnues.

La possibilité d'un risque accru de coronaropathie doit être prise en compte avant de décider d'une utilisation.

Les médecins doivent évaluer avec attention l'utilisation de Depo-Provera chez les patientes ayant des antécédents récents de maladie trophoblastique, tant que les taux de gonadotrophine chorionique humaine ne sont pas revenus à la normale.

Les médecins doivent informer les anatomopathologistes de l'utilisation de Depo-Provera par la patiente, si cette dernière doit bénéficier d'une analyse anatomopathologique de tissu endométrial ou endocervical.

Les résultats de certaines analyses biologiques peuvent être affectés par l'utilisation de Depo-Provera, comme les taux de gonadotrophine (diminués), de progestérone plasmatique (diminués), de pregnandiol urinaire (diminués), d'œstrogènes plasmatiques (diminués), de cortisol plasmatique (diminués), le test de tolérance au glucose, le test à la métyrapone, les tests de la fonction hépatique (peuvent être augmentés), les tests de la fonction thyroïdienne (les taux d'iode lié aux protéines peuvent être augmentés et les taux de fixation de T3 peuvent être diminués). Pour les tests de coagulation, les valeurs de la prothrombine (facteur II) et des facteurs VII, VIII, IX et X peuvent être augmentées.

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

L'aminoglutéthimide administrée en même temps que Depo-Provera peut significativement diminuer la biodisponibilité de Depo-Provera.

Des rares cas d'interactions avec d'autres médicaments (y compris des anticoagulants oraux) ont été signalés, mais le lien de causalité n'a pas été établi. Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'une interaction chez les patientes recevant des traitements médicamenteux concomitants.

La clairance de l'acétate de médroxyprogestérone est à peu près égale au débit sanguin hépatique. De ce fait, il est peu probable que les médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques affectent significativement la cinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes recevant des médicaments connus pour affecter les enzymes hépatiques métabolisantes.

In vitro, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est principalement métabolisé par hydroxylation par le CYP3A4. Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique évaluant les effets cliniques des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sur le MPA n'a été conduite ; ces effets sont par conséquent inconnus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les médecins doivent s'assurer que les patientes ne sont pas enceintes avant la première injection de Depo-Provera, de même que si l'une des injections suivantes est différée de plus de 89 jours (12 semaines et 5 jours).

Les nourrissons issus de grossesses accidentelles qui ont débuté 1 à 2 mois après l'injection de Depo-Provera peuvent courir un plus grand risque de faible poids de naissance, qui est lui-même associé à une augmentation du risque de mort néonatale. Le risque imputable est faible car de telles grossesses sont peu fréquentes.

Chez les enfants exposés *in utero* à l'acétate de médroxyprogestérone et suivis jusqu'à l'adolescence, aucun effet indésirable sur leur santé n'a été mis en évidence, qu'il s'agisse de leur développement physique, intellectuel, sexuel ou social.

L'acétate de médroxyprogestérone et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait maternel, mais aucune donnée probante ne suggère un quelconque danger pour l'enfant. Les effets sur le développement et le comportement ont été étudiés jusqu'à la puberté, chez des nourrissons exposés à l'acétate de médroxyprogestérone par le biais du lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été noté.

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

Depo-Provera peut provoquer des maux de tête et des sensations de vertiges. Si elles en souffrent, les patientes doivent être averties qu'elles ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous fournit une liste des effets indésirables ainsi que leur fréquence d'après l'ensemble des données de causalité issues des études cliniques ayant inclus plus de 4 200 femmes ayant reçu DMPA comme moyen de contraception sur une période pouvant s'étendre jusqu'à 7 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 %) étaient les suivants : prise de poids (69 %), perte de poids (25 %), maux de tête (16 %), nervosité (11 %), douleur ou gêne abdominale (11 %), sensations vertigineuses (6 %) et baisse de la libido (6 %).

Les effets indésirables listés ci-dessous sont répertoriés par classes de systèmes d'organes, sous les rubriques de fréquence (nombre estimé de patients pouvant présenter l'effet indésirable), à l'aide des catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;

Très rare ($< 1/10\ 000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Cancer du sein
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie, troubles sanguins
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit augmenté, appétit diminué	
Affections psychiatriques	Nervosité	Dépression, baisse de la libido	Insomnie	Anorgasmie, trouble émotionnel, troubles affectifs, irritabilité, anxiété
Affections du système nerveux	Maux de tête	Sensations vertigineuses	Convulsions, somnolence, paresthésie	Migraine, paralysie, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertiges
Affections cardiaques				Tachycardie
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur	Embolie et thrombose, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite, hypertension, veines variqueuses
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, gêne abdominale	Nausées, météorisme abdominal		Rectorragie, troubles gastro-intestinaux
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale	Ictère, enzymes hépatiques anormales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, acné, éruption cutanée	Hirsutisme, urticaire, prurit, chloasma	Lipodystrophie acquise*, dermatite, ecchymoses, sclérodermie, vergetures
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie, extrémités douloureuses		Arthralgie, spasmes musculaires, ostéoporose, fractures ostéoporotiques
Affections des organes de reproduction et du sein		Écoulement vaginal, sensibilité mammaire, dysménorrhée, infection urogénitale	Métrorragies fonctionnelles (irrégularité, augmentation, diminution des saignements, spotting), galactorrhée, douleur pelvienne, dyspareunie, arrêt de la lactation	Vaginite, aménorrhée, douleur mammaire, métrorragie, ménométrorragie, ménorragie, sécheresse vulvovaginale, atrophie mammaire, kyste ovarien, syndrome prémenstruel, hyperplasie de l'endomètre, masse du sein, écoulement sanglant mammaire, kyste vaginal, accroissement mammaire, absence de retour de la fertilité, sensation de grossesse

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème/Rétention liquidienne, asthénie	Douleur thoracique	Pyrexie, fatigue, réaction au site d'injection*, atrophie/indentation/apparition de creux persistante au site d'injection*, nodule/grosseur au site d'injection*, douleur/sensibilité au site d'injection*, soif, dysphonie, paralysie du 7 ^e nerf, œdème axillaire
Investigations	Prise de poids, perte de poids			Diminution de la densité osseuse, diminution de la tolérance au glucose, frottis cervical anormal

* EI identifié après la commercialisation

4.9 Surdosage

Aucune mesure autre que l'arrêt du traitement n'est requise.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif, code ATC : G03AC06

L'acétate de médroxyprogestérone a un effet anti-oestrogène, antiandrogène et antigonadotrope.

Mécanisme d'action

Le DMPA, lorsqu'il est administré aux femmes par voie parentérale et à la dose recommandée, inhibe la sécrétion des gonadotrophines qui, à son tour, empêche la maturation folliculaire et l'ovulation et provoque un épaissement du mucus cervical qui inhibe l'entrée du sperme dans l'utérus.

Variations de la DMO chez les femmes adultes : une étude comparant les variations de la DMO chez des femmes utilisant Depo-Provera et chez celles utilisant l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM) n'a montré aucune différence significative en termes de diminution de la DMO entre les deux groupes après deux ans de traitement. Les variations moyennes en pourcentage de la DMO dans le groupe Depo-Provera sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Variation moyenne en pourcentage de la DMO par rapport à la valeur initiale, chez des femmes utilisant DEPO-PROVERA, par site squelettique

Durée du traitement	Colonne lombaire		Hanche totale		Col du fémur	
	N	% de variation moyenne (IC à 95 %)	N	% de variation moyenne (IC à 95 %)	N	% de variation moyenne (IC à 95 %)
1 an	166	-2,7 (-3,1 à -2,3)	166	-1,7 (-2,1 à -1,3)	166	-1,9 (-2,5 à -1,4)
2 ans	106	-4,1 (-4,6 à -3,5)	106	-3,5 (-4,2 à -2,7)	106	-3,5 (-4,3 à -2,6)

Une autre étude clinique contrôlée portant sur des femmes adultes utilisant de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM) pendant 5 ans, a montré des diminutions moyennes de la DMO rachidienne et de la hanche de 5 à 6 %, comparativement à l'absence de modifications significatives de la DMO dans le groupe de contrôle. La diminution de la

DMO était plus prononcée pendant les deux premières années d'utilisation et plus faible les années suivantes. Des variations moyennes de la DMO de la colonne lombaire de -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % et -5,38 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement, ont été observées. Les diminutions moyennes de la DMO de la hanche totale et du col du fémur étaient similaires. Veuillez vous reporter au tableau 2 ci-dessous pour des informations détaillées. Après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM), la DMO a augmenté pendant la période post-traitement, pour se rapprocher des valeurs initiales. Une durée de traitement plus longue était associée à une récupération plus lente de la DMO.

Tableau 2. Variation moyenne en pourcentage de la DMO par rapport à la valeur initiale, chez des adultes, par site squelettique et cohorte après 5 ans de traitement par acétate de médroxyprogestérone 150 mg IM et après 2 ans d'arrêt du traitement ou 7 ans d'observation (contrôle)

Durée dans l'étude	Colonne		Hanche totale		Col du fémur	
	Acétate de médroxyprog estérone	Contrôle	Acétate de médroxyprog estérone	Contrôle	Acétate de médroxyprog estérone	Contrôle
5 ans*	n = 33 -5,38 %	n = 105 0,43 %	n = 21 -5,16 %	n = 65 0,19 %	n = 34 -6,12 %	n = 106 -0,27 %
7 ans**	n = 12 -3,13 %	n = 60 0,53 %	n = 7 -1,34 %	n = 39 0,94 %	n = 13 -5,38 %	n = 63 -0,11 %

*Le groupe de traitement était composé de femmes qui ont reçu de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM) pendant 5 ans et le groupe de contrôle, de femmes qui n'ont pas utilisé de contraception hormonale durant cette même période.

** Le groupe de traitement était composé de femmes qui ont reçu de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM) pendant 5 ans, puis ont été suivies pendant 2 ans au maximum après l'utilisation, et le groupe de contrôle de femmes qui n'ont pas utilisé de contraception hormonale durant 7 ans.

Variations de la DMO chez les adolescentes (âgées de 12 à 18 ans)

Les résultats d'une étude clinique non randomisée en ouvert évaluant l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg IM toutes les 12 semaines pendant 240 semaines au maximum (4,6 ans), suivie de mesures post-traitement) chez des adolescentes (âgées de 12 à 18 ans), ont également montré que l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone IM était associée à une diminution significative de la DMO par rapport à la valeur initiale. Parmi les jeunes filles qui ont reçu ≥ 4 injections/période de 60 semaines, la diminution moyenne de la DMO de la colonne lombaire était de -2,1 % après 240 semaines (4,6 années) ; les diminutions moyennes pour la hanche totale et le col du fémur étaient de -6,4 % et -5,4 %, respectivement. Le suivi post-traitement a montré que, selon les valeurs moyennes, la DMO de la colonne lombaire retrouvait ses valeurs initiales environ 1 an après l'arrêt du traitement et que pour celle de la hanche, il fallait attendre environ 3 ans après l'arrêt du traitement pour revenir aux valeurs initiales. Cependant, il est important de noter que de nombreuses jeunes filles sont sorties prématurément de l'étude. Par conséquent, ces résultats sont basés sur un faible nombre de sujets (n = 71 60 semaines et n = 25 240 semaines après l'arrêt du traitement). Par contre, une cohorte de sujets non appariés, non comparables et non traités, avec des paramètres osseux initiaux différents de ceux des utilisatrices de DMPA, a montré des augmentations moyennes de la DMO à 240 semaines de 6,4 %, 1,7 % et 1,9 % pour la colonne lombaire, la hanche totale et le col du fémur, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) parentéral est un progestatif de synthèse à longue durée d'action. Cette longue durée d'action résulte de son absorption lente à partir du point d'injection. Immédiatement après l'injection de 150 mg/ml de MPA, les taux plasmatiques étaient de $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Deux semaines plus tard, les taux étaient de $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Les concentrations sont revenues aux niveaux initiaux après 12 semaines. À des doses plus faibles, les taux plasmatiques de MPA semblent directement liés à la dose administrée. L'accumulation sérique au fil du temps n'a pas été démontrée. L'élimination du MPA est fécale et urinaire. La demi-vie plasmatique est d'environ six semaines après une seule injection intramusculaire. Au moins 11 métabolites ont été identifiés. Ils sont tous excrétés dans l'urine, certains, mais pas tous, sous forme conjuguée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Date de péremption

La date de péremption est imprimée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte, après « EXP. » La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Ne pas utiliser Depo-Provera après cette date.

Conservation du produit

Conserver à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C et éviter la congélation. Ne pas mélanger avec d'autres agents. Éliminer tout produit restant après utilisation.

Nom et adresse du fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV/SA, Rijksweg 12, B-2870 Puurs, Belgique.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est novembre 2016

Depo-Provera est une marque déposée