date:03-Nov-17 12:05:12

RECTO

Sticker area

NOTICE POUR L'EXPORTATION
Notice : information du patient

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

PAA090628
38

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre prestataire de soins. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

INFORMATIONS IMPORTANTES QUE VOUS DEVEZ CONNAÎTRE À PROPOS DE DEPO-PROVERA
Depo-Provera est un contraceptif injectable très efficace. Chaque injection offre une couverture contraceptive de 12 semaines. L'effet est irréversible une fois l'injection effectuée.
- Ce contraceptif doit être injecté régulièrement, toutes les 12 semaines. Sinon, vous risquez de débuter une grossesse (voir rubrique 3).
- Depo-Provera peut ne pas convenir à toutes les femmes. Vous devez demander au médecin ou au professionnel de santé qui vous délivre votre contraception si ce médicament vous convient, en particulier si vous envisagez de l'utiliser pendant plus de 2 ans (voir rubrique 1).
- Depo-Provera peut ne pas vous convenir si vous avez des antécédents de certaines maladies (voir rubrique 2) ou si vous prenez un médicament appelé aminoglutéthimide, qui fluidifie le sang (voir rubrique 2). Votre médecin ou votre infirmier/ère doit recueillir vos antécédents médicaux complets avant de vous prescrire Depo-Provera.
- L'utilisation régulière de Depo-Provera provoque une diminution progressive de la densité minérale osseuse (voir rubrique 4). Pour un faible nombre de patientes ayant bénéficié d'un suivi, la densité minérale osseuse moyenne est revenue à des valeurs moyennes 1 à 3 ans après l'arrêt de Depo-Provera. Les adolescentes dont le capital osseux se constitue rapidement peuvent être particulièrement à risque et doivent utiliser Depo-Provera uniquement si d'autres méthodes de contraception ont été envisagées et considérées comme inadaptées ou inacceptables.
- Votre médecin pourra prévoir de pratiquer un examen médical et gynécologique complet avant de décider de vous prescrire Depo-Provera et pourra vous demander de revenir par la suite à intervalles réguliers en consultation pour des examens similaires.

Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que Depo-Provera et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Depo-Provera**
3. **Comment utiliser Depo-Provera**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Depo-Provera**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. Qu'est-ce que Depo-Provera et dans quel cas est-il utilisé ?
Depo-Provera est un contraceptif à longue durée d'action. Ce médicament contient la substance active, l'acétate de médroxyprogestérone (AMP), l'une des classes de médicaments appelés « progestatifs ». Il est similaire (mais non identique) à l'hormone naturelle, la progestérone, qui est produite par les ovaires pendant la seconde moitié de votre cycle menstruel.
Depo-Provera agit en empêchant le développement complet d'un ovule et sa libération par les ovaires pendant votre cycle menstruel. Si l'ovaire ne libère pas d'ovule, celui-ci ne peut pas être fécondé par le sperme pour aboutir à une grossesse. Depo-Provera provoque également des modifications de la paroi de votre utérus, ce qui le rend moins apte au démarrage d'une grossesse. Il épaissit également la glaire du col de l'utérus, ce qui rend plus difficile le passage du sperme.

Depo-Provera peut être utilisé :
- Pour une contraception à long terme, si la personne qui vous délivre votre contraception (votre médecin ou un professionnel de santé par exemple) et vous-même jugez que cette méthode est celle qui vous convient le mieux.
- Si vous envisagez d'utiliser Depo-Provera pendant plus de 2 ans, votre médecin ou un professionnel de santé souhaitera peut-être réévaluer les risques et les bénéfices de l'utilisation de Depo-Provera, afin de s'assurer qu'il constitue toujours le meilleur choix pour vous.
- Chez les adolescentes, uniquement après avoir envisagé d'autres méthodes de contraception avec le professionnel de santé qui vous délivre votre contraception et considéré qu'elles sont inadaptées ou inacceptables.
- À seulement une ou deux reprises dans les cas suivants :
  • si votre partenaire subit une vasectomie, afin de vous fournir une protection tant que la vasectomie n'est pas efficace ;
  • si vous venez d'être vaccinée contre la rubéole, pour éviter une grossesse pendant la période d'activité du virus ;
  • si vous êtes en attente d'une stérilisation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Depo-Provera ?
N'utilisez jamais Depo-Provera :
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (AMP) ou à l'un des autres composants (mentionnés dans la rubrique 6). Il existe un faible risque de réaction allergique grave à Depo-Provera qui nécessitera un traitement médical en urgence.
- Si vous pensez être enceinte.
- Si vous avez eu ou pensez que vous pouvez avoir un cancer hormonodépendant du sein ou des organes génitaux.
- Si vous présentez des saignements inexpliqués de l'utérus.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie.
- Si vous n'avez pas encore eu vos premières règles.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou professionnel de santé avant d'utiliser Depo-Provera. Avant que votre médecin ou professionnel de santé ne vous prescrive Depo-Provera, il se peut qu'un examen physique soit nécessaire. Il est important de préciser à votre médecin ou professionnel de santé si vous avez, ou avez eu dans le passé, l'une des affections suivantes. Votre médecin vous indiquera ensuite si Depo-Provera vous convient.
- Migraines : en cas de migraine, vous devez consulter votre médecin avant de recevoir d'autres injections de Depo-Provera.
- Diabète ou antécédents familiaux de diabète.
- Douleur ou œdème important du mollet (témoignant d'un possible caillot dans la jambe, qui peut être une phlébite).
- Troubles de la coagulation sanguine, tels qu'une thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans la jambe), une embolie pulmonaire (caillot sanguin dans le poumon) ou un AVC (accident vasculaire cérébral), auxquels cas, vous ne devez pas recevoir d'autres injections de Depo-Provera.
- Problèmes de vue pendant l'utilisation de Depo-Provera ; par exemple, cécité partielle ou complète subite ou vision double.
- Antécédents ou présence de dépression.
- Problèmes hépatiques ou maladie hépatique.
- Problèmes rénaux ou maladie rénale.
- Antécédents de maladie cardiaque ou problèmes de cholestérol, y compris tout antécédent familial.
- Si vous avez présenté récemment un « môle hydatiforme », qui est un type de grossesse anormale.
- Asthme.
- Épilepsie.
- Si vous utilisez certains médicaments tels que de fortes doses de glucocorticoïdes (stéroïdes), des antiépileptiques et des hormones thyroïdiennes. Indiquez à la personne qui vous délivre votre contraception si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament ; elle pourra vous recommander une méthode de contraception plus adaptée.

Frottis vaginal :
L'utilisation de Depo-Provera pourrait également modifier les résultats d'un frottis vaginal et de certaines analyses de laboratoire ; il est par conséquent important que vous en informiez votre médecin.

Protection contre les maladies sexuellement transmissibles :
Depo-Provera ne protège pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Autres médicaments et Depo-Provera :
- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Informez votre médecin ou votre professionnel de santé si vous prenez un médicament appelé aminoglutéthimide ou d'autres médicaments qui fluidifient le sang (anticoagulants), car ils peuvent modifier le mode d'action de Depo-Provera.
- Indiquez toujours à votre médecin ou au professionnel de santé qui vous traite que vous utilisez Depo-Provera comme contraceptif si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, même ceux que vous avez achetés sans ordonnance, car ces médicaments peuvent interagir entre eux.

Grossesse, allaitement et fertilité :
- Votre médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant de vous administrer votre première injection, de même que si l'une des injections suivantes est différée de plus de 89 jours (12 semaines et 5 jours).
- Depo-Provera ne doit pas être administré si vous êtes enceinte, car les médicaments hormonaux peuvent être nocifs pour l'enfant à naître.
- Si vous pensez que vous êtes peut-être enceinte pendant l'utilisation de Depo-Provera comme contraceptif, informez immédiatement votre médecin.

Effet sur la future fertilité :
- Vous devriez retrouver votre niveau de fertilité habituel lorsque le médicament injecté n'a plus d'effet.
- Ce retour de la fertilité est plus ou moins long en fonction de chaque femme et ne dépend pas de la durée d'utilisation de Depo-Provera.
- Dans les études, plus de 80 % des femmes qui ont tenté d'être enceintes ont pu concevoir dans les 15 mois qui ont suivi la dernière injection, mais ce délai allait de 4 mois après la dernière injection à plus de deux ans.
- Certaines femmes ont débuté une grossesse dès 14 semaines après leur dernière injection.

Si vous allaitez :
- Depo-Provera n'empêche pas les seins de produire du lait, aussi les femmes qui allaitent peuvent l'utiliser. Toutefois, il est préférable pour le nourrisson que dans les premières semaines qui suivent sa naissance, le lait de sa mère ne contienne pas de traces d'un quelconque médicament, y compris de Depo-Provera.
- Votre médecin ou professionnel de santé pourra vous conseiller d'attendre au moins 6 semaines après la naissance de votre enfant avant de commencer à utiliser Depo-Provera comme contraception.
- Si un bébé est exposé à Depo-Provera par le biais du lait maternel, aucun effet nocif n'a été observé chez le nourrisson et l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :
Depo-Provera peut provoquer des maux de tête et des sensations de vertiges. Par conséquent, usez de prudence tant que vous ne savez pas si ce médicament influence ou non votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de problèmes, parlez-en à votre médecin.

Depo-Provera contient du parahydrobenzoate de méthyle (E218), du parahydrobenzoate de propyle (E216) et du sodium :
Le parahydrobenzoate de méthyle et le parahydrobenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (qui peuvent être tardives) et exceptionnellement, un bronchospasme.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 150 mg/ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Depo-Provera ?
Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou professionnel de santé.
(La dernière rubrique de cette notice contient des instructions destinées à votre médecin ou professionnel de santé concernant l'administration du médicament.)
Depo-Provera est administré toutes les 12 semaines sous forme d'injection intramusculaire unique de 1 ml (150 mg d'acétate de médroxyprogestérone) dans le muscle fessier ou le haut du bras. L'injection est effectuée dans les 5 premiers jours après le début de règles normales.
Après un accouchement, la première injection de Depo-Provera peut être effectuée dans les 5 jours qui suivent l'accouchement si vous **n**'allaitez **pas**.
Si l'injection a lieu aux périodes indiquées ci-dessus, vous êtes tout de suite protégée contre une grossesse et vous n'avez pas besoin de prendre d'autres précautions.
Depo-Provera agit comme contraceptif pendant 12 semaines dans votre corps.
L'injection est irréversible une fois qu'elle est effectuée.
Pour une couverture contraceptive efficace, Depo-Provera DOIT être administré toutes les 12 semaines. Vous ou votre médecin devez penser à prévoir votre rendez-vous de consultation suivant, 12 semaines plus tard.
Le risque de saignements vaginaux importants ou prolongés peut augmenter si Depo-Provera est utilisé immédiatement après un accouchement ou une interruption de grossesse.

Si vous oubliez une injection de Depo-Provera :
Si vous oubliez votre injection ou si vous êtes en retard sur votre injection suivante (si vous laissez plus de 12 semaines s'écouler entre deux injections), vous avez plus de risque de débuter une grossesse. Demandez à votre médecin ou professionnel de santé de vous indiquer quand vous devrez recevoir votre prochaine injection de Depo-Provera et quel type de contraception vous devez utiliser entre-temps.

Passage d'autres méthodes de contraception à Depo-Provera :
Lorsque vous passerez d'autres méthodes de contraception à Depo-Provera, votre médecin s'assurera que vous ne courez pas de risque de débuter une grossesse en vous administrant votre première injection au moment opportun. Si vous étiez sous contraceptifs oraux, votre première injection de Depo-Provera doit avoir lieu dans les 7 jours qui suivent la prise de votre dernière pilule.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin ou professionnel de santé.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :
- Réaction d'hypersensibilité (allergique) (on ignore à quelle fréquence celle-ci peut survenir)
  Les symptômes incluent éruption cutanée d'apparition soudaine, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante ou difficulté à respirer.
- Caillot sanguin dans les poumons (cela survient **rarement** – pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
  Les symptômes incluent
  o Essoufflement
  o Douleurs thoraciques liées à la respiration
  o Toux avec crachement de sang
- Caillot sanguin dans la jambe (cela survient **rarement** – pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

La thrombose veineuse profonde (TVP) est une affection qui se caractérise par la formation d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines profondes, généralement de la jambe
Les symptômes d'une **thrombose veineuse profonde (TVP)** sont les suivants :
- Vous ressentez une douleur, une sensibilité ou un gonflement au niveau de votre mollet, de votre cheville ou de votre pied
- Les veines de votre jambe sont douloureuses ou enflammées
- Vous avez des difficultés à faire reposer tout le poids de votre corps sur la jambe affectée
- La peau de votre jambe présente une décoloration violette ou celle-ci devient rouge et chaude au toucher.

Ictère (peau ou blanc des yeux qui jaunissent).
Les femmes qui utilisent Depo-Provera ont tendance à avoir une densité minérale osseuse plus faible que celles du même âge qui ne l'ont jamais utilisé. Les effets de Depo-Provera sont plus importants dans les 2 à 3 premières années d'utilisation. Par la suite, la densité minérale osseuse a tendance à se stabiliser et une certaine récupération s'observe à l'arrêt de Depo-Provera. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de dire si Depo-Provera augmente le risque d'ostéoporose (os fragiles) et de fractures à un âge plus avancé.

Les autres effets indésirables incluent :
Très fréquent : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10
- nervosité
- maux de tête
- douleur ou gêne à l'estomac
- prise ou perte de poids

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10
- dépression
- baisse de la libido (diminution du désir sexuel)
- sensation vertigineuse
- sensation de malaise
- sensation de ballonnement
- chute des cheveux
- acné
- dorsalgie
- écoulement vaginal
- seins hypersensibles
- règles difficiles ou douloureuses
- infection des voies urinaires
- œdème/rétention de liquides
- faiblesse

Peu fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100
- augmentation ou diminution de l'appétit
- sommeil difficile
- convulsions
- endormissement
- fourmillements
- bouffées de chaleur
- trouble du foie
- poussée de poils sur le visage
- urticaire ou éruption urticarienne
- démangeaison de la peau
- taches brunes temporaires
- règles difficiles ou douloureuses
- saignements vaginaux ou spotting (petits saignements entre les règles) inattendus ou inhabituels
- écoulement laiteux au niveau des seins chez des femmes qui ne sont pas enceintes ou qui n'allaitent pas
- douleur pelvienne
- rapports sexuels douloureux
- prévention de la lactation

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000
- cancer du sein
- diminution des globules rouges
- troubles sanguins
- difficulté à atteindre l'orgasme
- changement de comportement
- changement d'humeur
- irritabilité
- anxiété
- migraine
- paralysie
- évanouissement
- sensation vertigineuse ou « de tête qui tourne »
- battements cardiaques plus rapides
- pression artérielle élevée
- veines variqueuses
- rectorragie
- troubles digestifs
- troubles des enzymes hépatiques
- accumulation de graisse (au niveau du site d'injection)
- inflammation de la peau
- formation de tissu cicatriciel
- marques de stries sur la peau
- douleur au niveau d'une articulation
- crampes musculaires
- densité osseuse diminuée (ostéoporose)
- douleur ou inflammation vaginale
- arrêt ou pause prolongée de vos règles
- seins douloureux
- inflammation du vagin
- saignements utérins ou saignements excessifs
- règles avec saignements anormalement importants ou prolongés
- sécheresse vaginale
- modification de la taille des seins
- kyste ovarien ou vaginal
- syndrome prémenstruel
- épaississement excessif de la paroi de l'utérus
- grosseurs aux seins
- saignement au niveau des mamelons
- libération retardée de l'ovule avec cycles menstruels (règles) plus longs
- sensation d'être enceinte
- fièvre
- fatigue
- douleur ou sensibilité au site d'injection
- grosseur ou creux au site d'injection
- sensation de soif
- enrouement
- paralysie du nerf facial
- diminution de la tolérance au sucre
- frottis anormal

Effet potentiel sur les règles :
Depo-Provera perturbe généralement le cycle menstruel de la femme.
Après la première injection, il est fort probable que vos règles soient irrégulières, avec des saignements parfois prolongés ou un spotting (petits saignements entre les règles). Chez certaines femmes, ces manifestations perdurent. C'est tout à fait normal et il n'y a pas lieu de s'en inquiéter.
Un tiers des femmes n'ont pas de saignements du tout après la première injection. Après 4 injections, la plupart des femmes n'ont plus de règles du tout. Ne pas avoir de règles n'est pas inquiétant.
Si vous avez des saignements très abondants ou prolongés, vous devez en parler à votre médecin. Cela se produit rarement, mais peut être traité. Lorsque vous cessez d'utiliser Depo-Provera, vos règles redeviennent normales en quelques mois.

Effets potentiels sur les os :
Depo-Provera agit en diminuant les taux d'œstrogènes et d'autres hormones. Or, lorsque les taux d'œstrogènes sont faibles, les os peuvent s'amincir (par une diminution de la densité minérale osseuse). Les femmes qui utilisent Depo-Provera ont tendance à avoir une densité minérale osseuse plus faible que celles du même âge qui ne l'ont jamais utilisé. Les effets de Depo-Provera sont plus importants dans les 2 à 3 premières années d'utilisation. Par la suite, la densité minérale osseuse a tendance à se stabiliser et une certaine récupération s'observe à l'arrêt de Depo-Provera. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de dire si Depo-Provera augmente le risque d'ostéoporose (os fragiles) et de fractures à un âge plus avancé.
Les facteurs de risque de développement d'une ostéoporose à un âge plus avancé sont les suivants. Avant de débuter le traitement, demandez à votre médecin si vous présentez l'un des facteurs de risque suivants, car une autre contraception peut être plus adaptée à vos besoins :
· Consommation chronique d'alcool et/ou de tabac ;
· Consommation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, par ex. des antiépileptiques ou des corticostéroïdes ;
· Faible indice de masse corporelle ou troubles de l'alimentation, par ex. anorexie mentale ou boulimie ;
· Antécédents de fracture peu traumatique non due à une chute ;
· Antécédents familiaux importants d'ostéoporose.

Adolescentes (jusqu'à 18 ans) : normalement, les os des adolescentes se développent et se renforcent rapidement. Plus les os sont résistants à l'âge adulte, meilleure est la protection contre l'ostéoporose à un âge plus avancé. Depo-Provera pouvant être à l'origine d'un amincissement des os à l'adolescence alors qu'ils devraient être en pleine croissance, son effet peut être particulièrement important dans cette tranche d'âge. Les os commencent à récupérer leur densité lorsque Depo-Provera est arrêté, mais pour l'heure, on ne sait pas si la densité minérale osseuse atteint les mêmes niveaux que si Depo-Provera n'avait jamais été utilisé.
Avant de débuter Depo-Provera, vous devez par conséquent demander à la personne qui vous délivre votre contraception si une autre forme de contraception pourrait mieux vous convenir.
Si vous utilisez Depo-Provera, la pratique régulière d'exercices physiques et une alimentation saine, avec un apport adéquat en calcium (par ex. dans les produits laitiers) et en vitamine D (dans les poissons gras), pourront vous aider à préserver vos os.

Risque potentiel de cancer :
Des études conduites chez des femmes ayant employé différentes formes de contraceptions ont montré que celles qui ont utilisé Depo-Provera comme contraceptif n'avaient pas plus de risque global de développer un cancer de l'ovaire, de l'utérus, du col de l'utérus ou du foie.

Risque potentiel de cancer du sein :
Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, qu'elles utilisent ou non des contraceptifs hormonaux. Depo-Provera peut légèrement augmenter le risque de cancer du sein, comparativement aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé. Toutefois, toute augmentation du risque est faible par rapport au risque global de cancer du sein, en particulier chez la femme jeune.
Les femmes plus âgées ont un risque de base de cancer du sein plus élevé et l'augmentation du nombre de cas dus à Depo-Provera est par conséquent plus importante chez les femmes plus âgées que chez celles qui sont plus jeunes.
Dans l'absolu, cela signifie que :
Une jeune fille de 15 ans qui utilise Depo-Provera pendant 5 ans augmente de façon négligeable, son risque de développer un cancer du sein à l'âge de 30 ans.
Pour une jeune femme de 25 ans qui utilise Depo-Provera pendant 5 ans, le risque de développer un cancer du sein à l'âge de 40 ans passe de 44 cas pour 10 000 femmes (qui n'utilisent pas Depo-Provera) à 47 cas au maximum pour 10 000 femmes, soit 3 cas de plus sur 10 000.
Pour une femme de 35 ans qui utilise Depo-Provera pendant 5 ans, le risque de développer un cancer du sein à l'âge de 50 ans passe de 160 cas pour 10 000 femmes (qui n'utilisent pas Depo-Provera) à 170 cas pour 10 000 femmes, soit 10 cas de plus/10 000.

Risque potentiel de formation d'un abcès au site d'injection :
Comme pour toute injection intramusculaire, il existe un risque de formation d'un abcès au niveau du site d'injection. Dans ce cas, un traitement médical ou chirurgical peut être nécessaire.

Risque potentiel de prise de poids :
Certaines femmes prennent du poids pendant l'utilisation de Depo-Provera. Des études montrent que les 2 premières années d'utilisation, les femmes prennent en moyenne de 2,3 à 3,6 kilos. Celles qui l'utilisent pendant 4 à 6 ans prennent en moyenne de 6,3 à 7,5 kilos.

5. Comment conserver Depo-Provera
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Conserver à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C et éviter la congélation. Ne pas utiliser Depo-Provera après le dernier jour du mois indiqué dans la date de péremption figurant sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après « EXP. » La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6. Contenu de l'emballage et autres informations
Que contient Depo-Provera ?
La substance active de Depo-Provera est l'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Chaque dose (1 millilitre) de Depo-Provera contient 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Depo-Provera contient également du parahydrobenzoate de méthyle (E218), du Macrogol 3350, du polysorbate 80, du parahydrobenzoate de propyle (E216), du chlorure de sodium et de l'eau. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent également être ajoutés pour ramener l'acidité ou l'alcalinité du produit au niveau approprié.

Aspect de Depo-Provera et contenu de l'emballage extérieur :
Depo-Provera est une suspension blanche stérile. Chaque flacon contient 1 millilitre (1 ml) de Depo-Provera. Depo-Provera est disponible en présentations pour l'exportation en multiples de 1x1 ml flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur la marche:
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

Pour toute information concernant ce médicament veuillez prendre contact avec votre bureau Pfizer local.

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est novembre 2017

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 :

Description
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.

Utilisations
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.

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.

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'allaite 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'allaite pas dans le post-partum, l'ovulation peut survenir dès la 4è 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.

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.

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, AMP) 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 ont un risque plus important de fracture que celles utilisant des contraceptifs autres que le AMP (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 AMP 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 AMP, le risque de fracture avant et après le début du traitement par AMP 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 AMP 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 12è mois et 68 % au 24è 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 12è 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 le traitement œstrogénique pendant 1à 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 AMP, 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 AMP	Nombre de cas pour 10 000 femmes qui n'ont jamais été utilisatrices	Cas supplémentaires potentiels pour 10 000 utilisatrices de AMP
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 graisseuse 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 des 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.

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 (AMP) 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 l'AMPn'a été conduite ; ces effets sont par conséquent inconnus.

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.

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.

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 AMP 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 (≥ 1/10) ;
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
Rare (≥ 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 dutissusous-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		Ecoulement 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 7e nerf, œdème axillaire
Investigations	Prise de poids, perte de poids			Diminution de la densité osseuse, diminution de la tolérance au glucose, frottis cervical anormal

* El identifié après la commercialisation

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

Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : progestatif, code ATC : G03AC06
L'acétate de médroxyprogestérone a un effet anti-oestrogène, antiandrogène et antigonadotrope.
Mécanisme d'action
L'AMP, 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 épaississement 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

	Colonne lombaire		Hanche totale		Col du fémur	
Durée du traitement	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 médroxyprogestérone	Contrôle	Acétate de médroxyprogestérone	Contrôle	Acétate de médroxyprogestérone	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 à 60 semaines et n = 25 à 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 AMP, 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.

Propriétés pharmacocinétiques
L'acétate de médroxyprogestérone (AMP) 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 AMP, les taux plasmatiques étaient de 1,7 ± 0,3 nmol/l. Deux semaines plus tard, les taux étaient de 6,8 ± 0,8 nmol/l. Les concentrations sont revenues aux niveaux initiaux après 12 semaines. À des doses plus faibles, les taux plasmatiques deAMP semblent directement liés à la dose administrée. L'accumulation sérique au fil du temps n'a pas été démontrée. L'élimination de AMP 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.

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

INSERTO DE EXPORTACIÓN
Folleto del Empaque: Información para el Paciente

Depo-Provera® 150 mg/mL
Suspensión Estéril para Inyección
Acetato de Medroxiprogesterona USP

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento porque contiene información importante para usted.
- Si tiene preguntas adicionales, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede causarles daño, incluso si los síntomas de enfermedad que ellos presentan son iguales a los suyos.
- Si presenta alguno de los efectos secundarios, consulte a su médico, enfermera o profesional de la salud. Esto incluye también cualquier posible efecto secundario que no se encuentre detallado en este folleto. Consulte la Sección 4.

INFORMACIÓN IMPORTANTE QUE DEBE SABER ACERCA DE DEPO-PROVERA
Depo-Provera es un anticonceptivo inyectable muy efectivo que proporciona 12 semanas de anticoncepción continua con cada inyección. Una vez que se ha aplicado la inyección, su efecto es irreversible.
- Debe aplicarse inyecciones de este anticonceptivo de manera regular cada 12 semanas; de lo contrario, corre el riesgo de embarazarse (consulte la sección 3).
- Es posible que Depo-Provera no sea adecuado para cada mujer. Debe analizarlo con su médico o profesional de la salud que le proporciona su anticonceptivo si es adecuado para usted, especialmente si desea consumirlo durante más de 2 años (consulte la Sección 1).
- Es posible que Depo-Provera no sea adecuado para usted si tiene antecedentes de ciertas afecciones médicas (consulte la Sección 2) o si está tomando un medicamento llamado aminoglutetimida que diluye la sangre (consulte la Sección 2). Su médico o enfermera debe estudiar sus antecedentes médicos completos antes de prescribirle Depo-Provera.
- La administración regular de Depo-Provera produce una pérdida gradual de la densidad mineral ósea (consulte la Sección 4). Para una pequeña cantidad de pacientes a los que se les realizó seguimiento, la densidad mineral ósea promedio volvió al promedio de 1 a 3 años después de interrumpir la administración de Depo-Provera. Las adolescentes que están en un desarrollo rápido de sus huesos pueden estar en especial riesgo y solamente se debe administrar Depo-Provera si ya se han analizado otros métodos anticonceptivos y se han considerado inadecuados o inaceptables.
- Su médico puede planificar realizar un examen médico general, así como también un examen ginecológico antes de decidir prescribirle Depo-Provera y es posible que posteriormente le solicite que visite el centro de salud para realizarse exámenes similares en intervalos adecuados.

Qué Contiene Este Folleto

1. Qué es Depo-Provera y para qué se Administra
2. Lo que usted debe saber antes de administrarse Depo-Provera
3. Cómo administrar Depo-Provera
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Depo-Provera
6. Contenidos del empaque e información adicional

1. Qué Es Depo-Provera y Para Qué Se Administra
Depo-Provera es un anticonceptivo de acción prolongada. Este medicamento contiene el principio activo acetato de medroxiprogesterona (MPA), que es uno de un grupo de medicamentos llamados "Progestágenos". Es similar (pero no igual) a la hormona natural, progesterona, que se produce en los ovarios durante la segunda mitad de su ciclo menstrual.
Depo-Provera actúa al prevenir que un óvulo se desarrolle completamente y se libere desde los ovarios durante su ciclo menstrual. Si no se libera un óvulo, no se puede fertilizar con el esperma y producir el embarazo. Depo-Provera también produce cambios en la membrana protectora de su útero, lo que disminuye las posibilidades de que ocurra un embarazo. También engrosa la capa mucosa a la entrada del útero, dificultando la entrada de esperma.

Depo-Provera se puede administrar:
- Para la anticoncepción a largo plazo, en el caso que usted y la persona que proporciona su anticoncepción (p.ej., su médico o profesional de la salud) han decidido que este método es el más adecuado para usted.
- Si desea administrarse Depo-Provera por más de 2 años, es posible que su médico o profesional de la salud deseen volver a evaluar los riesgos y beneficios de la administración de Depo-Provera para garantizar que todavía es la mejor opción para usted.
- En adolescentes, solamente se debe administrar después de que se hayan analizado otros métodos anticonceptivos junto al profesional de la salud que proporciona su método anticonceptivo y que se hayan considerado inadecuados o inaceptables.
- Solo en una o dos ocasiones en los siguientes casos:
  • si su pareja se practicó una vasectomía, para otorgarle protección a usted hasta que la vasectomía sea efectiva
  • si se va a inmunizar contra la rubeola, para evitar el embarazo durante el período de actividad del virus
  • si está en espera de esterilización.

2. Lo Que Usted Debe Saber Antes de Administrarse Depo-Provera
No Se Administre Depo-Provera:
- Si es alérgica (hipersensible) al ingrediente activo (MPA) o a cualquiera de los otros ingredientes (enumerados en la sección 6). Existe un bajo riesgo de reacción alérgica severa al Depo-Provera que requerirá de un tratamiento médico de emergencia.
- Si piensa que puede estar embarazada.
- Si ha tenido, o piensa que puede tener, cáncer hormonodependiente de la mama o de los órganos reproductivos.
- Si tiene hemorragias inexplicadas en el útero.
- Si tiene enfermedades hepáticas.
- Si su período aún no ha comenzado.

Advertencias y Precauciones
Consulte a su médico o profesional de la salud antes de administrarse Depo-Provera. Antes de que su médico o profesional de la salud le prescriba Depo-Provera, es posible que tenga que pasar por un examen físico. Es importante que le indique a su médico o profesional de la salud si tiene, o ha tenido anteriormente, cualquiera de las siguientes afecciones. Su médico analizará junto a usted si Depo-Provera es adecuado para usted.
- Migrañas - si desarrolla migraña, debe consultar a su médico antes de recibir inyecciones adicionales de Depo-Provera
- Diabetes o antecedentes familiares de diabetes
- Dolor severo o inflamación en las pantorrillas (lo que indica un posible coágulo en la pierna, que puede llamarse flebitis)
- En casos de trastornos de coagulación sanguínea tales como trombosis venosa profunda (coágulo sanguíneo en las piernas), embolia pulmonar (coágulo sanguíneo en el pulmón) o apoplejía, no debe recibir más inyecciones de Depo-Provera
- Problemas con su visión mientras se administre Depo-Provera; por ejemplo, pérdida repentina parcial o total de la visión o visión doble
- Depresión presente o antecedentes de depresión
- Problemas con su hígado o enfermedad hepática
- Problemas con sus riñones o enfermedad renal
- Antecedentes de enfermedades cardíacas o problemas de colesterol, incluso cualquier antecedente familiar
- Si recientemente ha tenido un "lunar hidatiforme", que es un tipo de embarazo anormal.
- Asma
- Epilepsia
- Si está consumiendo determinados medicamentos tales como altas dosis de glucocorticoides (esteroides), antiepilépticos y hormonas tiroideas. Indique a la persona que le proporciona su anticonceptivo si está tomando estos u otros medicamentos, ya que podría recomendarle un método anticonceptivo más adecuado.

Evaluación de Frotis Cervical:
Los resultados de la prueba de frotis cervical y de otras pruebas de laboratorio podrían resultar afectados si se está administrando Depo-Provera, por lo que es importante que se lo indique a su médico.

Protección Contra Enfermedades de Transmisión Sexual:
Depo-Provera no protege contra la infección del VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Otros Medicamentos y Depo-Provera:
- Indique a su médico o farmacéutico si está consumiendo otro medicamento, si lo ha consumido recientemente o si es posible que lo haga.
- Indique a su médico o profesional de la salud si está tomando un medicamento llamado aminoglutetimida u otros medicamentos que diluyan su sangre (anticoagulantes), ya que estos podrían afectar la manera en que actúa Depo-Provera.
- Siempre indique a su médico o profesional de la salud que la está tratando que se está administrando Depo-Provera como anticonceptivo si está tomando o ha consumido recientemente otros medicamentos, incluso aquellos que ha comprado usted misma sin prescripción, ya que los medicamentos a veces pueden interactuar entre ellos.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad:
- Su médico comprobará que no esté embarazada antes de administrarle la primera inyección y también si existe algún atraso en la siguiente aplicación de la inyección de más de 89 días (12 semanas y 5 días).
- No se debe administrar Depo-Provera si está embarazada, ya que los medicamentos en base a hormonas pueden afectar al bebé en desarrollo.
- Si cree que podría haber quedado embarazada mientras se administraba Depo-Provera como anticonceptivo, indíqueselo a su médico inmediatamente.

Efectos Sobre la Fertilidad Futura:
- Cuando el efecto de la inyección se acabe, su nivel de fertilidad debería volver a la normalidad.
- Este tiempo es distinto para cada mujer y no depende del tiempo que se haya estado administrando Depo-Provera.
- De acuerdo a los estudios, más del 80% de las mujeres que intentaron quedar embarazadas concibieron en el plazo de los 15 meses siguientes a la última inyección; sin embargo, existió una variación de entre 4 meses desde la última inyección a más de dos años.
- Algunas mujeres quedaron embarazadas ya a las 14 semanas después de la última inyección.

Si Está Amamantando:
- Depo-Provera no impide la producción de leche, por lo que las madres lactantes se lo pueden administrar; sin embargo, es mejor para el bebé que durante las primeras semanas luego de su nacimiento, la leche de su madre no contenga ningún rastro de medicamentos, incluso Depo-Provera.
- Su médico o profesional de la salud puede recomendarle que espere hasta 6 semanas como mínimo después del nacimiento de su bebé antes de comenzar a administrarse Depo-Provera como anticonceptivo.
- Cuando se expone a un bebé al Depo-Provera en la leche materna, no se han observado efectos negativos en ellos ni tampoco en menores.

Conducción y Uso de Maquinaria:
Depo-Provera puede provocar dolores de cabeza y mareos. Por lo tanto, tenga precaución hasta que sepa si este medicamento afecta su capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Si tiene alguna inquietud, consulte a su médico.

Depo-Provera Contiene Metilparabeno (E218), Propilparabeno (E216) y Sodio:
El metilparabeno y el propilparabeno pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo.
El medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 150 mg/mL, es decir, esencialmente "libre de sodio".

3. Cómo Administrar Depo-Provera
Este Medicamento Se lo Administrará su Médico o Profesional de la Salud.
(La última sección de este folleto contiene instrucciones para que su médico o profesional de la salud sepa cómo administrárselo).
Depo-Provera se administra cada 12 semanas como una inyección intramuscular única de 1 mL (150 mg de acetato de medroxiprogesterona) en los glúteos o en el brazo. La inyección se administra durante los primeros 5 días después del inicio de un período menstrual normal.
Luego del parto, la primera inyección de Depo-Provera se puede administrar en el plazo de los 5 días siguientes al parto, si **no** está amamantando.
Si las inyecciones se administran en los momentos antes indicados, entonces estará protegida del embarazo inmediatamente y no es necesario tomar precauciones adicionales.
Depo-Provera funciona como anticonceptivo durante 12 semanas en su cuerpo. No hay forma de revertir la inyección una vez que se ha aplicado.
Para una protección anticonceptiva efectiva, Depo-Provera DEBE aplicarse cada 12 semanas. Asegúrese de que usted o su médico fije la siguiente cita en 12 semanas.
El riesgo de hemorragia vaginal intensa o prolongada puede aumentar si Depo-Provera se administra inmediatamente después del parto o término del embarazo.

Si Olvida una Inyección de Depo-Provera:
Si olvida su inyección o si su próxima inyección se atrasa (por ejemplo, esperó más de 12 semanas entre inyecciones), existe un riesgo mayor de quedar embarazada. Consulte a su médico o profesional de la salud cuándo debiera recibir su próxima inyección de Depo-Provera y qué tipo de anticonceptivo debiera utilizar mientras tanto.

Cambio Desde Otros Métodos Anticonceptivos:
Cuando cambia los otros métodos anticonceptivos que usaba por este, su médico deberá asegurarse de que no esté en riesgo de quedarse embarazada administrándole su primera inyección en el momento adecuado. Si antes usaba anticonceptivos orales, debe recibir su primera inyección de Depo-Provera en el plazo de los 7 días después de tomar su última píldora.
Si tiene preguntas adicionales sobre la administración de este medicamento, consulte a su médico o profesional de la salud.

4. Posibles Efectos Secundarios
Al igual que ocurre con todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no se presentan en todas las personas.

Busque asistencia médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:
- Reacción de hipersensibilidad (alérgica) (se desconoce la frecuencia con la que se produce)
  Los síntomas incluyen erupción cutánea repentina, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, ruidos respiratorios o dificultad para respirar
- Coágulo de sangre en los pulmones (se produce **raramente**, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
  Los síntomas incluyen:
  o Dificultad para respirar
  o Dolores en el pecho relacionados con la respiración
  o Toser sangre
- Coágulo de sangre en la pierna (se produce **raramente**, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

La trombosis venosa profunda (TVP) es una afección en la que se forma un coágulo sanguíneo en una de las venas profundas, generalmente en la pierna
Estos son los síntomas de una **trombosis venosa profunda (TVP):**
- Dolor, sensibilidad o hinchazón en la pantorrilla, tobillo o pie
- Venas dolorosas o inflamadas en la pierna
- Dificultad para poner todo el peso en la pierna afectada
- Decoloración morada en la piel de la pierna o piel de color rojizo y cálida al tacto

Ictericia (coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos).

Las mujeres que se administran Depo-Provera tienden a tener una densidad mineral ósea menor que las mujeres de la misma edad que nunca se lo han administrado. Los efectos de Depo-Provera son mayores durante los primeros 2 a 3 años de administración. Luego de esto, la densidad mineral ósea tiende a estabilizarse y parece haber cierta recuperación cuando se deja de administrar Depo-Provera. Todavía no es posible afirmar si Depo-Provera aumenta el riesgo de osteoporosis (huesos débiles) y fracturas en la tercera edad.

Otros efectos secundarios incluyen:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- nerviosismo
- dolor de cabeza
- dolor o malestar de estómago
- aumento o pérdida de peso

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- depresión
- disminución de la libido (reducción del deseo sexual)
- mareos
- náuseas
- sensación de hinchazón
- pérdida del cabello
- acné
- dolor de espalda
- secreción vaginal
- sensibilidad en las mamas
- Menstruaciones difíciles o dolorosas
- infección del tracto urinario
- edema/retención de líquidos
- debilidad

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- aumento o disminución del apetito
- dificultad para dormir
- convulsiones (ataques)
- somnolencia
- hormigueo
- sofocos
- trastornos del hígado
- crecimiento de vello facial
- urticaria
- picor en la piel
- manchas marrones temporales
- períodos difíciles o dolorosos
- sangrado o manchado vaginal inesperado o inusual
- secreción lechosa de la mama cuando no se está embarazada o en período de lactancia
- dolor pélvico
- relaciones sexuales dolorosas
- supresión de la lactación

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- cáncer de mama
- disminución de glóbulos rojos
- trastornos de la sangre
- dificultad para alcanzar el orgasmo
- cambios de comportamiento
- cambios de humor
- irritabilidad
- ansiedad
- migraña
- parálisis
- desmayos
- sensación de mareo o de dar vueltas
- ritmo cardíaco acelerado
- hipertensión
- venas varicosas
- sangrado rectal
- trastornos digestivos
- trastorno de las enzimas hepáticas
- acumulación de grasa (en el lugar de inyección)
- inflamación de la piel
- formación de tejido cicatricial
- estrías
- dolor en las articulaciones
- calambres musculares
- disminución de la densidad ósea (osteoporosis)
- dolor o inflamación vaginal
- interrupción o pausa prolongada del período
- dolor en las mamas
- inflamación de la vagina
- sangrado excesivo o sangrado del útero
- períodos con sangrado anormalmente intenso o prolongado
- sequedad vaginal
- cambio en el tamaño de las mamas
- quiste ovárico o vaginal
- síndrome premenstrual
- engrosamiento excesivo del revestimiento del útero
- bultos en las mamas
- sangrado de los pezones
- retraso en la liberación del óvulo con ciclos menstruales (períodos) más largos
- sensación de estar embarazada
- fiebre
- cansancio
- dolor o sensibilidad en el lugar de inyección
- bulto u hoyuelo en el lugar de inyección
- sensación de tener sed
- ronquera
- parálisis del nervio facial
- disminución de la tolerancia al azúcar
- frotis anormal

Posibles Efectos Sobre su Período:
Depo-Provera generalmente alterará el patrón del período de una mujer.
Después de la primera inyección, es muy probable que tenga sangrado irregular, posiblemente más largo, o escaso. En algunas mujeres, esta situación continuará. Esto es bastante normal y no es una situación para alarmarse.
Un tercio de las mujeres no presentará ningún sangrado después de la primera inyección. Después de 4 inyecciones, la mayoría de las mujeres descubren que sus períodos se interrumpen por completo. No presentar períodos no es una situación para alarmarse.
Si presenta un sangrado muy intenso o prolongado, debe consultar a su médico. Esto sucede de manera excepcional, pero se puede tratar.
Cuando interrumpa la administración de Depo-Provera, sus períodos volverán a la normalidad en unos pocos meses.

Posibles Efectos Sobre sus Huesos:
Depo-Provera funciona disminuyendo los niveles de estrógeno y de otras hormonas. Sin embargo, bajos niveles de estrógeno pueden producir el adelgazamiento de los huesos (al reducirse la densidad mineral ósea). Las mujeres que se administran Depo-Provera tienden a tener una densidad mineral ósea menor que las mujeres de la misma edad que nunca se lo han administrado. Los efectos de Depo-Provera son mayores durante los primeros 2 a 3 años de administración. Luego de esto, la densidad mineral ósea tiende a estabilizarse y parece haber cierta recuperación cuando se deja de administrar Depo-Provera. Todavía no es posible afirmar si Depo-Provera aumenta el riesgo de osteoporosis (huesos débiles) y fracturas en la tercera edad.
Los siguientes son factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en años posteriores. Debe analizar junto a su médico antes de comenzar el tratamiento si presenta alguna de las siguientes condiciones, ya que un anticonceptivo alternativo podría ser más adecuado para sus necesidades;
· Consumo crónico de alcohol o tabaco
· Consumo crónico de medicamentos que puedan reducir la masa ósea, p.ej., medicamentos para la epilepsia o esteroides
· Índice de masa corporal bajo o trastornos alimentarios, p.ej., anorexia nerviosa o bulimia
· Fractura previa por bajo traumatismo no producida por una caída
· Antecedentes familiares fuertes de osteoporosis

Adolescentes (Hasta 18 Años): Generalmente, los huesos de las adolescentes crecen y se fortalecen rápidamente. Mientras más fuertes sean los huesos cuando se llega a la adultez, mayor es la protección contra la osteoporosis en años posteriores. Debido a que Depo-Provera puede producir el adelgazamiento de los huesos de las adolescentes en un período en el que debieran estar creciendo, sus efectos pueden ser especialmente importantes en este grupo etáreo. Los huesos comienzan a recuperarse cuando se interrumpe la administración de Depo-Provera, pero aún no se sabe si la densidad mineral ósea alcanza los mismos niveles que se tendrían si nunca se hubiese administrado Depo-Provera. **Por lo tanto, debe analizar con la persona que le proporciona la anticoncepción si existe otra forma de anticoncepción que sea más adecuada para usted antes de comenzar a administrarse Depo-Provera.**
Si se administra Depo-Provera, realizar ejercicios regulares con pesas y mantener una dieta saludable, incluso una ingesta adecuada de calcio (p.ej., productos lácteos) y vitamina D (p.ej., en pescados aceitosos), puede ayudar a sus huesos.

Posible Riesgo de Cáncer:
En estudios en mujeres que han utilizado distintos métodos anticonceptivos se ha descubierto que las mujeres que se administran Depo-Provera como anticonceptivo no tuvieron un riesgo global mayor de desarrollar cáncer de ovario, útero, cuello uterino o hígado.

Posible Riesgo de Cáncer de Mamas:
El cáncer de mama es poco común entre mujeres menores de 40 años de edad, estén o no consumiendo anticonceptivos hormonales. Depo-Provera puede aumentar muy levemente el riesgo de cáncer de mamas, en comparación con mujeres que nunca se lo han administrado. Sin embargo, cualquier riesgo en exceso es bajo en comparación con el riesgo global de cáncer de mamas, especialmente en mujeres jóvenes.
Las mujeres mayores tienen un riesgo basal mayor de cáncer de mamas y, por lo tanto, el aumento en la cantidad de casos debido a Depo-Provera es mayor en mujeres mayores que en mujeres más jóvenes.

En términos absolutos, esto significa que:
Una mujer de 15 años que se administra Depo-Provera durante 5 años aumenta sus posibilidades de desarrollar cáncer de mamas de manera insignificante a la edad de 30 años.
Una mujer de 25 años que se administra Depo-Provera durante 5 años aumenta sus posibilidades de desarrollar cáncer de mamas a la edad de 40 años desde 44 casos por cada 10.000 mujeres (sin administración de Depo-Provera) y hasta un máximo de 47 casos por cada 10.000 mujeres, es decir, 3 casos extra/10.000.
Una mujer de 35 años que se administra Depo-Provera durante 5 años aumenta sus posibilidades de desarrollar cáncer de mamas a la edad de 50 años desde 160 casos por cada 10.000 mujeres (sin administración de Depo-Provera) y hasta 170 casos por cada 10.000 mujeres, es decir, 10 casos extra/10.000.

Posible Riesgo de Formación de Abscesos en el Lugar de la Inyección:
Como ocurre con cualquier inyección intramuscular, existe un riesgo de formación de absceso en el lugar de la inyección. Esto puede requerir atención médica o quirúrgica.

Posible Riesgo de Aumento de Peso:
Algunas mujeres aumentaron de peso mientras se administraban Depo-Provera. En los estudios se demostró que durante los primeros 1 a 2 años de administración, el aumento de peso promedio fue de 5 a 8 libras (2,5 a 4 kilos). Las mujeres que completaron de 4 a 6 años de tratamiento aumentaron en promedio de 14 a 16,5 libras (entre 6 a 7,5 kilos).

5. Cómo Almacenar Depo-Provera
Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.
Almacene a temperatura ambiental controlada de entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F) y protéjalo del congelamiento.
No se administre Depo-Provera después del último día del mes que se indica en la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial y en la caja de cartón luego de la abreviatura EXP (vencimiento). La fecha de vencimiento es el último día de ese mes.

6. Contenidos del Empaque e Información Adicional
Qué Contiene Depo-Provera:
El principio activo en Depo-Provera es acetato de medroxiprogesterona (DMPA). Cada dosis (1 mililitro) de Depo-Provera contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona. Depo-Provera también contiene metilparabeno (E218), Macrogol 3350, polisorbato 80, propilparabeno (E216), cloruro de sodio y agua. También se puede añadir ácido clorhídrico o hidróxido de sodio cuando el producto se fabrica para ajustar la acidez o alcalinidad del producto al nivel correcto.

Aspecto de Depo-Provera y Contenidos del Empaque:
Depo-Provera es una suspensión estéril de color blanco. Cada vial contiene 1 mililitro (mL) de Depo-Provera. Las presentaciones de Depo-Provera para exportación se suministran en múltiplos de 1 vial x1ml.

Titular de la autorización de comercialización
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Reino Unido

Para información adicional, por favor, contacte con su oficina local de Pfizer

Fabricante
Pfizer Manufacturing Belgium NV/SA
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Bélgica

Este folleto se revisó por última vez en noviembre de 2017

Depo-Provera® 150 mg/ml
Solución Estéril para Inyección
Acetato de Medroxiprogesterona USP

La siguiente información está prevista solamente para médicos o profesionales de la salud:

Descripción
Depo-Provera es una suspensión estéril para inyección de color blanco. Cada 1 mL contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona. Los excipientes son metilparabeno (E218), macrogol 3350, polisorbato 80, propilparabeno (E216), cloruro de sodio y agua para inyección. El ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio pueden estar presentes como ajustadores de pH.

inks on file
Process structure
Black

Process Black

code	guidelines	dimensions	date	country
PAA090628	TSE-I138C	820x382/65	04-Jul-17 CV	INSTITUTIONAL SALES

VERSO

Usos
Depo-Provera es un agente anticonceptivo a largo plazo adecuado para su administración en mujeres que han sido acrregadas adecuadamente con respecto a la probabilidad de sufrir alteraciones menstruales y la posibilidad de atrasos en la recuperación de la fertilidad total.
Depo-Provera también se puede administrar para la anticoncepción a corto plazo en las siguientes circunstancias:
(i) Para parejas de hombres que se someten a vasectomía, para protección hasta que la vasectomía sea efectiva.
(ii) En mujeres que se van a inmunizar contra la rubeola, para evitar el embarazo durante el período de activación del virus.
(iii) En mujeres que están en espera de esterilización.
Debido a que la producción normal de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres de todas las edades que se administran inyecciones de Depo-Provera a largo plazo, se debe considerar realizar una evaluación de la DMO antes de su uso prolongado, la que también debe considerar la disminución de la DMO que puede generarse el embarazo y/o lactancia.
Administración en adolescentes (12 a 18 años):
Depo-Provera se puede administrar a adolescentes, pero solamente después de que se hayan discutido otros métodos anticonceptivos con la paciente y que se hayan considerado inadecuados o inaceptables.
Es extremadamente importante que se explique adecuadamente a las usuarias sobre la naturaleza a largo plazo del producto, sus posibles efectos secundarios y la imposibilidad de revertir inmediatamente los efectos de cada inyección y que se valoren todos los esfuerzos para garantizar que cada paciente reciba una orientación que le permita comprender completamente estas explicaciones. Los folletos de información para el paciente son suministrados por el fabricante. Se recomienda que el médico utilice estos folletos como ayuda de orientación para el paciente antes de administrarle la inyección de Depo-Provera.
Se mantenga contacto con las buenas prácticas clínicas, se debe realizar un examen médico general, así como también una ginecológico, antes de administrar Depo-Provera y también posteriormente en los intervalos correspondientes.

Posología
Cada mL de suspensión contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona. La suspensión acuosa estéril de Depo-Provera debe agitarse enérgicamente justo antes de su administración, para asegurarse de que la dosis entregada represente una suspensión uniforme de Depo-Provera. La dosis debe aplicarse mediante inyección intramuscular en los glúteos o en el brazo.
Se deben tomar todas las precauciones para garantizar que la inyección se aplique en el tejido muscular, preferiblemente en el músculo glúteo mayor, aunque también se puede aplicar en el músculo deltoides superior. Inyección en el tejido adiposo o en la epidermis puede aumentar significativamente los efectos estándares antes de la administración de la inyección.
Retire de la jeringa de un solo uso:
1. Retire la tapa de la punta.
2. Coloque la aguja en el adaptador luer.
3. Retire el protector de la aguja. La jeringa está lista para su uso.

Administración
Adultos
Primera Inyección: para proporcionar cobertura anticonceptiva en el primer ciclo de administración, se debe aplicar una inyección de 150 mg intramuscular (i.m.) durante los primeros cinco días de un ciclo menstrual normal. Si la inyección se efectúa de acuerdo con estas instrucciones, no será necesario ningún otro método anticonceptivo.
Pasparto: para aumentar la seguridad de que la paciente no está embarazada al momento de la primera inyección, esta se debe aplicar en el plazo de los 5 días siguientes al postparto si la paciente no está amamantando.
Existe evidencia de que las mujeres a las que se les prescribe Depo-Provera en el pureperio inmediato pueden presentar sangrado prolongado e intenso. Debido a esto, en el puerperio inmediato se debe administrar con precaución. A las mujeres que estén considerando utilizar el producto inmediatamente después del alumbramiento o inmediatamente después de embarazo se les debe advertir que aumentar el riesgo de sangrado intenso o prolongado.
Se les recuerda a las mediclas que en pacientes que no están amamantando después del parto, la ovulación puede presentarse ya en la semana 4. Si la mujer en el puerperio amamantará, la inyección inicial se debe aplicar en el transcurso de seis semanas (después del parto), cuando el sistema enzimático del niño está más desarrollado. Las inyecciones posteriores se deben aplicar en intervalos de 12 semanas.
Dosis Posteriores: estas se deben aplicar en intervalos de 12 semanas; sin embargo, siempre y cuando la inyección se aplique no administrar antes de los cinco días después de este tiempo, no serán necesarios otros métodos anticonceptivos (p. ej., de barrera).
Si hay razones para creer que hombres sometidos a una vasectomía, es posible que se necesite una segunda inyección de 150 mg i.m. 12 semanas después de la primera en una baja proporción de los pacientes en los casos en que el recuento de esperma de ese paciente no ha bajado a cero. Si el recuento de esperma no ha bajado a cero a los 12 meses siguientes a la vasectomía, se debe considerar que esta embarazo de esa paciente.
Población Pediátrica (12 a 18 años): Depo-Provera no se indica antes de la menarquia. Se encuentran disponibles datos sobre mujeres adolescentes (de 12 a 18 años). Además de las inquietudes acerca de la pérdida de DMO, se espera que la seguridad y la efectividad del Depo-Provera sean las mismas para las adolescentes después de la menarquia y para las mujeres adultas.
Cambio Desde Otros Métodos Anticonceptivos: Depo-Provera se debe administrar de manera que garantice una cobertura anticonceptiva continua. Esto dependerá del mecanismo de acción de otros métodos (p. ej., las pacientes que cambian desde otros anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de Depo-Provera en el plazo de los 7 días posteriores al día en que tomaron su última píldora activa).
Inseguridad Hepática: se desconoce el efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del Depo-Provera. Debido a que Depo-Provera se elimina principalmente por el hígado, es posible que se metabolice poco en pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la sección de Contraindicaciones).
Insuficiencia Renal: se desconoce el efecto de la enfermedad renal sobre la farmacocinética del Depo-Provera. Debido a que Depo-Provera se elimina casi exclusivamente mediante el metabolismo hepático, no debiera ser necesario ningún ajuste de su posología en mujeres con insuficiencia renal.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad conocida al acetato de medroxiprogesterona o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
Depo-Provera no se debe administrar durante el embarazo, ni para diagnóstico ni como tratamiento.
Depo-Provera se contraindica como anticonceptivo en la posología ya mencionada en casos donde se sospeche que existen tumores malignos dependientes de hormonas en las mamas o en los órganos genitales.
Depo-Provera se contraindica en pacientes que presentan o tienen antecedentes de enfermedad hepática severa y cuando la función hepática no haya vuelto a la normalidad.
Ya sea si se administra solo o en combinación con estrógenos, Depo-Provera no se debe administrar en pacientes con sangrado uterino anormal hasta que se haya establecido un diagnóstico definitivo y se haya descartado la posibilidad de existencia de tumores malignos en el tracto genital.

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración
Advertencias:
Pérdida de Densidad Mineral Ósea:
La administración de Depo-Provera reduce los niveles de estrógeno sérico y está asociada a una pérdida importante de la DMO debido al efecto confirmado de la deficiencia de estrógeno sobre el sistema de remodelación óseo. La pérdida ósea es mayor mientras más larga es la duración de la administración; sin embargo, la DMO parece aumentar después de que se interrumpe la administración de Depo-Provera y aumenta la producción de estrógeno endógeno.
Esta pérdida de la DMO es una inquietud particular durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico en el crecimiento óseo. Se desconoce si la administración de Depo-Provera a mujeres más jóvenes reducirá la masa ósea máxima o si aumentará el riesgo de fracturas en años posteriores.
En un estudio que evalúa los efectos de la DMO del acetato de medroxiprogesterona (MPA) (Depo-Provera) en mujeres premenopáusicas, niveles de estrógeno disminuidos, niveles de cortisol plasmático disminuido, pruebas de tolerancia a la glucosa, pruebas con metabolismo de lípidos y disminución de la absorción de calcio asociada a una disminución importante en la DMO en comparación con el basal. En la pequeña cantidad de mujeres a las que se les realizó seguimiento, la DMO pareció regresar a los valores basales después de un período de 1 a 3 años después de interrumpir el tratamiento. Depo-Provera se puede administrar durante más tiempo, pero solamente después de que se hayan discutido otros métodos anticonceptivos con las pacientes y que se hayan considerado inadecuados o inaceptables.
En mujeres de todas las edades, se debe llevar a cabo una nueva evaluación detallada de los riesgos y beneficios del tratamiento en aquellas que deseen continuar con la administración por más de 2 años. En particular, en mujeres con un estilo de vida importante y/o factores de riesgo médicos para la osteoporosis, se deben considerar otros métodos anticonceptivos antes de administrar Depo-Provera.
Los factores de riesgo importantes para la osteoporosis incluyen:
- Alcoholismo o consumo de tabaco.
- Consumo crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, p.ej., anticonvulsivos o corticosteroides
- Índice de masa corporal bajo o trastorno de la alimentación, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia
- Fractura previa por traumatismo leve
- Antecedentes familiares de osteoporosis

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado con datos a partir de la Base de Datos para Investigación en Medicina General (GPRD) se informó que las mujeres a las que se les administran inyecciones de MPA (DMPA) presentan un mayor riesgo de fracturas, en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales combinados de composición DMPA proporción del índice de incidente 1.41, IC del 95% 1.35 a 1.47 (a partir de períodos de seguimiento de cinco años); se desconoce si esto se debe al DMPA o a otros factores del estilo de vida relacionados que son relevantes para el índice de fracturas. En contraste, en mujeres que consumen DMPA, el riesgo de fractura disminuye a niveles parecidos de comenzar con su consumo no aumenta (riesgo relativo 1.08, IC del 95% 0.92 a 1.26). De manera significativa, este estudio no pudo determinar si el consumo de DMPA tiene o no un efecto sobre el riesgo de fracturas en años posteriores.
Para obtener mayor información acerca de los cambios en la DMO tanto en mujeres adultas como adolescentes, según se informan en recientes estudios clínicos, consulte la Sección 5.1 del SPC. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ya sea a partir de la dieta o suplementos, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.
Irregularidad Menstrual: La administración de Depo-Provera generalmente produce la detención del ciclo menstrual normal. Los patrones de sangrado incluyen amenorrea presente en hasta un 30% de las mujeres durante los primeros 3 meses, amenorrea hasta el 55% en el mes 12 y hasta el 68% en el mes 24; sangrado irregular y escaso; episodios prolongados (>10 días) de sangrado en hasta el 33% de las mujeres en los primeros 3 meses de administración, disminuyendo hasta el 12% en el mes 12. Excepcionalmente puede presentarse un sangrado prolongado e intenso. La evidencia sugiere que el sangrado prolongado o intenso que requiere de tratamiento puede presentarse en 0,5 a 4 ocasiones por cada 100 años/mujer de administración. Si el sangrado anormal persiste o se vuelve severo, se debe realizar la investigación adecuada para descartar la posibilidad de patologías orgánicas y se debe aplicar el tratamiento adecuado cuando sea necesario. El sangrado excesivo o prolongado se puede controlar mediante la coadministración de estrógenos. Esto se puede aplicar ya sea en la forma de una píldora anticonceptiva oral combinada de baja dosis (30 microgramos de etinilestradiol) o en la forma de terapia de reemplazo de estrógenos tales como estrógenos conjugados de origen equino (0,625 a 1,25 mg diarios). Es posible que sea necesario repetir la terapia de estrógenos durante 3 a 4 ciclos. No se recomienda la coadministración de estrógenos a largo plazo.
Recuperación de la Fertilidad: no existe evidencia que indique que Depo-Provera produzca infertilidad permanente. Los embarazos se han presentado ya a las 14 semanas luego de una inyección precedente. Sin embargo, en ensayos clínicos, el tiempo medio de recuperación de la ovulación fue de 5,3 meses después de la inyección anterior. Las mujeres deben recibir orientación acerca del posible retraso en la recuperación de la fertilidad completa después de utilizar el método, independientemente de la duración de la administración; sin embargo, se puede esperar que el 83% de las mujeres concluyan en el plazo de los 12 meses siguientes a la primera inyección "olvidada" (p.ej., 15 meses después de la administración de la última inyección). El tiempo máximo hasta la concepción fue de 10 meses (luego de 4 a 31) después de la última inyección.
Riesgos de Cáncer: en la vigilancia de casos y controles a largo plazo de usuarias de Depo-Provera no se encontró ningún patrón del riesgo global de cáncer mamario, hepático o cervical, pero se detectó un efecto prolongado y protector de la reducción del riesgo de cáncer de endometrio en esta población de usuarias. El cáncer de mama es poco común entre mujeres menores de 40 años de edad, están o no consumiendo anticonceptivos orales.
Resultados de algunos estudios epidemiológicos sugieren una pequeña diferencia en el riesgo de presentar la enfermedad en usuarias actuales y recientes, en comparación con las que nunca han sido usuarias. Cualquier riesgo en estos usuarias actuales y recientes de DMPA es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mamas, que es especialmente en mujeres jóvenes consulte a continuación), no es aparente después de 10 años desde la última administración. La duración del consumo no parece influir en el riesgo.

Número posible de casos adicionales de cáncer de mama diagnosticados hasta 10 años después de interrumpir el tratamiento con progestágenos inyectables*

Edad al momento del diagnóstico	N.° de casos por cada 10.000 mujeres que nunca han sido usuarias de DMPA	Posibles casos adicionales por cada 10.000 usuarias actuales de DMPA
Ultimo consumo de DMPA	10.000 mujeres que nunca han sido usuarias de DMPA	Mucho menos de 1
30	44	2-3
40	160	10

*basado en un consumo durante 5 años

Aumento de Peso: Las mujeres tuvieron una tendencia al aumento de peso durante el tratamiento con Depo-Provera. En los estudios se indica que durante los primeros 1 a 2 años de administración, el aumento de peso promedio fue de 5 a 8 libras (2,5 a 4 kilos). Las mujeres que completaron de 4 a 6 años de tratamiento aumentaron en promedio de 14 a 16,5 libras (6,5 a 7,5 kilos). Existe evidencia de que el peso aumenta como resultado del consumo de sangre y no se debe a un efecto anabólico ni a una retención de líquidos.
Analfilaxia: se han recibido informes de respuestas anafilácticas (reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, reacciones anafilactoides).
Trastornos Tromboembólicos: en caso de que la paciente presente embolia pulmonar, enfermedad cerebrovascular o trombosis retinal mientras recibe Depo-Provera, el tratamiento se debe retirar y administrar.
Trastornos Psiquiátricos: Se debe monitorear cuidadosamente a las pacientes con antecedentes de depresión endógena. Algunas pacientes pueden quejarse de depresión similar a la presentada mientras están en tratamiento con Depo-Provera.
Formación de Abscesos: como ocurre con cualquier inyección intramuscular, especialmente si no se administra correctamente, existe un riesgo de formación de abscesos en el lugar de la inyección, que puede requerir de una intervención médica o quirúrgica.

Precauciones:
Los antecedentes o la aparición de las siguientes afecciones requieren de consideración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo: migraña o ataques de cabeza insuficiente severos, alteraciones visuales agudas de cualquier tipo, cambios patológicos en la función hepática y en los niveles hormonales. Los pacientes con enfermedad vascular fromboembólica o coronaria deben ser evaluados cuidadosamente antes de comenzar a administrarse Depo-Provera.
En algunas pacientes la inyección de Depo-Provera puede no ha observado una disminución en la tolerancia a la glucosa. Se desconoce el mecanismo de esta disminución. Por este motivo, los pacientes diabéticos deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciben terapia con progestágenos.
Se han informado casos esporádicos de tromboembolismo con la administración de Depo-Provera, pero no se ha establecido la causalidad.
Los efectos del acetato de medroxiprogesterona sobre el metabolismo de los lípidos han sido evaluados en un par de hojas directamente en un impacto evidente. Tanto el aumento como la disminución del colesterol total, los triglicéridos y la lipoproteína de baja densidad (LDL) se han observado en diferentes estudios. La administración de Depo-Provera parece estar asociada a una reducción del 15% al 20% en los niveles de colesterol sérico de lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que puede proteger a las mujeres de enfermedades cardiovasculares. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta observación.

Tabla 2. Cambio Porcentual Medio a partir del Período Basal en la DMO en Adultas por Lugar del Ejecutivo y Cohorte Después de 5 Años de Tratamiento con Acetato de Medroxiprogesterona de 150 mg IM y Después de 2 Años Posteriores al Tratamiento o 7 Años de Observación (Cohorte)

Tiempo en el estudio	Columna vertebral		Cadera completa		Cuello femoral	
	Acetato de Medroxiprogesterona	Control	Acetato de Medroxiprogesterona	Control	Acetato de Medroxiprogesterona	Control
5 años*	n=33 -3,38% (-4,12 - -2,64)	n=105 0,43% (-0,60 - 1,47)	n=65 -5,16% (n=39 0,94%	n=34 -6,12% (n=13 -5,38%	n=24 -5,27% (n=6 -0,11%	n=106 -0,27% (n=63 -5,38%
7 años**	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=3	n=3	n=43

*El grupo de tratamiento constaba de mujeres que recibieron la inyección de acetato de medroxiprogesterona (150 mg IM) durante 5 años y el grupo de control constaba de mujeres que no consumieron anticonceptivos hormonales durante el mismo período de tiempo.
**El grupo de tratamiento constaba de mujeres que recibieron la inyección de acetato de medroxiprogesterona (150 mg IM) durante 5 años y a las que después se les hizo un seguimiento por hasta 2 años posteriores a la administración; el grupo de control constaba de mujeres que no consumieron anticonceptivos hormonales durante 7 años.

Cambios en la DMO en Mujeres Adolescentes (de entre 12 y 18 años)
Los resultados a partir de un estudio clínico abierto y no aleatorizado de la inyección de acetato de medroxiprogesterona (150 mg IM cada 12 semanas por hasta 240 semanas (4,6 años), seguido por determinaciones de densidad mineral ósea (DMO) en mujeres adolescentes de 12 a 18 años (edad promedio de inicio aproximadamente 15 años) están asociada a una disminución importante en la DMO en comparación con el valor basal. Entre los sujetos que recibieron ≥4 inyecciones/año de 60 semanas, la columna lumbar (L2-L4) disminuyó en promedio 6,2% (240 semanas) y 6,4% (240 semanas); las disminuciones medias para el cuello femoral fueron de -4,4% y un -5,4%, respectivamente. El seguimiento posterior al tratamiento demostró que, basados en los valores medios, la DMO de la columna lumbar volvió a los niveles de referencia aproximadamente 1 año después de la interrupción del tratamiento y que la DMO de la cadera se recuperó a los niveles basales aproximadamente 3 años después de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, es importante observar que un gran número de sujetos interrumpió el estudio; por lo tanto, estos resultados están basados en un número pequeño de sujetos (n=71 a las 60 semanas y n=25 a las 240 semanas después de la interrupción del tratamiento. En contraste, una cohorte no comparable de sujetos no coincidentes y no tratados, con diferentes parámetros óseos basales a partir de las usuarias de DMPA, demostró aumentos en la DMO media a las 240 semanas de un 6,4%, un 1,7% y un 1,9% para la columna lumbar, cadera completa y cuello femoral, respectivamente.

Propiedades Farmacocinéticas
El acetato de medroxiprogesterona (MPA) parenteral es un esteroide progestacional de largo acción. La amplia absorción de su acceso es producto de su lenta absorción desde el lugar de la inyección. Inmediatamente después de la inyección de 150 mg/mL de MPA, los niveles plasmáticos fueron de 1,7 ±0,3 nmol/L. Dos semanas más tarde, los niveles fueron 6,8 ± 0,8 nmol/L. Las concentraciones disminuyeron a los niveles iniciales al término de las 12 semanas. En dosis más bajas, los niveles plasmáticos de MPA parecieron estar directamente relacionados con la dosis administrada. No se demostró acumulación sérica a lo largo del tiempo. El MPA se elimina mediante la excreción fecal y urinaria. La vida media plasmática es de alrededor de seis semanas después de una inyección intramuscular única. Se han informado al menos 11 metabolitos de MPA. Todos se excretan en la orina y algunos, pero no todos, conjugados.

Fecha de Vencimiento La fecha de vencimiento está impresa en la etiqueta del vial y en la caja de cartón después de la abreviatura EXP. La fecha de vencimiento se refiere al último día de aquel mes. No se administre Depo-Provera después de esta fecha.

Almacenamiento del Producto
Almacene a temperatura ambiental controlada de entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F), protegido del congelamiento. No mezcle con otras agentes. Deseche el contenido restante después de la administración.

Nombre y Dirección del Fabricante
Pfizer Manufacturing Belgium NV/SA, Rijksweg 12, B-2870 Puurs, Bélgica.
Este folleto se revisó por última vez en noviembre de 2016
Depo-Provera es una marca comercial registrada

EXPORT INSERT

Package leaflet: Information for the patient

Depo-Provera® 150 mg/ml Sterile Suspension for Injection

Medroxyprogesterone acetate USP

Please read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any of the side effects, talk to your doctor, nurse or healthcare provider. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

IMPORTANT INFORMATION YOU SHOULD KNOW ABOUT DEPO-PROVERA
Depo-Provera is a very effective injectable contraceptive which gives 12 weeks' contraception with each injection. The effect is not reversible once the injection is given.

- You must have injections of Depo-Provera at intervals not exceeding every 12 weeks; otherwise you may risk becoming pregnant (see section 3).
- Depo-Provera may not be suitable for every woman. You will need to discuss with your doctor or healthcare professional whether Depo-Provera contraception or whether it is suitable for you, especially if you wish to use it for more than 2 years (See section 1).
- Depo-Provera may not be suitable for you if you have a history of certain medical conditions (see section 2). For example, you must not use Depo-Provera if you have aminoglutethimide that thins the blood (see section 2). Your doctor or nurse should take a full medical history before using Depo-Provera.
- Regular use of Depo-Provera causes a gradual loss of bone mineral density (see section 4). For a small number of patients that were followed-up, the average bone mineral density returned to average 1-3 years after they stopped using Depo-Provera. Teenagers who are rapidly developing their bones may be at particular risk of loss. Your doctor may want to discuss with you if you have a history of osteoporosis.
- Depo-Provera is an injection given at the times stated above, then you are protected from pregnancy straight away and there is no need to take extra precautions. Depo-Provera works as a contraceptive for 12 weeks in your body. There is no way of reversing the injection once it is given.
- For effective contraception, Depo-Provera MUST be given every 12 weeks. Make sure that you or your doctor makes your next appointment for 12 weeks time. The risk of having a baby increases if injections are increased if Depo-Provera is used immediately following childbirth or termination of pregnancy.

If you forget an injection of Depo-Provera:
If you forget your injection or are late getting your next injection (i.e. wait longer than 12 weeks between injections), there is a greater risk that you could become pregnant. Ask your doctor or nurse when you should receive your next injection of Depo-Provera and which type of contraception should be used in the meantime.

Switching from other methods of contraception:
When you switch from other contraceptive methods, your doctor will make sure you are not at risk of becoming pregnant by giving you your first injection at the appropriate time. If you switch from oral contraceptives, you should have your first injection of Depo-Provera within 7 days after taking your last pill.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or healthcare professional.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

Seek medical help immediately if you notice any of the following side effects:
- Hypersensitivity (allergic) reaction (it is not known how often this occurs)
Symptoms include sudden skin rash, swelling of the face, lips, tongue or throat, wheezing or difficulty in breathing.
- A blood clot in the lungs (this occurs **rarely** - may affect up to 1 in 1000 people)
Symptoms include
o Difficulty breathing
o Breath-related chest pains
o Coughing up blood
- A blood clot in the leg (this occurs **rarely** - may affect up to 1 in 1000 people)

Deep vein thrombosis (DVT) is a condition in which a blood clot forms in one of your deep veins, usually in your leg.
These are symptoms of a **deep-vein thrombosis (DVT):**
- Pain in your calf muscle, which may be similar to a charley horse
- You have painful or inflamed veins in your leg
- You find it difficult to put full weight on the affected leg
- You have purple discolouration of the skin of the leg or the skin becomes red and warm to touch

Jaundice (yellowing of the skin or the whites of the eyes).

Women who use Depo-Provera tend to have lower bone mineral density than women of the same age who have never used it. The effects of Depo-Provera are greatest in the first 2-3 years of use. Following this, bone mineral density tends to stabilise and there appears to be some recovery when Depo-Provera is stopped. It is not yet possible to say whether Depo-Provera increases the risk of osteoporosis (weak bones) and fractures later in life.

Other side-effects include:
Very common: may affect more than 1 in 10 people
- nervousness
- headache
- stomach pain or discomfort
- weight increase or decrease

Common: may affect up to 1 in 10 people
- depression
- libido decreased (reduced sex drive)
- dizziness
- feeling sick
- feeling bloated
- hair loss
- acne
- back pain
- vaginal discharge
- breast tenderness
- difficult or painful period
- urinary tract infection
- endometrial cell retention
- weakness

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- appetite increased or decreased
- difficulty sleeping
- convulsions (fits)
- drowsiness
- tingling
- hot flush
- liver disorder
- facial hair growth
- nettle-rash or hives
- itching
- temporary brown patches
- difficult or painful period
- unexpected or unusual vaginal bleeding or spotting
- milky discharge from the breast when not pregnant or breastfeeding
- pelvic pain
- general discomfort
- prevention of lactation

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people
- breast cancer
- reduction in red blood cell
- blood clots
- difficulty reaching orgasm
- behavior change
- mood change
- irritability
- anxiety
- migraine
- paralysis
- fainting
- feeling of dizziness or spinning
- heart beats more rapidly
- high blood pressure
- varicose veins
- rectal bleeding
- digestive disorder
- liver enzyme disorder
- accumulation of fat (at injection site)
- inflammation of the skin
- acne tissue formation
- skin discolouration
- pain in a joint
- muscular cramps
- bone density decreased (osteoporosis)
- vaginal pain or inflammation
- stopping or extended break of your periods
- breast pain
- inflammation of the vagina
- uterine bleeding or excessive bleeding
- periods with abnormally heavy or prolonged bleeding
- vaginal dryness
- change in breast size
- ovarian or vaginal cyst
- premenstrual syndrome
- excessive growth of the lining of the womb
- breast lump
- nipple bleeding
- delayed egg release with longer menstrual cycles (periods)
- feel pregnant
- fever
- tiredness
- injection site pain or tenderness
- injection site lump or dimple
- injection site bruising
- hoarseness
- facial nerve paralysis
- decreased sugar tolerance
- abnormal smear

Significant risk factors for osteoporosis include:
- Alcohol abuse and/or tobacco use
- Chronic use of drugs that can reduce bone mass, e.g., anticonvulsants or corticosteroids
- Low body mass index or eating disorder, e.g., anorexia nervosa or bulimia
- Previous low trauma fracture
- Family history of osteoporosis

A retrospective cohort study using data from the General Practice Research Database (GPRD) reported that women using MPA injections (DMPA), have a higher risk of fracture compared with non-contraceptive users with no recorded use of DMPA (incident rate ratio 1.41, 95% CI 1.35-1.47 for the five year follow-up period); it is not known if this is due to DMPA, or to other related lifestyle factors which have a bearing on fracture risk. However, in contrast, risk of fracture in DMPA users, the fracture risk before and after starting DMPA was not increased (relative risk 1.08, 95% CI 0.92-1.26). Importantly, this study could not determine whether DMPA has an effect on the risk of fracture risk later in life.
For further information on BMD changes in both adult and adolescent females, as reported in recent clinical studies, refer to section 5.1 of the SPC. Adequate intake of calcium and Vitamin D whether from the diet or from supplements is important for bone health in women of all ages.
Menstrual Irregularity: The administration of Depo-Provera usually causes disruption of the normal menstrual cycle. Bleeding patterns include amenorrhoea present in up to 30% of women during the first 3 months and increasing to 55% by month 12 and 68% by month 24; irregular and scanty bleeding and spotting in 50-80% episodes of bleeding up to 33% of women in the first 3 months of use decreasing to 12% by month 12). Rarely, heavy prolonged bleeding may occur. Evidence suggests that prolonged or heavy bleeding requiring treatment may occur in 0.5-4 occasions per 100 women years of use. If abnormal bleeding persists or is severe, appropriate investigation should be carried out to exclude presence of organic pathology and appropriate treatment should be instituted when necessary. Excessive or prolonged bleeding can be controlled by the co-administration of oestrogen. This may be delivered either in the form of a low dose (30 microgrames oestrogen) combined oral contraceptive pill or in the form of oestrogen replacement therapy such as conjugated equine oestrogen (0.625-1.25 mg daily). Oestrogen therapy may need to be repeated for 1-2 cycles. Long-term co-administration of oestrogen is not recommended.
Return to Fertility: There is no evidence that Depo-Provera causes permanent infertility. Pregnancies have occurred as early as 14 weeks after a preceding injection, however, in clinical trials, the median duration of ovulation was 5.3 months following the preceding injection. Women should be counselled that there is a potential for delay in return to full fertility after using the method, irrespective of the duration of use, however, 83% of women may be expected to conceive within 12 months of the first "missed" injection (i.e. 15 months after the last injection administered). The median time to conception was 10 months (range 4-31) after the last injection.
Cancer Risks: Long-term case-controlled surveillance of Depo-Provera users found no overall increased risk of breast, liver, or cervical cancer and a prolonged, protective effect of reducing the risk of endometrial cancer in the population of users. Breast cancer is rare among women under 40 years of age whether or not they use hormonal contraceptives.
Results from some epidemiological studies suggest a small difference in risk of the disease in current and recent users of DMPA, compared with never users. Any excess risk in current and recent DMPA users is small in relation to the overall risk of breast cancer, particularly in young women, and is not apparent after 10 years since last use. Duration of use does not seem to be important.

Possible number of additional cases of breast cancer diagnosed up to 10 years after stopping injectable progestogens*

Age at last use of DMPA	No of cases per 10,000 women who are never users	Possible additional cases per 10,000 DMPA users
Current user	Less than 1	Much less than 1
20	Less than 1	Much less than 1
30	44	2-3
40	160	10

*based on use for 5 years

Weight Gain: There is a tendency for women to gain weight while on Depo-Provera therapy. Studies indicate that in the first 1-2 years, the average weight gain was 5-8 lbs. Women completing 4-6 years of therapy gained an average of 14-16.5 lbs. There is evidence that weight is gained as a result of increased fat and is not secondary to an anabolic effect or fluid retention.
Anaphylaxis: Reports of anaphylactic responses (anaphylactic reactions, anaphylactic shock, anaphylactoid reactions) have been received.
Thromboembolic Disorders: Should the patient experience pulmonary embolism, cerebrovascular disease or retinal thrombosis while receiving Depo-Provera, the drug should not be readministered.
Psychiatric Disorders: Patients with a history of endogenous depression should be carefully monitored. Some patients have reported depression similar to the depression while on Depo-Provera therapy.
Abscess formation: as for any intramuscular injection, especially if not administered correctly, there is a risk of abscess formation at the site of injection, which may require medical and/or surgical intervention.

Precautions
History or emergence of the following conditions requires careful consideration and appropriate investigation and treatment: migraine or headaches, acute visual disturbances of any kind, pathological changes in liver function and hormone levels. Patients with thromboembolic or coronary vascular disease should be carefully evaluated before using Depo-Provera.
A decrease in glucose tolerance has been observed in some patients treated with progestogens. The mechanism for this decrease is unknown. For this reason, diabetic patients should be carefully monitored while receiving progestogen therapy.
Rare cases of thromboembolism have been reported with the use of Depo-Provera, but causality has not been established.
The effects of medroxyprogesterone acetate on lipid metabolism have been studied with no clear impact demonstrated. Both increases and decreases have been observed in total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol have been observed in studies. The use of Depo-Provera has been associated with a 15-20% reduction in serum high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels which may protect women from cardiovascular disease. The clinical consequences of this observation are unknown.
The potential for an increased risk of coronary disease should be considered prior to use.
Doctors should carefully consider the use of Depo-Provera in patients with recent trophoblastic disease before levels of human chorionic gonadotrophin have returned to normal.
Physicians should be aware that pathologists should be informed of the patient's use of Depo-Provera if endometrial or endocervical tissue is submitted for examination. The results of cervical cytology may be affected by the use of Depo-Provera.
These include gonadotrophin levels (pituitary, plasma progesterone levels decreased), urinary pregnanediol levels decreased), plasma oestrogen levels (decreased), plasma cortisol levels (decreased), glucose tolerance test, metyrapone test, liver function (may increase), and thyroid function tests (protein bound iodine levels may increase and T3 uptake levels may decrease). Coagulation test values for prothrombin (factor II), and Factors VII, VIII, IX and X may increase.

Interaction with other medicines and other forms of interaction
Aminoglutethimide administered concurrently with Depo-Provera may significantly depress the blood levels of MPA. Avoid concurrent use.
Interactions with other medicinal treatments (including oral anticoagulants) have rarely been reported, but a theoretical risk of this effect is unlikely but drugs which induce hepatic enzymes will significantly affect the kinetics of medroxyprogesterone acetate. Therefore, no dose adjustments are necessary. However, women may have to consult their doctor to select hepatic metabolising enzymes.
Medroxyprogesterone acetate (MPA) is metabolized in vitro primarily by hydroxylation via the CYP3A4. Specific drug-drug interaction studies evaluating the clinical effects with CYP3A4 inducers or inhibitors are unknown. Therefore, caution should be exercised when MPA have been coadministered and therefore the clinical effects of CYP3A4 inducers or inhibitors are unknown.

Fertility, pregnancy and lactation
Doctors should ensure that patients are not pregnant before the initial injection of Depo-Provera, and also if administration of any subsequent injection is delayed beyond 69 days (12 weeks and five days).
Infants from accidental pregnancies that occur 1-2 months after injection of Depo-Provera may be at an increased risk of low birth weight, which in turn is associated with an increased risk of neonatal death. The attributable risk is low because such pregnancies are uncommon.
Children exposed to medroxyprogesterone acetate in utero and followed to adolescence, showed no evidence of any adverse effects on their health including their physical, intellectual, sexual or reproductive development.
Medroxyprogesterone acetate and/or its metabolites are secreted in breast milk, but there is no evidence that this presents any hazard to the child. Infants exposed to medroxyprogesterone acetate via breast milk have been studied for developmental and behavioural effects to puberty. No adverse effects have been noted.

For further information on this medicinal product please contact your local Pfizer office.

Manufacturer
Pfizer Manufacturing Belgium NV/SA
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgium

This leaflet was last revised in November 2017

Depo-Provera® 150 mg/ml Sterile Suspension for Injection

Medroxyprogesterone acetate USP

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Description
Depo-Provera is a white, sterile suspension for injection. Each 1 ml contains 150 mg medroxyprogesterone acetate. Excipients are methylparaben (E218), macrogol 3350, polysorbate 80, propylparaben (E216), sodium chloride, water for injection. Hydrochloric acid or sodium hydroxide may be present as pH adjusters.

Uses
Depo-Provera is a long-term contraceptive agent suitable for use in women who have been appropriately counselled concerning the likelihood of menstrual disturbance and the potential for a delay in return to full fertility.
Depo-Provera may also be used for short-term contraception in the following circumstances:
(i) For partners of men undergoing vasectomy, for protection until the vasectomy becomes effective.
(ii) In women who are being immunised against rubella, to prevent pregnancy during the period of activity of the virus.
(iii) In women awaiting sterilization.
Since loss of bone mineral density (BMD) may occur in females of all ages who use Depo-Provera injection long-term, a risk/benefit assessment, which also takes into consideration the decrease in BMD that occurs during pregnancy and/or lactation, should be considered.
Use in adolescents (12 – 18 years)
In adolescents, Depo-Provera may be used, but only after other methods of contraception have been discussed with the patient and considered unsuitable or unacceptable.
It is of the greatest importance that adequate explanations of the long-term nature of the product, of its possible side effects and of the impossibility of immediately reversing the effects of each injection are given to potential users and that every effort is made to ensure that each patient receives sufficient counselling as to enable her to fully understand these explanations. Patient information leaflets are supplied by the manufacturer. It is recommended that the doctor uses these leaflets to aid counselling of the patient before giving the injection of Depo-Provera.
Consistent with good clinical practice, general and medical as well as a gynaecological examination should be undertaken before administration of Depo-Provera and at appropriate intervals thereafter.

Dosage
Each ml of suspension contains 150 mg medroxyprogesterone acetate. The sterile aqueous suspension of Depo-Provera should be vigorously shaken just before use to ensure that the dose being given represents a