RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DEPO-PROVERA 150 mg Suspension injectable
acétate de médroxyprogestérone

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétate de médroxyprogestérone.

Excipients à effet notoire :
DEPO-PROVERA Suspension injectable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et de propyle (E216) ainsi que du polysorbate 80 (E433).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Suppression de l'ovulation (contraception).

Il faut considérer que le retour de la fertilité (ovulation) peut être retardé jusqu'à un an après l'arrêt de DEPO-PROVERA (voir rubrique 4.4).

Dans la mesure où la perte de densité minérale osseuse peut survenir chez des femmes de tous âges qui utilisent de l'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA) à long terme (voir rubrique 4.4), une évaluation risque/bénéfice, tenant compte également de la diminution de la densité minérale osseuse qui se produit durant la grossesse et/ou la lactation, doit être envisagée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée pour la suppression de l'ovulation est de 150 mg tous les trois mois, administrée en injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier ou le muscle deltoïde. Pour augmenter la certitude que la patiente n'est pas enceinte au moment de la première administration, il est recommandé d'administrer cette injection durant les 5 premiers jours qui suivent le début d'une période menstruelle normale ; dans les 5 jours post-partum si la patiente n'allaite pas ; après ou à la sixième semaine post-partum si la patiente allaite. Si l'intervalle entre les injections est supérieur à 13 semaines, le médecin devra s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant d'administrer le médicament.
Il est recommandé au médecin d'avertir la patiente au début du traitement que son cycle menstruel risque d'être perturbé, que des saignements ou des spottings irréguliers et imprévisibles peuvent se produire, mais qu'ils diminuent généralement lors de la poursuite du traitement avec DEPO-PROVERA pour aboutir finalement à une aménorrhée.
Des saignements excessifs ou prolongés qui deviennent gênants pour la patiente peuvent généralement être contrôlés par l'administration orale ou parentérale d'œstrogènes, à savoir 0,05 à 0,1 mg d'éthinylestradiol par jour pendant 7 à 21 jours. Ce traitement peut être poursuivi pendant 1 à 2 cycles, mais ne peut être envisagé comme traitement à long terme. Sur base d'une expérience limitée, certains investigateurs sont favorables à une seconde injection de DEPO-PROVERA avant 90 jours pour contrôler des saignements gênants. Les injections suivantes seront administrées à intervalles de 90 jours. Si des saignements anormaux persistent, des explorations appropriées seront menées afin d'exclure la possibilité d'une pathologie organique.

Passage d'autres méthodes de contraception à DEPO-PROVERA : lors du passage d'autres méthodes de contraception à DEPO-PROVERA, celui-ci doit être administré de manière à garantir une couverture contraceptive continue compte tenu du mode d'action des deux méthodes (p. ex. les patientes qui passent d'un contraceptif oral à DEPO-PROVERA doivent recevoir leur première injection de DEPO-PROVERA dans les 7 jours après la prise de leur dernière pilule active).

Insuffisance hépatique : aucune étude clinique n'a évalué l'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Toutefois, l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique et les hormones stéroïdes peuvent être faiblement métabolisées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale :
Aucune étude clinique n'a évalué l'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Toutefois, étant donné que l'acétate de médroxyprogestérone est éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :
DMPA-IM n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles (voir rubrique 4.1).

Des données sont disponibles chez les adolescentes (12-18 ans) en ce qui concerne l'administration IM d'acétate de médroxyprogestérone (voir rubriques 4.4 et 5.1). En dehors de la crainte d'une perte de densité minérale osseuse, la sécurité et l'efficacité de DEPO-PROVERA devraient être identiques chez les adolescentes après l'apparition des premières règles et chez les femmes adultes.

Mode d'administration
Voie intramusculaire.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de DEPO-PROVERA est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignements vaginaux d'origine inconnue
- saignements des voies urinaires d'origine inconnue
- cancer du sein avéré ou suspecté
- thrombophlébite active ou antécédents de troubles thromboemboliques ou d'affection cérébrovasculaire. Le médecin sera attentif à l'apparition des premiers symptômes (thrombophlébite, embolie pulmonaire, maladies cérébrovasculaires et thrombose rétinienne)
- grossesse ou grossesse suspectée
- affection hépatique sévère ou perturbations de la fonction hépatique
- existence ou antécédents de méningiome

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Perte de densité minérale osseuse
L'utilisation de DMPA-IM réduit les taux d'œstrogènes sériques et est associée à une perte significative de la densité minérale osseuse due à l'effet connu d'un déficit en œstrogènes sur le remodelage osseux. La perte osseuse augmente avec la durée d'utilisation, toutefois la densité minérale osseuse semble augmenter après l'arrêt de DEPO-PROVERA et la production d'œstrogènes d'origine ovarienne augmente.
Cette perte de densité minérale osseuse est particulièrement préoccupante pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, une période critique d'accrétion osseuse. On ignore si l'utilisation d'injections de DMPA-IM chez les femmes plus jeunes réduira le pic de masse osseuse et augmentera le risque de fracture à un stade ultérieur de la vie, c.-à-d. après la ménopause.

Une étude destinée à évaluer les effets sur la densité minérale osseuse du DMPA-IM chez les adolescentes a montré que son utilisation était associée à une diminution statistiquement significative de la densité minérale osseuse par rapport au départ. Après l'arrêt du DMPA-IM chez les adolescentes, le retour de la densité minérale osseuse moyenne aux valeurs initiales a nécessité 1,2 an au niveau de la colonne vertébrale, 4,6 ans au niveau de la hanche totale et 4,6 ans au niveau du col du fémur (voir rubrique 5.1). Cependant, chez certaines participantes, la densité minérale osseuse n'est pas entièrement revenue aux valeurs initiales pendant le suivi et les résultats à long terme ne sont pas connus dans ce groupe.

Chez les adolescentes, DEPO-PROVERA peut être utilisé, mais seulement après que d'autres méthodes de contraception ont été discutées avec les patientes et ont été jugées inappropriées ou inacceptables.

Une vaste étude observationnelle menée en majorité auprès d'utilisatrices adultes de contraceptifs a démontré que l'utilisation du DMPA-IM n'augmentait pas le risque de fractures osseuses. Il est important de savoir que cette étude ne pouvait pas déterminer si l'utilisation du DMPA a un effet sur le taux de fractures plus tard dans la vie (voir rubrique 5.1 – Relation entre l'incidence des fractures et l'utilisation du DMPA-IM chez les femmes en âge de procréer).

Chez les femmes de tous âges, une réévaluation minutieuse des risques et des bénéfices du traitement doit être effectuée chez celles qui souhaitent poursuivre le traitement au-delà de 2 ans. En particulier, chez les femmes qui, au vu de leur mode de vie et/ou pour des raisons médicales, ont des facteurs de risque significatifs d'ostéoporose, d'autres méthodes de contraception doivent être envisagées avant d'utiliser DEPO-PROVERA. Les facteurs de risque significatifs d'ostéoporose comprennent :

- Abus d'alcool et/ou tabagisme
- Utilisation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, par ex. anticonvulsivants ou corticostéroïdes
- Indice de masse corporelle bas ou troubles alimentaires, par ex. anorexie mentale ou boulimie
- Antécédent de fracture secondaire à un traumatisme mineur
- Antécédent familial d'ostéoporose

Pour de plus amples informations sur les modifications de la densité minérale osseuse chez les femmes adultes et les adolescentes, veuillez vous référer à la rubrique 5.1. Des apports adéquats de calcium et de vitamine D, soit via l'alimentation, soit via des suppléments, sont importants pour la santé osseuse des femmes, quel que soit leur âge.

Cancer du sein :
Il a été rapporté que l'utilisation combinée d'estrogènes et de progestatifs par voie orale par les femmes ménopausées augmente le risque de cancer du sein. Les résultats d'une étude randomisée contre placebo, l'étude WHI (Women's Health Initiative), et d'études épidémiologiques ont indiqué un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant une combinaison d'estrogènes et de progestatifs comme hormonothérapie pendant plusieurs années. Dans l'étude WHI portant sur l'utilisation combinée d'estrogènes équins conjugués (EEC) et d'acétate de médroxyprogestérone et dans les études d'observation, le risque additionnel a augmenté avec la durée d'utilisation (voir rubrique 4.2). Il a été rapporté que l'utilisation combinée d'estrogènes et de progestatifs entraine une augmentation du nombre de mammographies anormales nécessitant une évaluation plus approfondie.

Dans plusieurs études épidémiologiques, on n'a pas observé de risque global accru de cancer du sein chez les femmes utilisant des progestatifs retard (dépôt) injectables comparativement aux femmes n'en utilisant pas. Toutefois, un risque relatif accru (p. ex. 2,0 dans une étude) a été observé chez des femmes qui utilisaient à ce moment-là des progestatifs retard injectables ou qui en avaient utilisés quelques années seulement auparavant. Il n'est pas possible de déduire de ces données si ce taux accru de diagnostic de cancer du sein chez les femmes utilisant des progestatifs retard injectables à ce moment-là est dû à une surveillance accrue de ces femmes, aux effets biologiques des progestatifs injectables ou à une combinaison de raisons.
Dans les études cas-témoins, le suivi à long terme des utilisatrices de DEPO-PROVERA a montré une légère augmentation ou pas d'augmentation du risque global de cancer du sein et pas d'augmentation du risque global accru de cancer de l'ovaire, du col ou du foie et a démontré l'effet protecteur prolongé d'une réduction du risque de cancer de l'endomètre dans la population des utilisatrices. Un risque relatif accru de 2,19 % (IC à 95 % de 1,23 à 3,89) de cancer du sein a été associé à la prise de DEPO-PROVERA chez les femmes exposées pour la première fois au médicament dans les 4 années antérieures et âgées de moins de 35 ans. Cependant, le risque relatif global pour les utilisatrices de longue date n'était que de 1,2 % (IC à 95 % de 0,96 à 1,52). D'autres analyses récentes ont montré des résultats similaires.

Méningiome:
Des cas de méningiome (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Les patientes traitées par acétate de médroxyprogestérone doivent être surveillées afin de détecter tout signe ou symptôme de méningiome, conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, DEPO-PROVERA doit être arrêté, par mesure de précaution.
Dans certains cas, une régression du méningiome a été observée après l'arrêt du traitement par DEPO-PROVERA.

Avant de commencer un traitement par DEPO-PROVERA, la patiente doit subir un examen général approfondi, au cours duquel toute néoplasie génitale ou mammaire doit être exclue.
Cet examen sera répété chaque année. Cette précaution ne concerne pas les patientes dont le traitement est initié pour un cancer récurrent de l'endomètre, du sein ou des reins.

Aucun lien de causalité n'a été démontré entre l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone et l'induction de troubles thrombotiques ou thromboemboliques, toutefois l'acétate de médroxyprogestérone n'est pas recommandé chez les patientes qui ont des antécédents de thromboembolie veineuse. L'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone est recommandé chez les patientes qui développent une thromboembolie veineuse pendant un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone.

Le DEPO-PROVERA exerce un effet contraceptif prolongé. Le délai médian de conception pour les femmes qui conçoivent est de 10 mois après la dernière injection, la fourchette étant de 4 à 31 mois, et n'est pas lié à la durée d'utilisation du contraceptif.

En cas de perte soudaine partielle ou totale de vision ou en cas d'apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie ou migraine, DEPO-PROVERA ne sera pas réadministré avant examen. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, DEPO-PROVERA ne sera pas réadministré.

DEPO-PROVERA peut provoquer une prise de poids et de la rétention hydrique. La prudence est donc recommandée chez les patientes présentant des affections susceptibles d'être influencées négativement par ces facteurs.

La plupart des femmes qui utilisent DEPO-PROVERA présentent des schémas perturbés de saignements menstruels, qui peuvent inclure des saignements ou du spotting irréguliers ou imprévisibles, ou plus rarement des saignements abondants ou continus. Lors de la poursuite du traitement, les patientes sont moins nombreuses à souffrir de saignements irréguliers et plus nombreuses à présenter une aménorrhée. En cas d'hémorragie de rupture, comme dans tous les cas de saignements vaginaux irréguliers, des causes organiques doivent être envisagées.
Tout saignement vaginal inattendu pendant le traitement avec DEPO-PROVERA doit faire l'objet d'examens. L'utilisation de routine ou cyclique à long terme de compléments d'œstrogènes pour contrôler des saignements abondants ou prolongés lors de la prise de DEPO-PROVERA comme moyen contraceptif n'est pas recommandée.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Protection contre les infections sexuellement transmissibles
Les femmes doivent être averties que DEPO-PROVERA ne protège pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST), notamment l'infection VIH (SIDA) mais l'acétate de médroxyprogestérone dépôt est également une injection stérile qui, si elle est utilisée selon les indications, ne les exposera pas aux IST. Les pratiques sexuelles sûres, y compris l'utilisation correcte et systématique des préservatifs, réduisent la transmission des IST par contact sexuel, notamment le VIH.

Les avantages des options contraceptives et leurs risques doivent être évalués individuellement pour chaque femme.

Chez certaines patientes traitées par des progestatifs, on a observé une diminution de la tolérance au glucose. Les diabétiques traitées par des progestatifs doivent dès lors être attentivement suivies et leur traitement antidiabétique éventuellement adapté.

Si un ictère se développe, il faudra envisager l'interruption du traitement.

Les anatomopathologistes doivent être avertis du traitement par DEPO-PROVERA lorsque des échantillons de tissu endométrial ou endocervical leur sont transmis pour examen.

Le médecin/le labo doivent être informés du fait que l'utilisation de DEPO-PROVERA peut réduire les taux des biomarqueurs endocriniens suivants :

a. Stéroïdes plasmatiques/urinaires (ex. : cortisol, œstrogène, prégnandiol, progestérone, testostérone)

b. Gonadotrophines plasmatiques/urinaires (ex. : hormone lutéinisante et hormone folliculo-stimulante)

c. Globuline fixant l'hormone sexuelle.

Étant donné que ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, il peut entraîner des réactions allergiques (potentiellement retardées), et exceptionnellement un bronchospasme.

Ce médicament contient 2,4 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des allergies.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, il est donc quasi « exempt de sodium ».

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

Lorsque l'aminoglutéthimide est administré concomitamment avec des doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone, la biodisponibilité de l'acétate de médroxyprogestérone peut être significativement réduite. Les patientes qui utilisent des doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone seront averties de la possibilité d'une efficacité moindre lors de la prise d'aminoglutéthimide.

Concernant les interactions avec certains tests de laboratoires, se référer au dernier paragraphe de la rubrique précédente (4.4).

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé *in vitro* principalement par hydroxylation via le CYP3A4. Il n'a pas été mené d'études d'interactions médicamenteuses spécifiques évaluant les effets cliniques avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sur l'acétate de médroxyprogestérone et par conséquent, les effets cliniques des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 sont inconnus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
L'acétate de médroxyprogestérone supprime l'ovulation. Aux doses contraceptives, le retour de l'ovulation se produit en moyenne 13 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Grossesse
L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).
Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'acétate de médroxyprogestérone était tératogène chez les lapins, mais pas chez les rats, lorsqu'il était administré en une seule injection IM pendant la gestation (voir rubrique 5.3).

Certains rapports suggèrent une association entre l'exposition intra-utérine aux progestatifs durant le premier trimestre de la grossesse et des anomalies génitales chez les fœtus des deux sexes.

Les enfants nés de grossesses inattendues survenant 1 à 2 mois après une injection de DEPO-PROVERA peuvent présenter un risque élevé de faible poids à la naissance, facteur lui-même associé à un risque accru de décès néonatal. Le risque supposé est faible parce que de telles grossesses sont inhabituelles.

L'utilisation de progestatifs n'est pas recommandée pour établir un diagnostic de grossesse.

Si l'acétate de médroxyprogestérone est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours du traitement, elle devra être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement
L'acétate de médroxyprogestérone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Rien ne permet de croire que cela entraîne des risques pour l'enfant.
Néanmoins il est recommandé de ne pas administrer DEPO-PROVERA avant 6 semaines post-partum pour réduire l'exposition du nouveau-né.

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'influence du produit sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Vu le profil pharmacologique de l'acétate de médroxyprogestérone, aucun effet majeur n'est attendu.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous donne une liste de réactions indésirables dont la fréquence se base sur les données toutes causes confondues issues d'études cliniques ayant recruté plus de 4 200 femmes ayant reçu de l'acétate de médroxyprogestérone dépôt pour la contraception pendant des périodes pouvant atteindre 7 années. Les effets indésirables les plus fréquemment (> 5%) rapportés étaient la prise de poids (69 %), la perte de poids (25 %), les maux de tête (16 %), la nervosité (11 %), les douleurs ou les gênes abdominales (11 %), les étourdissements (6 %) et la diminution de la libido (6 %).

Classement par organes et systèmes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées					Méningiome
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament		Réaction anaphylactique, réaction action, anaphylactoïde, angiœdème
Affections endocriniennes					Anovulation prolongée, faciès lunaire
Affections psychiatriques	Nervosité	Dépression, libido diminuée	Insomnie		Anorgasmie
Affections du système nerveux	Céphalée	Étourdissements	Crise d'épilepsie, somnolence		
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur	Embolie et thrombose, thrombophlébite	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, gêne abdominale,	Nausée, distension abdominale			
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	Ictère	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Alopécie, acné, éruption cutanée	Hirsutisme, urticaire, prurit		Lipodystrophie acquise*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale			Arthralgie, spasmes musculaires, ostéoporose, fractures ostéoporotiques
Affections des organes de reproduction et du sein		Écoulements vaginaux, sensibilité mammaire	Hémorragies utérines dysfonctionnelles (irrégulières, accrues, diminuées, spotting), galactorrhée, douleur pelvienne		Vaginite, amenorrhée, douleur mammaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Rétention liquidienne, asthénie		Pyrexie, douleur/sensibilité au site d'injection*	Fatigue, réaction au site d'injection*, atrophie/indentation/fossette persistante au site d'injection*, nodule/grosseur au site d'injection*
Investigations	Prise de poids, perte de poids				Densité osseuse diminuée, tolérance au glucose diminuée
*ADR identifié depuis la commercialisation					

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'acétate de médroxyprogestérone a été très bien toléré. En cas de surdosage, des nausées et des vomissements peuvent se produire. Une hémorragie de privation est possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

L'acétate de médroxyprogestérone (acétate de 17-alpha-hydroxy-6-alpha-méthylprogestérone) est un dérivé de la progestérone.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif. Code ATC : G03AC06

Après injection IM, DEPO-PROVERA présente une action progestative de longue durée.
L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif dénué d'activité androgène et œstrogène.
DEPO-PROVERA inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui empêche la maturation folliculaire et l'ovulation et provoque un épaississement du mucus cervical qui inhibe l'entrée du sperme dans l'utérus chez les femmes en âge de procréer. C'est peut-être grâce à cette action que DEPO-PROVERA peut améliorer les symptômes vasomoteurs de la ménopause. Chez l'homme, des doses adéquates de DEPO-PROVERA inhibent la fonction des cellules de Leydig (c'est à dire suppriment la production endogène de testostérone).
L'acétate de médroxyprogestérone induit par ailleurs des modifications progestatives spécifiques dans le mucus cervical :

- empêche la cristallisation en feuille de fougère (« ferning »)
- augmente la viscosité, ce qui en rend plus difficile la pénétration par le sperme.

L'indice de maturation de l'épithélium vaginal (augmentation du nombre de cellules intermédiaires) est également modifié.
L'efficacité de doses pharmacologiques de DEPO-PROVERA en cas de cancer est probablement liée à une activité au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et des récepteurs des œstrogènes ainsi qu'au métabolisme des stéroïdes au niveau du tissu.
Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est thermogène.
Cliniquement aucune inhibition de l'activité corticosurrénalienne n'a été observée aux doses utilisées pour inhiber l'ovulation. Des doses très élevées (500 mg ou plus par jour), comme celles utilisées dans certaines formes de cancer, peuvent cependant avoir une activité de type corticoïde.

Modifications de la densité minérale osseuse chez les femmes adultes
Une étude comparant les modifications de la densité minérale osseuse chez des femmes utilisant DMPA-SC 104 mg et chez des femmes utilisant le DMPA-IM a montré une perte de densité minérale osseuse similaire entre les deux groupes après deux années de traitement. Les pourcentages moyens de modification de la densité minérale osseuse dans le groupe DMPA-SC sont énumérés dans le tableau 1.

Tableau 1. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95 %) de la DMO par rapport à la valeur initiale chez les femmes adultes utilisant DMPA-SC, par partie du squelette

Temps sous traitement	Colonne vertébrale		Hanche totale		Col du fémur	
	N	Modification moyenne (%) (IC à 95 %)	N	Modification moyenne (%) (IC à 95 %)	N	Modification 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)

IC = Intervalle de Confiance

Dans une autre étude clinique contrôlée, des femmes adultes utilisant du DMPA-IM pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans ont présenté des diminutions de 5-6 % de la densité minérale osseuse moyenne de la hanche et de la colonne vertébrale, comparé au groupe témoin qui n'a présenté aucun changement significatif. La réduction de la densité minérale osseuse était plus prononcée durant les deux premières années d'utilisation, avec des réductions moindres au cours des années suivantes. Des modifications moyennes de la densité minérale osseuse lombaire de –2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % et –5,4 % ont été observées après 1, 2, 3, 4 et 5 ans respectivement. Les diminutions moyennes de la densité minérale osseuse de la hanche totale et du col du fémur étaient similaires. Veuillez vous reporter au tableau 2 ci-dessous pour de plus amples détails.

Après l'arrêt du DMPA-IM, la densité minérale osseuse augmentait vers les valeurs de base au cours de la période post-traitement. Une durée de traitement plus longue a été associée à une récupération plus lente de la densité minérale osseuse.

Dans la même étude clinique, un nombre limité de femmes qui avaient utilisé le DMPA-IM pendant 5 ans ont été suivies pendant 2 ans après l'arrêt de l'utilisation du DMPA-IM. La densité minérale osseuse s'est rapprochée des valeurs initiales au cours de la période de 2 ans suivant le traitement. Deux ans après l'arrêt des injections de DMPA, la densité minérale osseuse moyenne a augmenté au niveau des trois sites squelettiques, mais des déficits ont subsisté (voir tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95 %) de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale chez des adultes, par site squelettique et par cohorte, après 5 ans de traitement par DMPA-IM et après 2 ans post-traitement ou 7 ans d'observation (témoin)

Durée d'inclusion dans l'étude	Colonne vertébrale		Hanche totale		Col du fémur	
	DMPA	Groupe témoin	DMPA	Groupe témoin	DMPA	Groupe témoin
5 ans* n Moyenne (SD) IC à 95%	33 -5,4 % (3,57) -6,65; -4,11	105 0,4 % (3,27) -0,20; 1,06	21 -5,2 % (3,60) -6,80; -3,52	65 0,2 % (3,18) -0,60; 0,98	34 -6,1 % (4,68) -7,75; -4,49	106 -0,3 % (5,22) -1,27; 0,73
7 ans** n Moyenne (SD) IC à 95%	12 -3,1 % (3,15) -5,13; -1,13	60 0,5 % (3,65) -0,39; 1,49	7 -1,3 % (4,95) -5,92; 3,23	39 0,9 % (3,81) -0,29; 2,17	13 -5,4 % (2,73) -7,03; -3,73	63 -0,0 % (5,88) -1,51; 1,45

*Le groupe traité se composait de femmes qui recevaient du DMPA-IM pendant 5 ans et le groupe témoin se composait de femmes qui n'avaient pas utilisé de contraception hormonale pendant cette période.
** Le groupe traité se composait de femmes qui recevaient du DMPA-IM pendant 5 ans et avaient ensuite été suivies pendant maximum 2 ans post-traitement et le groupe témoin se composait de femmes qui n'avaient pas utilisé de contraceptifs hormonaux pendant 7 ans.
SD = Standard Deviation (écart type)
IC = Intervalle de Confiance

Modifications de la densité minérale osseuse chez les adolescentes (12-18 ans)

Les résultats d'une étude clinique ouverte non randomisée portant sur l'utilisation du DMPA-IM (150 mg IM toutes les 12 semaines pendant une période maximale de 240 semaines (4,6 ans), suivis de mesures post-traitement) chez des adolescentes (12-18 ans), ont montré également que les injections intramusculaires d'acétate de médroxyprogestérone étaient associées à une diminution significative de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale. Chez les patientes qui recevaient ≥ 4 injections/période de 60 semaines, la diminution moyenne de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale était de -2,1 % après 240 semaines (4,6 ans) ; les diminutions moyennes au niveau de la hanche totale et du col du fémur étaient de -6,4 % et -5,4 % respectivement. Voir tableau 3.
En revanche, une cohorte non comparable de patientes non traitées et non comparables, avec des paramètres osseux initiaux différents des utilisatrices de DMPA, ont montré des augmentations moyennes de la densité minérale osseuse à 240 semaines de 6,4%, 1,7% et 1,9% au niveau, respectivement, de la colonne vertébrale, de la hanche totale et du col du fémur.

Tableau 3. Modification moyenne en % (Intervalles de Confiance à 95%) de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale chez des adolescentes recevant ≥ 4 injections par période de 60 semaines, par site squelettique

Durée du traitement	DMPA-IM	
	N	Modification moyenne (%)[IC à 95 %]
Densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale Semaine 60 (1,2 ans) Semaine 120 (2,3 ans) Semaine 180 (3,5 ans) Semaine 240 (4,6 ans)	113 73 45 28	-2,7 [-3,27; -2,12] -5,4 [-6,16; -4,64] -6,4 [-7,38; -5,37] -6,4 [-8,56; -4,24]
Densité minérale osseuse au niveau du col du fémur Semaine 60 Semaine 120 Semaine 180 Semaine 240	113 73 45 28	-2,9 [-3,72; -2,15] -5,3 [-6,23; -4,37] -6,0 [-7,31; -4,59] -5,4 [-7,81; -3,00]
Densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire Semaine 60 Semaine 120 Semaine 180 Semaine 240	114 73 44 27	-2,5 [-2,95; -1,98] -2,7 [-3,57; -1,91] -2,7 [-3,99; -1,35] -2,1 [-4,16; -0,07]

IC = Intervalle de Confiance

Les résultats d'un suivi après le traitement de participantes adolescentes de la même étude qui ont reçu au moins 1 injection de DMPA et qui ont fait l'objet d'au moins 1 mesure de densité minérale osseuse de suivi après l'arrêt de l'utilisation du DMPA-IM sont représentés dans le tableau 4. Le nombre médian d'injections reçues dans cette cohorte pendant la phase de traitement était de 9. Au moment de l'injection finale de DMPA, les modifications en % de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs initiales dans cette cohorte étaient de -2,7 %, -4,1 % et -3,9 % au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche totale et du col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits moyens de densité minérale osseuse se sont résorbés vers les valeurs initiales après l'arrêt du DMPA-IM. La récupération vers les valeurs initiales a exigé 1,2 ans au niveau de la colonne vertébrale, 4,6 ans au niveau de la hanche totale et 4,6 ans au niveau du col du fémur. Il est toutefois important de noter qu'un grand nombre de patientes ont quitté l'étude, par conséquent ces résultats sont basés sur un petit nombre de patientes et quelques patientes présentaient encore des déficits de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale après 240 semaines. L'allongement de la durée du traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente. Veuillez vous reporter au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Modifications moyennes en % (Intervalles de Confiance à 95%) de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs initiales chez des adolescentes après l'arrêt de DMPA

Semaine après l'arrêt de DMPA	N	Nombre médian d'injections	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la fin du traitement	IC à 95%	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la visite post-DMPA	IC à 95%
Densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
Densité minérale osseuse au niveau du col du fémur						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
Densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1.48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standard Error (erreur type)
IC = Intervalle de Confiance

Relation entre l'incidence des fractures et l'utilisation du DMPA-IM (150 mg) chez les femmes en âge de procréer

Une vaste étude de cohorte rétrospective utilisant les données de la General Practice Research Database (GPRD) comprenait N = 41 876 femmes ayant utilisé le DMPA pour la contraception et pour lesquelles on disposait de données pendant 6 à 24 mois avant leur première utilisation de DMPA et jusqu'à 5,5 ans en moyenne après leur première injection de DMPA. On a observé que le risque de fracture était, dans l'ensemble, plus élevé dans la cohorte de DMPA que chez les non utilisatrices, tant « avant » qu'« après » l'utilisation de DMPA. Le risque de fracture a été comparé entre la période « après » la première injection de DMPA et la période « avant » la première injection : rapport de risque d'incident = 1,01 (IC à 95 % : 0,92 ; 1,11), ce qui suggère que le DMPA n'augmente pas le risque de fracture osseuse.

Le suivi maximal dans cette étude était de 15 ans ; par conséquent, les effets possibles du DMPA qui pourraient s'étendre au-delà de 15 ans de suivi ne peuvent être déterminés. Il est important de savoir que cette étude ne pouvait pas déterminer si l'utilisation de DMPA avait un effet sur le taux de fractures plus tard dans la vie, c.-à-d. après la ménopause.

Méningiome
Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique cas/témoin menée en France, une association entre l'acétate de médroxyprogestérone et le méningiome a été observée. Cette étude réalisée sur les données du système national des données de santé français (SNDS – Système national des données de santé) et incluait une population de 18 061 femmes qui avaient subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et 90 305 femmes sans méningiome. L'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml injectable a été comparée entre les femmes ayant subi une chirurgie intracrânienne pour le méningiome et les femmes sans méningiome. Les analyses ont révélé un risque excessif de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml [9/18 061 (0,05 %) contre 11/90 305 (0,01 %), OR 5,55 (IC à 95 % 2,27 à 13,56)]. Cet excès de risque semble principalement dû à une utilisation prolongée (≥ 3 ans) d'acétate de médroxyprogestérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration IM, l'acétate de médroxyprogestérone est lentement libéré, ce qui assure des taux sanguins peu élevés mais constants. Le pic sérique est atteint 4 à 20 jours après l'injection IM. 7 à 9 mois après l'injection IM, on peut encore toujours retrouver de l'acétate de médroxyprogestérone dans le sang.
La liaison de l'acétate de médroxyprogestérone aux protéines est de l'ordre de 90-95 %. Le volume de distribution atteint 20 ± 3 litres. L'acétate de médroxyprogestérone traverse la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel.
De nombreux métabolites de l'acétate de médroxyprogestérone ont été décrits sans cependant être quantifiés de manière précise.
La demi-vie après injection IM est de 6 semaines.
L'acétate de médroxyprogestérone est principalement excrété dans les selles via les sécrétions biliaires. Environ 44 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les toxicités de l'acétate de médroxyprogestérone ont été bien définies chez les espèces utilisées dans les études non cliniques et sont généralement liées à des effets sur les systèmes endocrinien et reproducteur comme on peut s'y attendre avec des progestatifs.

L'acétate de médroxyprogestérone était tératogène chez les lapins, mais pas chez les rats, lorsqu'il était administré en une seule injection intramusculaire pendant la gestation. Les effets observés chez les lapins comprenaient des fentes palatines et une augmentation dose-dépendante du nombre de lapereaux morts et d'implants non viables par portée. Des poids moyens plus faibles ont été observés parmi les jeunes des deux espèces. Des modifications des organes génitaux externes ont été observées chez la progéniture lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone pendant la gestation à des babouins ou des singes cynomolgus.

La réalisation d'une batterie de tests de toxicologie génétique chez des mammifères et des non-mammifères n'a pas révélé de potentiel génotoxique.
L'administration prolongée de doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone a provoqué des tumeurs mammaires chez des souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 3350, polysorbate 80 (E433), chlorure de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau pour injection, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

60 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Seringue préremplie de 1 ml : Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Flacon de 1 ml :

- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Conserver le flacon en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension stérile aqueuse pour injection intramusculaire.

Présentations :
DEPO-PROVERA 150 mg Suspension injectable :

- Seringue préremplie de 1 ml
- 1 x flacon de 1 ml, 25 x flacon de 1 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Flacon : agiter vigoureusement juste avant l'utilisation pour obtenir une suspension uniforme.
Seringue préremplie : agiter vigoureusement juste avant l'utilisation pour obtenir une suspension uniforme.
1. Oter le capuchon protecteur.
2. Monter l'aiguille sur la seringue.
3. Enlever la gaine protectrice de l'aiguille.
La seringue est prête à l'emploi.



Après l'emploi la seringue ne peut plus être réutilisée et doit être jetée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEPO-PROVERA 150 mg Suspension Injectable
Seringue préremplie : BE061896 ; LU 1901019958
Flacon (1 ml) : BE061887 ; LU 1901019958

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8/11/1971
Date de dernier renouvellement : 29/04/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025
BEL 25A14