

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Depo-Provera 150 mg/ml

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de suspension contient 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

Excipients à effet notoire :

Méthylparabène (E218) – 1,35 mg

Propylparabène (E216) – 0,15 mg

Chlorure de sodium – 3,38 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable stérile.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Progestatif : à des fins de contraception.

Depo-Provera est indiqué pour la contraception féminine à long terme. Chaque injection empêche l'ovulation et assure la contraception pendant au moins 12 semaines (+/- 5 jours). Néanmoins, il faut tenir compte du fait que le délai avant le retour à la fertilité (ovulation) peut aller jusqu'à un an (voir rubrique 4.4).

Depo-Provera est adapté à une utilisation chez des femmes ayant reçu des conseils appropriés au sujet de la probabilité de troubles menstruels et du retard potentiel du retour à une fertilité totale.

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

- 1) Pour les partenaires d'hommes ayant subi une vasectomie, à titre de protection jusqu'à ce que la vasectomie devienne effective.
- 2) Chez les femmes qui sont en cours de vaccination contre la rubéole, pour prévenir la grossesse pendant la période d'activité du virus.
- 3) Chez les femmes en attente d'une stérilisation.

Dans la mesure où une perte de densité minérale osseuse (DMO) peut survenir chez les femmes, quel que soit leur âge, qui utilisent Depo-Provera injectable à long terme (voir rubrique 4.4), une évaluation du rapport bénéfice-risque prenant également en considération la diminution de la DMO qui se produit pendant la grossesse et/ou la lactation doit être envisagée avant d'administrer l'injection de Depo-Provera.

Population pédiatrique (12-18 ans)

Chez les adolescentes, Depo-Provera peut être utilisé, mais **uniquement** si les autres méthodes de contraception ont fait l'objet d'une discussion avec la patiente et si elles ont été considérées comme

inadaptées ou inacceptables.

Il est de la plus haute importance que des explications adéquates concernant les conséquences à long terme du produit, ses effets indésirables possibles et l'impossibilité d'inverser immédiatement les effets de chaque injection soient données aux utilisatrices potentielles et que tout soit fait pour s'assurer que chaque patiente reçoive de tels conseils afin de lui permettre de comprendre complètement ces explications. Des notices sont fournies par le fabricant. Il est recommandé aux médecins d'utiliser ces notices pour conseiller la patiente avant d'administrer l'injection de Depo-Provera.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Première injection : Pour assurer une couverture contraceptive au cours du premier cycle d'utilisation, une injection intramusculaire (IM) de 150 mg doit être administrée dans les cinq premiers jours d'un cycle menstruel normal. Si l'injection est réalisée selon ces instructions, aucune couverture contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Post-partum : Afin de garantir que la patiente n'est pas enceinte au moment de la première administration, cette injection doit être administrée dans les 5 jours post-partum en l'absence d'allaitement.

D'après les données cliniques, les femmes à qui Depo-Provera a été prescrit immédiatement après le puerpérium sont susceptibles de présenter des saignements prolongés et intenses. De ce fait, ce médicament doit être utilisé avec précaution pendant le puerpérium. Les femmes qui envisagent d'utiliser le produit immédiatement après un accouchement ou une interruption de grossesse doivent être prévenues du risque accru de saignements prolongés ou intenses. Il est rappelé aux médecins que chez les patientes qui n'allaitent pas post-partum, l'ovulation peut survenir dès la semaine 4.

Si la femme puerpérale prévoit d'allaiter, l'injection initiale ne doit pas être administrée avant six semaines post-partum, quand le système enzymatique du nourrisson est plus complètement développé. Les injections suivantes doivent être administrées à intervalles de 12 semaines.

Doses suivantes : Elles doivent être administrées à intervalles de 12 semaines. Toutefois, tant que l'injection est administrée dans les cinq jours qui suivent cette date, aucune mesure contraceptive supplémentaire (p. ex., barrière) n'est nécessaire. (N.B. pour les partenaires des hommes ayant subi une vasectomie, une deuxième injection de 150 mg IM 12 semaines après la première peut être nécessaire chez une faible proportion de patientes pour lesquelles la numération des spermatozoïdes des partenaires n'est pas devenue nulle). Si, pour une raison quelconque, l'intervalle depuis l'injection précédente est supérieur à 89 jours (12 semaines et cinq jours), une grossesse doit être exclue avant l'administration de la nouvelle injection et la patiente doit prendre des mesures contraceptives supplémentaires (p. ex., barrière) pendant quatorze jours après cette injection.

Sujets âgés : Sans objet.

Population pédiatrique :

Depo-Provera n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles (voir rubrique 4.1 Indications thérapeutiques).

Des données concernant les adolescentes (12-18 ans) sont disponibles pour l'administration IM d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). En dehors des problèmes de perte de DMO, il est escompté que la sécurité et l'efficacité de Depo-Provera soient les mêmes pour les adolescentes après l'apparition des premières règles et les femmes adultes.

Depo-Provera doit être administré de façon à assurer une couverture contraceptive continue. Celle-ci doit se baser sur le mécanisme d'action des autres méthodes (p. ex., les patientes venant des contraceptifs oraux doivent recevoir leur première injection de Depo-Provera dans 7 jours suivant la prise de leur dernière pilule active).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique de Depo-Provera est inconnu. Dans la mesure où Depo-Provera subit une importante élimination hépatique, il est susceptible d'être mal métabolisé chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

L'effet d'une affection rénale sur la pharmacocinétique de Depo-Provera est inconnu. Aucun ajustement posologique ne s'avèrera nécessaire chez les femmes présentant une insuffisance rénale, car Depo-Provera est presque exclusivement éliminé par métabolisme hépatique.

Mode d'administration

La suspension aqueuse stérile de Depo-Provera doit être vigoureusement agitée juste avant d'être utilisée afin de s'assurer que la dose administrée constitue une suspension uniforme de Depo-Provera.

Les doses doivent être administrées par voie intramusculaire profonde. Il convient de s'assurer que l'injection du dépôt a été administrée dans le tissu musculaire, de préférence dans le gluteus maximus, mais d'autres muscles, comme le deltoïde, peuvent être utilisés.

Le site d'injection doit être nettoyé selon les méthodes standards avant l'administration du produit.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Depo-Provera est contre-indiqué en tant que contraceptif à la posologie ci-dessus en cas d'affection maligne hormonodépendante connue ou suspectée du sein ou des organes génitaux.

Depo-Provera est contre-indiqué chez les patientes présentant ou ayant des antécédents d'affection hépatique grave et chez qui le bilan hépatique n'est pas redevenu normal.

Qu'il soit administré seul ou en association avec des œstrogènes, Depo-Provera ne doit pas être utilisé chez des patientes qui présentent des hémorragies utérines anormales jusqu'à ce qu'un diagnostic définitif ait été établi et que la possibilité d'affection maligne de l'appareil génital ait été éliminée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une évaluation de chaque patiente, incluant ses antécédents médicaux personnels et familiaux, doit être réalisée avant toute initiation d'un traitement par des contraceptifs hormonaux (et à intervalles réguliers par la suite). L'examen physique doit être pratiqué sur la base de ces considérations, des contre-indications (rubrique 4.3) et des avertissements (rubrique 4.4) liés à ce produit. La fréquence et la nature de ces évaluations doivent être déterminées d'après les directives pertinentes et adaptées à chaque patiente. Elles doivent inclure une mesure de la pression sanguine et, si le médecin l'estime nécessaire, un examen mammaire, abdominal et pelvien avec cytologie cervicale.

Perte de densité minérale osseuse :

Le dépôt d'acétate de médroxyprogestérone intramusculaire (DMPA-IM) réduit la concentration sérique en œstrogènes, et il est associé à une perte significative de DMO en raison de l'effet connu de la déficience en œstrogènes sur le système de remodelage osseux. La perte osseuse est plus importante avec l'augmentation de la durée d'utilisation. Toutefois, la DMO semble s'accroître après l'arrêt de DMPA-IM et l'augmentation de la production des œstrogènes ovariens.

Cette perte de DMO constitue un problème particulier pendant l'adolescence et le début de l'âge adulte, une période cruciale en matière d'accrétion osseuse. Il n'existe pas de données indiquant si l'utilisation de DMPA-IM chez des femmes plus jeunes réduit le pic de masse osseuse et augmente le risque de fracture à un âge plus avancé, c'est-à-dire après la ménopause.

Une étude menée pour évaluer les effets sur la DMO du DMPA-IM (Depo-Provera) chez les adolescentes a montré que son utilisation était associée à une diminution statistiquement significative de la DMO par rapport à la valeur initiale. Après l'arrêt du DMPA-IM chez les adolescentes, le retour à la valeur initiale de la DMO moyenne a nécessité 1,2 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche totale et au moins 3,4 ans pour le col du fémur (voir rubrique 5.1). Toutefois, chez certaines participantes, la DMO n'est pas revenue entièrement à la valeur initiale lors du suivi, et le résultat à long terme n'est pas connu pour cette population. Chez les adolescentes, Depo-Provera peut être utilisé, mais uniquement si les autres méthodes de contraception ont fait l'objet d'une discussion avec les patientes et si elles ont été considérées comme inadaptées ou inacceptables.

Une vaste étude d'observation portant sur des utilisatrices de contraceptifs essentiellement adultes a montré que l'utilisation de DMPA-IM n'augmente pas le risque de fracture osseuse. Il est important de noter que cette étude n'a pas permis de déterminer si l'utilisation de DMPA influe sur le taux de fractures dans la vie ultérieure (voir rubrique 5.1 - Relation entre l'incidence des fractures et l'utilisation de DMPA-IM chez les femmes en âge de procréer).

Chez les femmes de tous les âges, une réévaluation approfondie du rapport bénéfice-risque du traitement doit être réalisée si elles souhaitent poursuivre le traitement pendant plus de 2 ans. En particulier, chez les femmes qui présentent un style de vie et/ou des facteurs de risques médicaux significatifs pour l'ostéoporose, d'autres méthodes de contraception doivent être envisagées avant d'utiliser Depo-Provera.

Les facteurs de risques significatifs pour l'ostéoporose sont :

- Consommation d'alcool et/ou tabagisme chroniques
- Utilisation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, p. ex. médicaments anticonvulsivants ou corticostéroïdes
- Indice de masse corporelle bas ou troubles alimentaires, p. ex. anorexie mentale ou boulimie
- Antécédents de fracture consécutive à un traumatisme mineur
- Antécédents familiaux d'ostéoporose

Pour plus d'informations sur la modification de la DMO chez les femmes adultes et les adolescentes, voir rubrique 5.1.

La prise adéquate de calcium et de Vitamine D, au travers de l'alimentation ou de compléments, est importante pour la santé osseuse chez les femmes de tous les âges.

Irrégularité menstruelle : L'administration de Depo-Provera provoque généralement une interruption du cycle menstruel normal. Plusieurs profils de saignement sont possibles : aménorrhée (jusqu'à 30 % des femmes au cours des 3 premiers mois, avec augmentation jusqu'à 55 % au mois 12 et 68 % au mois 24), saignements et pertes irréguliers, saignements prolongés (> 10 jours) (jusqu'à 33 % des femmes au cours des 3 premiers mois, avec diminution à 12 % au mois 12). Rarement, des saignements intenses et prolongés peuvent se produire. D'après les données cliniques, des saignements intenses ou prolongés nécessitant un traitement peuvent se produire dans 0,5-4 occasions pour 100 années-femmes d'utilisation. Si les saignements anormaux persistent ou sont intenses, des examens appropriés doivent être mis en œuvre afin d'exclure la possibilité d'une pathologie organique et un traitement approprié doit être instauré si nécessaire. Les saignements excessifs ou prolongés peuvent être contrôlés par l'administration simultanée d'œstrogènes. Ces derniers peuvent être délivrés soit sous la forme d'une

pilule contraceptive orale combinée faiblement dosée (30 microgrammes d'œstrogènes), soit sous la forme d'un traitement œstrogénique de substitution comme des œstrogènes équins conjugués (0,625-1,25 mg par jour). Le traitement œstrogénique peut devoir être répété pendant 1 à 2 cycles. L'administration simultanée d'œstrogènes à long terme n'est pas recommandée.

Retour à la fertilité : Il n'existe pas de données cliniques indiquant que Depo-Provera provoque une infertilité permanente. Des grossesses sont survenues dès 14 semaines après la dernière injection. Toutefois, lors des essais cliniques, le délai moyen de retour de l'ovulation était de 5,3 mois après la dernière injection. Les femmes doivent être informées qu'il existe un risque de retour retardé à la pleine fertilité après l'utilisation de cette méthode, et ce quelle que soit la durée d'utilisation. Toutefois, on peut s'attendre à ce que 83 % des femmes parviennent à une grossesse dans les 12 mois suivant la première injection non pratiquée (c'est-à-dire 15 mois après la dernière administration). Le délai médian de conception a été de 10 mois (plage 4-31) après la dernière injection.

Risques de cancer : La surveillance cas-témoin à long terme des utilisatrices de Depo-Provera n'a montré aucun risque global accru de cancer de l'ovaire, du foie ou du col de l'utérus, mais un effet protecteur prolongé contre le risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices.

Le cancer du sein est rare parmi les femmes âgées de moins de 40 ans, qu'elles utilisent ou non des contraceptifs hormonaux.

Les résultats de certaines études épidémiologiques suggèrent qu'il existe une faible différence en matière de risque de maladie entre les utilisatrices actuelles et récentes par rapport à celles qui ne les ont jamais utilisés. Tout risque supplémentaire chez les utilisatrices actuelles ou récentes de DMPA est faible par rapport au risque global de cancer du sein, en particulier chez les jeunes femmes (voir ci-dessous), et il n'est pas apparent 10 années après la dernière utilisation. La durée d'utilisation ne semble pas être importante.

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

Âge à la dernière utilisation de DMPA	Nombre de cas pour 10 000 femmes jamais utilisatrices	Cas supplémentaires possibles pour 10 000 utilisatrices de DMPA
20	Moins de 1	Beaucoup moins de 1
30	44	2-3
40	160	10

*Sur la base d'une utilisation pendant 5 ans

Prise de poids : Il existe une tendance à la prise de poids chez les femmes sous Depo-Provera. Les études indiquent qu'au cours des 1-2 premières années d'utilisation, la prise de poids moyenne est de 2,3-3,6 kg. Les femmes ayant reçu le traitement pendant 4-6 ans ont pris en moyenne 6,3-7,5 kg. D'après les données cliniques, la prise de poids résulte d'une augmentation de la masse grasseuse et non d'un effet anabolique ou d'une rétention liquidienne.

Réaction anaphylactique : Des signalements de réponses anaphylactiques (réactions anaphylactiques, chocs anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes) ont été enregistrés.

Troubles thromboemboliques : Si la patiente présente une embolie pulmonaire, une affection vasculaire-cérébrale ou une thrombose rétinienne pendant qu'elle reçoit Depo-Provera, le médicament ne doit pas lui être réadministré.

Affections psychiatriques : Les patientes ayant des antécédents de dépression endogène doivent être étroitement surveillées. Certaines patientes peuvent se plaindre de dépression prémenstruelle lorsqu'elles sont sous Depo-Provera.

L'humeur dépressive et la dépression sont des effets indésirables bien connus des contraceptifs hormonaux

(Voir rubrique 4.8). La dépression, qui peut être grave, constitue un facteur de risque bien connu de comportement et de passage à l'acte suicidaires. Il est conseillé aux femmes de contacter leur médecin en cas de changement d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu après le début du traitement.

Formation d'abcès : Comme pour toute injection intramusculaire, en particulier si elle n'a pas été réalisée correctement, il existe un risque de formation d'abcès au site d'administration qui peut nécessiter une intervention médicale et/ou chirurgicale.

Mises en garde :

Des antécédents ou l'émergence des pathologies suivantes nécessitent un examen attentif et des explorations appropriées : migraine ou céphalées inhabituellement intenses, troubles visuels aigus de quelque sorte que ce soit, modifications pathologiques de la fonction hépatique et des niveaux hormonaux.

Les patientes présentant une affection thromboembolique ou vasculaire coronaire doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant d'utiliser Depo-Provera.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez certaines patientes recevant des progestatifs. Le mécanisme de cette diminution reste obscur. Pour cette raison, les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière lorsqu'elles sont sous traitement progestatif.

De rares cas de thrombo-embolies ont été rapportés lors de l'utilisation de Depo-Provera, mais aucune causalité n'a pu être établie.

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur le métabolisme des lipides ont été étudiés et aucun impact clair n'a pu être démontré. Des augmentations et des diminutions du cholestérol total, des triglycérides et du cholestérol LBD (lipoprotéines de basse densité) ont été observées dans les études. L'utilisation de Depo-Provera semble être associée à une réduction de 15-20 % des concentrations sériques en cholestérol LHD (lipoprotéines de haute densité) qui seraient susceptibles de protéger les femmes contre les maladies cardiovasculaires. Les conséquences cliniques de cette observation sont inconnues. Le potentiel d'augmentation du risque de maladie coronarienne doit être envisagé avant utilisation.

Les médecins doivent soigneusement évaluer l'utilisation de Depo-Provera chez les patientes ayant récemment présenté une affection trophoblastique avant que les niveaux de gonadotrophine chorionique humaine ne soient revenus à la normale.

Les médecins doivent penser à informer les pathologistes de l'utilisation de Depo-Provera par leur patiente si des tissus endométriaux ou endocervicaux de cette dernière sont envoyés pour examen.

Les résultats de certaines analyses biologiques peuvent être affectés par l'utilisation de Depo-Provera. Ces analyses sont : concentrations de gonadotrophine (diminuées), concentrations plasmatiques de progestérone (diminuées), concentrations urinaires de prégnandiol (diminuées), concentrations plasmatiques d'œstrogènes (diminuées), concentrations plasmatiques de cortisol (diminuées), test de tolérance au glucose, test de la métyrapone, bilan hépatique (hausse possible des valeurs), bilan thyroïdien (les concentrations de l'iode liée aux protéines peuvent augmenter et les niveaux de recapture de la T3 peuvent diminuer). Les valeurs des tests de coagulation pour la prothrombine (facteur II) et les facteurs VII, VIII, IX et X peuvent augmenter.

Les patientes doivent être informées que Depo-Provera ne protège pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris l'infection par le VIH et le SIDA. Des pratiques sexuelles sûres, notamment l'usage correct et systématique de préservatifs, réduisent la transmission des IST par contact sexuel, y compris le VIH.

Il convient d'évaluer au cas par cas les avantages des différents modes de contraception et leurs risques pour chaque femme.

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

L'aminoglutéthimide administrée simultanément avec Depo-Provera peut significativement réduire la biodisponibilité de Depo-Provera.

Des interactions avec d'autres traitements médicaux (dont les anticoagulants oraux) ont été rarement rapportées, mais leur causalité n'a pas été déterminée. Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'une interaction chez les patientes recevant simultanément un traitement par d'autres médicaments.

La clairance de l'acétate de médroxyprogestérone est approximativement égale au débit de la circulation sanguine hépatique. De ce fait, il est improbable que les médicaments qui induisent les 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 du métabolisme hépatique.

L'acétate de médroxyprogestérone (AMP) est principalement métabolisé *in vitro* par hydroxylation via le CYP3A4. Aucune étude d'interaction médicament-médicament spécifique pour évaluer les effets cliniques des inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 sur l'AMP n'ayant été menée, ces effets restent inconnus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les médecins doivent vérifier que les patientes ne sont pas enceintes avant l'injection initiale de Depo-Provera et lors de tout retard d'une injection ultérieure de plus de 89 jours (12 semaines et cinq jours).

Les nourrissons nés de grossesses accidentelles survenues dans les 1 à 2 mois après une injection de Depo-Provera peuvent présenter un risque accru de faible poids de naissance, lui-même associé à un risque accru de mortalité néonatale. Le risque attribuable est faible car de telles grossesses sont peu fréquentes.

Les enfants exposés à l'acétate de médroxyprogestérone *in utero* et suivis jusqu'à l'adolescence n'ont montré aucun signe de quelque effet indésirable que ce soit sur leur santé, y compris leur développement physique, intellectuel, sexuel ou social.

L'acétate de médroxyprogestérone et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait maternel, mais il n'existe pas de données cliniques attestant d'un quelconque danger pour l'enfant. Les nourrissons exposés à l'acétate de médroxyprogestérone via le lait maternel ont fait l'objet d'études concernant les effets sur leur développement et leur comportement jusqu'à la puberté. Aucun effet indésirable n'a été noté.

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

Depo-Provera peut provoquer des maux de tête et des étourdissements. Les patientes doivent être informées de ne pas conduire ou utiliser de machines si elles en sont affectées.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables médicamenteux de Depo-Provera ainsi que leur fréquence, déterminée d'après les données toutes causes d'études cliniques impliquant plus de 4 200 femmes ayant reçu le DMPA en contraceptif pendant 7 ans au maximum. Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés (> 5 %) étaient l'augmentation du poids (69 %), la diminution du poids (25 %), le mal de tête (16 %), la nervosité (11 %), la douleur ou la gêne abdominale (11 %), les étourdissements (6 %) et la diminution de la libido (6 %).

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés dans les classes de systèmes d'organes par fréquence (nombre de personnes susceptibles de manifester la réaction) au moyen des catégories suivantes :
Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$) ;

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

Classe de système d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)				Cancer du sein
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie, anomalie hématologique
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation ou diminution de l'appétit	
Troubles psychiatriques	Nervosité	Dépression, diminution de la libido	Insomnie	Anorgasmie, troubles émotionnels, troubles affectifs, irritabilité, anxiété
Affections du système nerveux	Mal de tête	Étourdissements	Convulsions, somnolence, paresthésie	Migraine, paralysie, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Trouble cardiaque				Tachycardie
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur	Embolie et thrombose, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite, hypertension, varices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Douleur ou gêne abdominale	Nausées, distension abdominale		Hémorragie rectale, trouble gastro-intestinal
Affections hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale	Jaunisse, enzyme hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, acné, rash	Hirsutisme, urticaire, prurit, chloasma	Lipodystrophie acquise*, dermatite, ecchymose, sclérodermie, strie cutanée
Troubles musculo-squelettiques et connectivite		Dorsalgie, extrémités douloureuses		Arthralgie, spasmes musculaires, ostéoporose, fractures ostéoporotiques
Affections des organes de reproduction et du sein		Pertes vaginales, sensibilité mammaire, dysménorrhée, infection des voies génito-urinaires	Métrorragies fonctionnelles (irrégularité, augmentation, diminution, pertes), galactorrhée, douleurs pelviennes, dyspareunie, suppression de la lactation	Vaginite, aménorrhée, douleur mammaire, métrorragie, ménométrorragie, ménorragie, sécheresse vulvo-vaginale, atrophie mammaire, kyste ovarien, syndrome prémenstruel, hyperplasie endométriale, masse mammaire, écoulement sanglant mammaire, kyste vaginal, accroissement mammaire, absence de retour à la fertilité, sensation de grossesse

Classe de système d'organes	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)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème/rétention liquidienne, asthénie	Douleur thoracique	Pyrexie, fatigue, réaction au site d'injection*, atrophie/indentation/creux persistant au site d'injection*, nodule/masse au site d'injection*, douleur/sensibilité au site d'injection*, soif, dysphonie, paralysie du septième nerf crânien, gonflement axillaire
Investigation	Prise ou perte de poids			Diminution de la densité osseuse, diminution de la tolérance au glucose, frottis cervical anormal

*EIM identifié post-commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après la mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfices/risques du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tous les effets indésirables suspectés via le système Yellow Card Scheme sur le site www.mhra.gov.uk/yellowcard ou de rechercher l'application Yellow Card de la MHRA sur Google Play ou l'App Store d'Apple.

4.9 Surdosage

Aucune action positive autre que l'arrêt du traitement n'est nécessaire.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs, code ATC : G03AC06

L'acétate de médroxyprogestérone exerce des effets anti-œstrogénique, anti-androgénique et anti-gonadotrophique.

Mécanisme d'action

Lorsqu'il est administré par voie parentérale à la dose recommandée chez la femme, le DMPA inhibe la sécrétion des gonadotrophines, ce qui compromet la maturation folliculaire et l'ovulation, avec en corollaire un épaissement de la glaire cervicale qui inhibe l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus.

Modification de la DMO chez les femmes adultes

Une étude comparant la modification de la DMO chez les utilisatrices de DMPA-SC et de DMPA-IM a montré des pertes de DMO similaires entre les deux groupes après deux années de traitement. La modification moyenne en pourcentage de la DMO dans le groupe sous DMPA-SC est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Modification moyenne de la DMO en pourcentage par rapport à la valeur initiale chez les femmes adultes utilisant DMPA-SC par site squelettique

Durée du traitement	Rachis lombaire		Hanche totale		Col du fémur	
	N	Modification moyenne en % (IC à 95 %)	N	Modification moyenne en % (IC à 95 %)	N	Modification moyenne en % (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, menée chez des femmes adultes utilisant le DMPA-IM pendant 5 ans au maximum, a montré une diminution moyenne de la DMO du rachis et de la hanche de 5-6 %, contre aucune modification significative de la DMO dans le groupe témoin. La diminution de la DMO était plus prononcée au cours des deux premières années d'utilisation, avec des valeurs plus faibles au cours des années suivantes. Des modifications moyennes de la DMO du rachis lombaire de -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % et -5,4 % ont été observées, respectivement, après 1, 2, 3, 4 et 5 ans. La diminution moyenne de la DMO pour la hanche totale et le col du fémur a connu une tendance similaire. Pour plus de détails, voir tableau 2.

Après l'arrêt du DMPA-IM, la DMO a augmenté pour s'approcher de la valeur initiale pendant la période post-traitement. Une durée de traitement plus longue a été associée à une vitesse de récupération de la DMO plus lente.

Dans la même étude clinique, un petit nombre de femmes ayant utilisé le DMPA-IM durant 5 ans ont été suivies pendant 2 ans après l'arrêt du traitement. Dans cette population, la DMO a augmenté pour s'approcher de la valeur initiale pendant les 2 années de la période post-traitement. Deux ans après l'arrêt des injections de DMPA, la DMO moyenne avait augmenté pour les 3 sites squelettiques, mais des déficits subsistaient (voir tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2. Modification moyenne en pourcentage de la DMO par rapport à la valeur initiale chez les 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 dans l'étude	Rachis		Hanche totale		Col du fémur	
	DMPA	Témoin	DMPA	Témoin	DMPA	Témoin
5 ans*	n=33 -5,4 %	n=105 0,4 %	n=21 -5,2 %	n=65 0,2 %	n=34 -6,1 %	n=106 -0,3 %
7 ans**	n=12 -3,1 %	n=60 0,5 %	n=7 -1,3 %	n=39 0,9 %	n=13 -5,4 %	n=63 -0,1 %

*Le groupe de traitement était constitué de femmes ayant utilisé le DMPA-IM pendant 5 ans, et le groupe témoin était constitué de femmes n'ayant pas utilisé de contraception hormonale durant cette période.

**Le groupe de traitement était constitué de femmes ayant utilisé le DMPA-IM pendant 5 ans et suivies pendant 2 ans après le traitement, et le groupe témoin était constitué de femmes n'ayant pas utilisé de contraception hormonale durant 7 ans.

Modification de la DMO chez les adolescentes (12-18 ans)

Les résultats tirés d'une étude ouverte et non randomisée concernant l'utilisation de DMPA-IM (150 mg IM toutes les 12 semaines pendant 240 semaines au maximum [4,6 ans], suivies de mesures post-traitement) chez des adolescentes (12-18 ans) ont également montré que l'utilisation IM d'acétate de médroxyprogestérone était associée à une diminution significative de la DMO par rapport à la valeur initiale. Parmi les sujets ayant reçu ≥ 4 injections/période de 60 semaines, la diminution moyenne de la DMO était de -2,1 % après 240 semaines (4,6 ans) pour le rachis lombaire, de -6,4 % pour la hanche totale et de -5,4 % pour le col du fémur. Voir tableau 3. Au contraire, une cohorte non comparable de sujets non appariés et non traités, ayant des paramètres osseux initiaux différents de ceux des

utilisatrices de DMPA, a montré une augmentation moyenne de la DMO à 240 semaines de 6,4 % pour le rachis lombaire, de 1,7 % pour la hanche totale et de 1,9 % pour le col du fémur.

Tableau 3. Modification moyenne de la DMO en pourcentage par rapport à la valeur initiale chez les adolescentes recevant ≥ 4 injections/période de 60 semaines par site squelettique

Durée de traitement	DMPA-IM	
	N	Modification moyenne en %
DMO de la hanche totale	113	-2,8
Semaine 60 (1,2 an)	73	-5,4
Semaine 120 (2,3 ans)	28	-6,4
Semaine 240 (4,6 ans)		
DMO du col du fémur	113	-3,0
Semaine 60	73	-5,3
Semaine 120	28	-5,4
Semaine 240		
DMO du rachis lombaire	114	-2,5
Semaine 60	73	-2,7
Semaine 120	27	-2,1
Semaine 240		

Le suivi post-traitement des adolescentes membres de cette même étude, qui avaient reçu au moins une (1) injection de DMPA et fourni au moins une (1) mesure de suivi de la DMO après l'arrêt du DMPA-IM, est présenté dans le tableau 4. Le nombre médian d'injections administrées dans cette cohorte pendant la phase de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection de DMPA, la modification en % de la DMO par rapport à la valeur initiale dans cette cohorte était de -2,7 % pour le rachis, de -4,1 % pour la hanche totale et de -3,9 % pour le col du fémur. Au fil du temps, ces déficits moyens de DMO sont revenus à la valeur initiale après l'arrêt du DMPA-IM. Le retour à la valeur initiale a nécessité un (1) an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche totale et au moins 3,4 ans pour le col du fémur. Toutefois, il est important de noter qu'un grand nombre de sujets avait quitté l'étude. Ces résultats sont donc basés sur un petit nombre de sujets, et certains présentaient encore un déficit de la DMO au niveau de la hanche totale après 240 semaines. La durée de traitement et le tabagisme étaient associés à un retour plus lent à la valeur initiale. Voir tableau 4.

Tableau 4. Modification en pourcentage de la DMO par rapport à la valeur initiale chez les adolescentes après l'arrêt du DMPA

Délai après l'arrêt du DMPA (semaines)	N	Modification moyenne en % entre la valeur initiale et la visite post-DMPA
DMO de la hanche totale		
0	98	-4,1
26	74	-3,7
60	71	-2,5
120	52	-1,6
180	39	-0,6
240	25	0,3
DMO du col du fémur		

0	98	-3,9
26	74	-3,8
60	71	-3,3
120	52	-1,7
180	39	-0,7
240	25	-0,8
DMO du rachis lombaire		
0	98	-2,7
26	74	-2,0
60	70	0,5
120	52	2,4
180	39	3,5
240	25	4,7

*Modification moyenne en % (ETM) entre la valeur initiale de l'étude et la fin du traitement

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

Une vaste étude de cohorte rétrospective utilisant les données de la base GPRD (General Practice Research Database) a été menée auprès de 41 876 femmes ayant utilisé le DMPA pour leur contraception et dont les données étaient disponibles pendant 6 à 24 mois avant et en moyenne 5,5 ans après leur première injection de DMPA. Le risque de fracture observé était globalement supérieur dans la cohorte sous DMPA, aussi bien avant qu'après l'utilisation de DMPA. Le risque de fracture a été comparé entre les périodes antérieure et postérieure à la première injection de DMPA : Le 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 susceptibles de s'étendre au-delà du suivi à 15 ans ne peuvent être déterminés. Il est important de noter que cette étude n'a pas permis d'établir si l'utilisation de DMPA avait un effet sur le taux de fractures dans la vie ultérieure, c'est-à-dire après la ménopause.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de médoroxyprogesterone parentéral (AMP) est un stéroïde progestatif à longue durée d'action. Sa longue durée d'action découle de sa lente absorption à partir du site d'injection. Immédiatement après l'injection de 150 mg/ml d'AMP, les concentrations plasmatiques étaient de $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Deux semaines plus tard, elles étaient de $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Les concentrations étaient revenues à leur niveau initial à la fin des 12 semaines. À des doses plus faibles, les concentrations plasmatiques d'AMP semblent directement liées à la dose administrée. Il n'a pas été démontré d'accumulation sérique au cours du temps. L'AMP est éliminé par excrétion fécale et urinaire. Sa demi-vie plasmatique est d'environ six semaines après une injection intramusculaire unique. Au moins 11 métabolites ont été signalés. Tous sont excrétés dans l'urine, certains, mais pas tous, sous forme conjuguée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée disponible.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méthylparabène (E218)
Macrogol 3350
Polysorbate 80
Propylparabène (E216)

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Seringue : 3 ans.

Flacon : 5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre préremplie avec 1 ml de suspension injectable munie d'un arrêt de piston en caoutchouc halogénobutyle et d'un capuchon pour embout en caoutchouc halogénobutyle, sous emballage individuel.

Flacons en verre remplis avec 1 ml de suspension injectable, munis d'un arrêt de piston en caoutchouc halogénobutyle et d'un capuchon en aluminium avec capsule amovible en plastique en présentations de 1 ou 25 flacons.

Toutes les présentations ne sont pas nécessairement commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8 NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PL 00057/0965

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 1991

Date du dernier renouvellement : 6 février 1997

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2019

Réf. : DP 16_3