

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DEPO-PROVERA 50 mg/ml Suspension injectable

(acétate de médroxyprogestérone)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétate de médroxyprogestérone, disponible en suspension injectable à 50 mg/ml.

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

DEPO-PROVERA est indiqué dans le traitement de l'endométriose

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 50 mg par semaine administrés en injection intramusculaire ou de 100 mg IM toutes les deux semaines, pendant au moins 6 mois. La patiente doit être avertie qu'après ce traitement, l'ovulation peut être inhibée en raison des propriétés retard du médicament.

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 Contre-indications).

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.

Mode d'administration

Voie intramusculaire.

4.3 Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- grossesse ou de suspicion de grossesse
- hémorragies vaginales non diagnostiquées
- cancer du sein avéré ou suspecté
- thrombophlébite active ou anamnèse de maladies thromboemboliques. Le médecin sera attentif à l'apparition des premiers symptômes (thrombophlébite, embolie pulmonaire, maladies cérébrovasculaires et thrombose rétinienne)
- affection hépatique sévère et 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 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.

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).

Modifications de la densité minérale osseuse chez les femmes adultes après 6 mois de traitement pour endométriose

Dans deux essais cliniques de 573 femmes adultes avec endométriose, les effets sur la densité minérale osseuse de 6 mois de traitement avec l'acétate de médroxyprogestérone dépôt par voie-sous cutanée ont été comparés à 6 mois de traitement par leuprolide.

Les sujets étaient ensuite observés, hors traitement, pendant 12 mois supplémentaires.

Lors de chaque observation, la proportion de patients avec une diminution de 5 % ou plus de densité minérale osseuse était statistiquement significativement supérieure dans le groupe leuprolide par rapport au groupe acétate de médroxyprogestérone dépôt par voie-sous cutanée (Tableau 1).

Tableau 1. Proportion de patients avec une diminution de 5 % ou plus par rapport aux valeurs de base après 6 mois de traitement avec acétate de médroxyprogestérone dépôt par voie-sous cutanée ou avec leuprolide et 6 mois après arrêt du traitement (études 268 et 270 combinées)

Paramètre de densité minérale osseuse	Acétate de médroxyprogestérone dépôt (voie-sous cutanée) n/N* (%)	Leuprolide n/N* (%)	P-valeur**
Fin du traitement (traitement de 6 mois)			
Colonne vertébrale	12/208 (5,8 %)	85/229 (37,1 %)	< 0,001
Hanche totale	1/207 (0,5 %)	25/227 (11,0 %)	< 0,001
Examen à 12 mois (6 mois hors traitement) :			
Colonne vertébrale	8/166 (4,8 %)	32/178 (18,0 %)	< 0,001
Hanche totale	3/166 (1,8 %)	25/178 (14,0 %)	< 0,001

*n=nombre de patients avec une diminution de la densité minérale osseuse $\geq 5\%$; N=total des observations

**Chi-2

Les injections d'acétate de médroxyprogestérone dépôt ne doivent être utilisées comme traitement de l'endométriose à long terme (ex. pendant plus de 2 ans) que si les autres traitements de l'endométriose sont inadéquats. 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 équinés 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 entraîne 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.

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, le patient doit subir un examen général approfondi, au cours duquel toute néoplasie génitale ou mammaire doit être exclue. Après une injection unique ou des injections répétées, il peut se produire une anovulation prolongée avec aménorrhée et/ou des profils de menstruations irréguliers.

L'apparition d'hémorragies vaginales imprévues doit faire l'objet d'examens. Comme pour toutes les hémorragies irrégulières il faut considérer la possibilité de causes organiques en cas d'hémorragie de rupture.

DEPO-PROVERA peut provoquer un certain degré de rétention hydrique. La prudence est donc recommandée chez les patients présentant des affections susceptibles d'être influencées négativement par ce facteur.

Les patients avec antécédents de dépression seront étroitement surveillés au cours d'un traitement par DEPO-PROVERA.

Chez certains patients traités par acétate de médroxyprogestérone, on a observé une diminution de la tolérance au glucose. Les diabétiques traités par des progestatifs doivent dès lors être attentivement suivis.

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

Le médecin/laboratoire doit être informé que la prise d'acétate de médroxyprogestérone peut réduire les taux des marqueurs biologiques 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.

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 rétinienne, DEPO-PROVERA ne sera pas réadministré.

L'utilisation d'œstrogènes et de progestérones exogènes peut être associée à des exacerbations aiguës de porphyrie. C'est pourquoi l'acétate de médroxyprogestérone doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de porphyrie.

Étant donné que ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Ce médicament contient 1,9 mg de polysorbate 80 par ml. Les polysorbates peuvent provoquer des allergies.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Un rapport de cause à effet n'a pas été établi entre l'acétate de médroxyprogestérone et l'induction d'affections thrombotiques ou thromboemboliques, toutefois l'acétate de médroxyprogestérone n'est recommandé chez aucune patiente ayant des antécédents de thromboembolie veineuse. L'interruption du traitement est recommandée chez toute patiente qui développe une thromboembolie veineuse durant un traitement par DEPO-PROVERA.

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 patients qui utilisent des doses élevées d'acétate de médroxyprogestérone seront avertis de la possibilité d'une efficacité moindre lors de la prise d'aminoglutéthimide.

Des interactions avec d'autres médicaments (dont les anticoagulants oraux) ont été rarement décrites mais le lien causal n'a pas pu être démontré.

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.

La clairance de l'acétate de médroxyprogestérone est à peu près équivalente à la perfusion hépatique. Il est dès lors peu probable que des médicaments qui induisent les enzymes hépatiques influencent la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. C'est pourquoi aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients traités par des médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques.

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.

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 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).

Les enfants nés de grossesses non intentionnelles survenant 1 à 2 mois après une injection de DEPO-PROVERA peuvent présenter un risque accru 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.

Si l'acétate de médroxyprogestérone est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de 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

DEPO-PROVERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant comprend une liste de réactions indésirables au médicament, dont la fréquence se base sur les données toutes causes confondues issues de deux études cliniques de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'acétate de médroxyprogestérone dépôt chez 298 femmes souffrant d'endométriose. Les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment (> 5 %) rapportées étaient les métrorragies fonctionnelles (18 %), les céphalées (12 %) et les nausées (10 %).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100, < 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1000, < 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées				Méningiome
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité médicamenteuse		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angioedème (Œdème de Quincke)
Affections endocriniennes				Anovulation prolongée
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie, nervosité		
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse		Somnolence
Affections vasculaires			Embolie pulmonaire	Embolies et thromboses, thrombophlébite
Affections gastro-intestinales	Nausées			
Affections hépatobiliaires				Ictère, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, acné, urticaire, prurit	Hirsutisme	Lipodystrophie acquise*, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Fracture ostéoporotique, ostéoporose
Affections des organes de reproduction et du sein	Hémorragies utérines dysfonctionnelles (saignements irréguliers, augmentés ou diminués, spotting)	Pertes cervicales, douleur mammaire, hypersensibilité mammaire	Galactorrhée	Aménorrhée, érosion cervicale utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, fatigue, réaction au site d'injection*, atrophie persistante/creux/fosse au site d'injection*	Œdème, rétention liquidienne, nodule/masse au site d'injection*, douleur au point d'injection/sensibilité au niveau du site d'injection*	
Investigations		Poids augmenté		Tolérance au glucose diminuée, poids abaissé
*Réaction indésirable au médicament identifiée après la mise sur le marché				

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.afmmps.be - Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.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 est très bien toléré. En cas de surdosage, le stéroïde pourrait éventuellement induire des nausées et des vomissements. Une hémorragie de privation est possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif, code ATC : G03DA02

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

Mécanisme d'action:

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 pendant une longue période la maturation folliculaire et l'ovulation chez la femme 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 (production endogène de testostérone). L'acétate de médroxyprogestérone induit simultanément des modifications progestatives dans le mucus cervical :

- empêche le « 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.

Effets pharmacodynamiques:

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 dans le 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. La suppression des taux d'œstradiol sérique et une possible action directe de

l'acétate de médroxyprogestérone sur les lésions de l'endométriose sont susceptibles d'être responsables de l'effet thérapeutique sur la douleur associée à l'endométriose.

Efficacité et sécurité cliniques:

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 2.

Tableau 2. 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 3 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 3 ci-dessous).

Tableau 3. 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	33	105	21	65	34	106
Moyenne (SD)	-5,4 % (3,57)	0,4 % (3,27)	-5,2 % (3,60)	0,2 % (3,18)	-6,1 % (4,68)	-0,3 % (5,22)
IC à 95%	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 ans**						
n	12	60	7	39	13	63
Moyenne (SD)	-3,1 % (3,15)	0,5 % (3,65)	-1,3 % (4,95)	0,9 % (3,81)	-5,4 % (2,73)	-0,0 % (5,88)
IC à 95%	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-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 4.

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 4. Modification moyenne en % (Intervalle 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)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Semaine 120 (2,3 ans)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Semaine 180 (3,5 ans)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Semaine 240 (4,6 ans)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
Densité minérale osseuse au niveau du col du fémur		
Semaine 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Semaine 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Semaine 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Semaine 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
Densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire		
Semaine 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Semaine 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Semaine 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Semaine 240	27	-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 5. 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 5 ci-dessous.

Tableau 5. 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	IC à 95%	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la visite post-	IC à 95%

			traitement		DMPA	
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

Absorption:

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.

Distribution:

La liaison de l'acétate de médroxyprogestérone aux protéines est de l'ordre de 90-95 %. Le volume de distribution est 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.

Biotransformation:

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé dans le foie.

Elimination:

La demi-vie après injection IM est 6 semaines.

L'acétate de médroxyprogestérone est principalement excrété dans les selles via les sécrétions biliaires. Environ 44 % de la dose sont excrétés 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 IM 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

Polysorbate 80 (E433) - Macrogol 3350 - Chlorure de sodium - Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) - Parahydroxybenzoate de propyle (E216)- Hydroxyde de sodium - Acide chlorhydrique - Eau pour Injections.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres.

6.3 Durée de conservation

60 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

DEPO-PROVERA 50 mg/ml Suspension injectable est disponible en flacon de 5 ml (multidose).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

DEPO PROVERA 50 mg/ml Suspension injectable s'administre par injection intramusculaire.

Bien agiter le flacon avant l'emploi pour obtenir une suspension uniforme.

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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEPO-PROVERA 50 mg/ml Suspension injectable : BE061293

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

Date de première autorisation : 31/05/1963

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025

Date d'approbation du texte : 02/2025