

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Depo-Provera 500 mg Suspension injectable
(acétate de médroxyprogestérone)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétate de médroxyprogestérone.

Depo-Provera 500 mg Suspension injectable contient 500 mg d'acétate de médroxyprogestérone dans 3,3 ml.

Excipients à effet notoire:

Depo-Provera Suspension injectable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et du polysorbate 80 (E433).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement palliatif de néoplasies hormono-dépendantes.

Depo-Provera a été utilisé avec succès pour induire des régressions dans les carcinomes du sein et de l'endomètre.

A des doses élevées, Depo-Provera a été particulièrement utile dans le traitement des carcinomes du sein et dans l'obtention d'améliorations subjectives chez les patients en phase terminale, notamment le soulagement de la douleur et l'amélioration de l'indice de performance.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Carcinome de l'endomètre :

Comme traitement initial, des doses I.M. de 400 à 1 000 mg de Depo-Provera par semaine sont recommandées. Si une amélioration se produit dans les quelques semaines ou les quelques mois qui suivent, et si la maladie semble stabilisée, il peut être possible de maintenir l'amélioration avec 400 mg par semaine ou moins.

Depo-Provera n'est pas recommandé comme traitement primaire, mais bien comme adjuvant et comme palliatif dans des cas avancés, inopérables, y compris en cas d'affections récidivantes ou métastasées.

Carcinome du sein :

Le schéma d'administration recommandé est de 500 mg de Depo-Provera I.M. par jour, pendant 28 jours. Ensuite, il faut passer à un traitement d'entretien consistant en 500 mg deux fois par semaine ; ce traitement est maintenu aussi longtemps qu'on observe une réponse au traitement. En cas de carcinome mammaire, la réponse à un traitement hormonal (Depo-Provera) peut parfois ne se manifester qu'après 8 à 10 semaines de traitement. S'il se produit une progression rapide de la maladie, le traitement par Depo-Provera doit être arrêté.

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 :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de Depo-Provera administré en doses élevées chez les enfants et adolescents.

Mode d'administration :

Depo-Provera 500 mg suspension injectable s'administre par voie intramusculaire.

4.3 Contre-indications

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiquée en cas de :

- grossesse ou de suspicion de grossesse
- saignement vaginal non diagnostiqué
- thrombophlébite active ou anamnèse d'affections thromboemboliques ou cérébrovasculaires.
Le médecin doit être attentif à l'apparition des premiers symptômes de ces affections (thrombophlébite, embolie pulmonaire, affections cérébrovasculaires et thrombose rétinienne)
- insuffisance hépatique sévère
- hypersensibilité à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

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. 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.

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. En cas de diagnostic de méningiome chez une patiente, la nécessité de poursuivre le traitement par acétate de médroxyprogestérone doit être soigneusement examinée au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels. Dans certains cas, une régression du méningiome a été observée après l'arrêt du traitement par Depo-Provera.

L'apparition de saignements vaginaux imprévus au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone doit faire l'objet d'examen.

L'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer un certain niveau de rétention hydrique. La prudence est donc recommandée chez les patients présentant des affections susceptibles d'être influencées négativement par ce facteur, telles que : hypertension, épilepsie, migraine, asthme, dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

Les patients avec antécédents de dépression seront étroitement surveillés au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone.

Certains patients traités par progestatifs ont présenté une diminution de la tolérance au glucose. Les mécanismes de cette diminution n'ont pas encore été élucidés. Les patients diabétiques devront donc être attentivement suivis lors de l'administration de progestatifs et le traitement antidiabétique devra éventuellement être adapté.

Si du tissu endocervical ou endométrial est prélevé pour examen, l'anatomopathologiste devra être informé du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone.

Le médecin/laboratoire doit être informé que la prise d'acétate de médroxyprogestérone peut réduire les concentrations des marqueurs biologiques endocriniens suivants :

- a. Stéroïdes plasmatiques/urinaires (ex. : cortisol, œstrogène, prégnandiol, progestérone, testostérone)
- b. Gonadotrophines plasmatiques/urinaires (ex. : hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH))
- c. Globuline fixant l'hormone sexuelle.

Test à la métyrapone : l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone dans les indications oncologiques peut causer une insuffisance partielle de l'activité surrénalienne (diminution de la réponse de l'axe hypophysio-surrénalien) au cours du test à la métyrapone. Par conséquent, la capacité de la corticosurrénale à répondre à l'ACTH devra être démontrée avant d'administrer la métyrapone.

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.

Aucun lien de causalité n'a été démontré entre l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone et l'induction de troubles thrombotiques ou thrombo-emboliques, 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.

Dans certains cas, l'acétate de médroxyprogestérone peut produire des symptômes cushingoïdes tels que faciès lunaire, rétention hydrique, intolérance au glucose et hypertension artérielle. Certains patients sous acétate de médroxyprogestérone peuvent présenter une suppression de l'activité surrénalienne. L'acétate de médroxyprogestérone peut diminuer les taux sanguins d'ACTH et d'hydrocortisone.

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'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 du

parahydroxybenzoate de propyle, il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Ce médicament contient 8,0 mg de polysorbate 80 par dose. 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 ».

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, les concentrations sériques d'acétate de médroxyprogestérone peuvent être significativement réduites. Les patients qui utilisent de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone seront avertis de la possibilité d'une efficacité moindre lors de la prise d'aminoglutéthimide.

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.

Le métabolisme des progestatifs peut être renforcé lorsque les patients reçoivent des médicaments (tels que les barbituriques, la phénytoïne ou la carbamazépine) qui induisent les enzymes hépatiques du cytochrome. L'efficacité du traitement chez les patients qui prennent simultanément des progestatifs et des inducteurs enzymatiques fera l'objet d'un suivi vigilant par le médecin.

Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine, ce qui peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ciclosporine, avec pour résultat un risque accru de toxicité.

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.

Les études effectuées 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 non intentionnelles survenant 1 à 2 mois après une injection d'acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable peuvent présenter un risque accru de faible poids à la naissance, facteur lui-même associé à un risque accru de décès néonatal.

Le risque encouru est faible dans la mesure où les grossesses au cours d'un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone sont peu fréquentes. On ne dispose pas de données définitives sur les autres formes d'acétate de médroxyprogestérone.

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 le nouveau-né allaité.

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 pas de données concernant l'influence sur la capacité à conduire une voiture et à utiliser des machines. Compte tenu du profil pharmacologique de l'acétate de médroxyprogestérone, il ne faut pas s'attendre à un effet important.

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 de 1337 patientes ayant reçu de l'acétate de médroxyprogestérone dans 4 études pivots évaluant l'efficacité et la sécurité de l'acétate de médroxyprogestérone pour les indications oncologiques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue (4,18 %), réactions au site d'injection (3,48%), poids fluctuant/augmenté (2,46%) et des nausées (1,94%).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000, <1/100	Rare ≥1/10 000, <1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées				Méningiome
Affections du système immunitaire		Angioedème	Hypersensibilité médicamenteuse	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes		Effets de type corticoïde		Anovulation prolongée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Poids fluctuant, appétit augmenté	Diabète sucré exacerbé, hypercalcémie		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000, <1/100	Rare ≥1/10 000, <1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections psychiatriques	Insomnie	Dépression, euphorie, modification de la libido	Nervosité	Confusion
Affections du système nerveux	Céphalée, sensation vertigineuse, tremblements		Infarctus cérébral, somnolence	Perte de concentration, effets de type adrénergique
Affections oculaires				Embolies et thromboses de la rétine, cataracte diabétique, troubles de la vision
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive	Infarctus du myocarde	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires		Thrombophlébite	Embolies et thromboses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Embolie pulmonaire		
Affections gastro-intestinales	Vomissements, constipation, nausées	Diarrhée, bouche sèche		
Affections hépatobiliaires			Ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Acné, hirsutisme	Alopécie, rash	Lipodystrophie acquise*, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires				Glycosurie

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1 000, <1/100	Rare ≥1/10 000, <1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'érection	Saignements utérins anormaux (irréguliers, augmentation, diminution, spotting), douleur mammaire		Aménorrhée, érosions cervicales utérines, pertes cervicales, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème/rétention hydrique, fatigue, réaction au site d'injection*	Douleur au point d'injection/sensibilité au niveau du site d'injection*	Malaise, pyrexie	Atrophie persistante/creux/fosse au site d'injection*, nodule/grosseur au site d'injection*
Investigations			Tolérance au glucose diminuée, pression artérielle augmentée	Test de la fonction du foie anormal, augmentation des globules blancs, augmentation du nombre de plaquettes sanguines.
*Effet indésirable identifié après la mise sur le marché				

Depuis la commercialisation du produit, de rares cas d'ostéoporose, y compris de fractures ostéoporotiques, ont été rapportés chez des patientes utilisant des injections intramusculaires d'acétate de médroxyprogestérone.

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 est très bien toléré. En cas de surdosage, le stéroïde pourrait éventuellement provoquer des nausées et des vomissements. Il peut se produire une hémorragie de privation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif, code ATC : L02AB02

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

Mécanisme d'action:

Après injection I.M., Depo-Provera présente une activité progestative de longue durée. L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif dépourvu d'activité androgénique et oestrogénique. Depo-Provera inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui empêche la maturation folliculaire et l'ovulation chez la femme en âge de procréer pendant une période prolongée. C'est probablement grâce à cette activité que Depo-Provera peut améliorer les symptômes vasomoteurs pendant 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 en outre des modifications progestatives du mucus cervical :

- il empêche la cristallisation en feuille de fougère
- il augmente la viscosité ce qui en rend plus difficile la pénétration par le sperme.

L'index 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 vraisemblablement liée à une activité au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et des récepteurs oestrogéniques, 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), telles que celles utilisées dans certaines formes de cancer, peuvent cependant présenter 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 diminution 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	33	105	21	65	34	106
Moyenne	-5,4 %	0,4 %	-5,2 %	0,2 %	-6,1 %	-0,3 %
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(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	-3,1 %	0,5 %	-1,3 %	0,9 %	-5,4 %	-0,0 %

(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(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 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)	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 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	IC à 95%	Modification moyenne en % (SE) entre les valeurs initiales et la	IC à 95%

			fin du traitement		visite post-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 médorogestérone 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 (\geq 3 ans) d'acétate de médroxyprogestérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Après administration I.M., l'acétate de médroxyprogestérone est libéré lentement, ce qui assure des taux sanguins peu élevés mais constants. Le pic sérique est atteint 4 à 20 jours après l'injection I.M. Sept à neuf mois après l'administration I.M., de l'acétate de médroxyprogestérone peut encore être retrouvé dans le sang.

Distribution:

Environ 90 à 95 % de l'acétate de médroxyprogestérone sont liés aux protéines. Le volume de distribution atteint 20 ± 3 litres. L'acétate de médroxyprogestérone traverse la barrière hémato-encéphalique et est excrété dans le lait maternel.

On a décrit de nombreux métabolites de l'acétate de médroxyprogestérone, mais ils n'ont pas été clairement quantifiés.

Biotransformation:

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé dans le foie.

Élimination:

Après administration I.M., la demi-vie est de 6 semaines.

L'acétate de médroxyprogestérone est principalement éliminé par sécrétion biliaire dans les selles. Environ 44% sont éliminés dans l'urine 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

60 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Depo-Provera 500 mg Suspension injectable : flacon de 3,3 ml (150 mg/ml)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi

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 500 mg Suspension injectable : BE061941; LU 2004038205

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

Date de première autorisation : 21/3/1972

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025

Résumé des caractéristiques du produit

BEL 25A15

Date d'approbation du texte : 02/2025

BEL 25A15