

Saint-Denis, le 27 mai 2024

Direction Direction Médicale Médicaments 1
Pôle Pôle 5 « endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie,
ORL, allergologie »

Dossier suivi par [REDACTED]

Tél [REDACTED]

Courriel [REDACTED]

Direction Direction des autorisations (DA)
Pôle Modifications d'AMM, en lien avec la direction médicale
médicaments 1 (VAR 1)

Dossier suivi par [REDACTED]

Tél [REDACTED]

Courriel [REDACTED]

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR
LANNELONGUE
75014 PARIS

A l'attention du Pharmacien responsable

N/Réf. : [REDACTED] 6 242 973 6

N° OTES sortant : 2024050700203

Lettre adressée par courriel avec accusé de réception

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique :

DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable,

du fait d'un risque d'effets indésirables à type de méningiome et introduisant notamment de nouvelles conditions de prescription et de délivrance de ce médicament.

Afin que ces modifications soient portées à la connaissance des professionnels de santé concernés, une communication à leur attention, accompagnée de formulaires d'attestation annuelle d'information et de documents d'information des patientes, doit être diffusée par vos soins selon des modalités fixées par l'ANSM.

En outre, je vous rappelle qu'il est de votre responsabilité de prendre toutes dispositions nécessaires à la mise en œuvre de cette décision dans les plus brefs délais à compter de sa date d'entrée en vigueur, notamment en ce qui concerne la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage.

Dans cette attente, je vous demande de garantir l'information des patientes relative à ces changements lors de la délivrance de chaque boîte de médicament, dès le 1^{er} juillet 2024, par une opération de retraitement des unités en stock et non encore distribuées afin d'y apposer un sticker informatif comportant un QR code renvoyant vers la notice actualisée en ligne sur la base de données publique du médicament¹.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative de droit commun compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Peggy CHOCARNE
Directrice adjointe
Direction des autorisations

¹ <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable

LA DIRECTRICE GENERALE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-9, R.5121-41-7, R. 5121-77, R. 5121-79, R.5121-93 et R. 5121-95 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité précitée ;

Vu les résultats de l'étude « *Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du SNDS* » réalisée par le GIS Epi-Phare, présentés en juin 2023 au comité scientifique temporaire (CST) « progestatifs et risque de méningiomes » institué auprès de l'ANSM en application de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique ;

Vu les recommandations préliminaires rendues par le CST en juin 2023 ;

Vu les recommandations préliminaires de l'ANSM diffusées le 21 juillet 2023 faisant suite à la réunion de ce CST ;

Vu la réunion du CST en date du 11 octobre 2023 avec audition des sociétés savantes de gynécologie et d'endocrinologie ;

Vu les recommandations de l'ANSM diffusées le 18 décembre 2023 faisant suite à la réunion de ce CST ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 2 février 2024 informant le titulaire de l'AMM de son intention de modifier l'AMM de la spécialité précitée et plus précisément les rubriques de l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit (RCP)), II et les rubriques correspondantes des annexes IIIA (étiquetage) et IIIB (notice), ainsi que les conditions de prescription et de délivrance ;

Vu les observations du titulaire en date du 8 mars 2024 et celles présentées lors de la réunion par visioconférence du 12 mars 2024, par lesquelles le titulaire ne s'oppose pas à la décision envisagée mais propose d'attendre les conclusions de l'évaluation européenne du signal par le Comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 2 avril 2024 demandant au titulaire de l'AMM de garantir l'information des patientes relative à ces modifications lors de la délivrance de chaque boîte de médicament, dès le 1^{er} juillet 2024, par une opération de retraitement des unités en stock et non encore distribuées, préalablement à la mise à disposition des lots conformes à la présente décision ;

Vu les observations du titulaire en date du 12 avril 2024, par lesquelles il confirme pouvoir apposer sur les unités en stock et non encore distribuées, un sticker informatif comportant un QR code renvoyant vers la notice actualisée en ligne sur la base de données publique du médicament DEPO PROVERA ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risques présenté par un médicament – définie comme l'évaluation de ses effets thérapeutiques positifs au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité – ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification relative qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant qu'aux termes de l'article L. 5121-9 du code de la santé publique, l'AMM peut être modifiée notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable (rapport bénéfice/risque défavorable) ;

Considérant qu'aux termes de l'article R. 5121-41-7 du code de la santé publique, dans l'intérêt des malades ou pour tout autre motif de santé publique, l'AMM peut également être modifiée lorsqu'il est nécessaire de la mettre à jour en fonction des connaissances scientifiques ;

Considérant en outre qu'aux termes de l'article R. 5121-77 du code de la santé publique, l'AMM peut classer le médicament dans une des catégories de médicaments soumis à prescription restreinte, notamment dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement eu égard à la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ;

Considérant en l'espèce l'évaluation des données disponibles menée par l'agence, dont les résultats exhaustivement développés dans la lettre susmentionnée du 2 février 2024, adressée dans le cadre de la procédure contradictoire et à laquelle il convient de se reporter, motivent la présente décision dans l'intérêt de la protection de la santé publique ;

Considérant en particulier qu'il résulte du risque d'apparition de méningiome, d'une part la nécessité de compléter les rubriques concernées du RCP et de la notice et d'autre part de renforcer les conditions de prescription et de délivrance du médicament afin de réduire ou éviter ce risque. Au vu des données dont l'agence a connaissance à ce jour, les modifications de l'AMM ainsi décidées apparaissent fondées afin que la balance bénéfice/risque du médicament demeure favorable ;

Considérant en ce sens que le classement du médicament dans la catégorie des médicaments soumis à surveillance particulière pendant le traitement, telle que définie aux articles R. 5121-93 à R. 5121-95 du code de la santé publique, est nécessaire compte tenu du risque grave identifié car il permet de subordonner la prescription et la délivrance d'un traitement de plus d'un an, à une attestation annuelle d'information, datée et signée par le médecin ou la sage-femme prescripteur et la patiente, accompagnée de la remise d'un document d'information des patientes. Un tel outil est en effet de nature à garantir l'information éclairée des patientes et la conduite du traitement dans des conditions optimales de sécurité ;

Considérant que dans un intérêt de protection de la santé publique, au vu de l'ensemble de ce qui précède et alors même que l'évaluation européenne précitée est toujours en cours et qu'elle ne devrait pas aboutir avant plusieurs semaines, doivent être modifiées en application des articles précités du code de la santé publique les annexes I (RCP), II, IIIA (étiquetage) et IIIB (notice) de l'AMM ;

Décide

Article 1^{er}

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable

de

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

est modifiée à compter du 1^{er} juillet 2024.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance relatives à l'attestation d'information entrent en vigueur le 1^{er} juillet 2024 pour toute nouvelle prescription et elles doivent être respectées au plus tard le 1^{er} janvier 2025 pour les traitements en cours à la date de la présente décision.

Article 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait le 27 mai 2024

Peggy CHOCARNE
Directrice adjointe
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de médroxyprogestérone 150 mg
Pour 3 mL de suspension injectable.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Etant donné que la perte de la densité minérale osseuse (DMO) peut se produire chez des femmes de tout âge sous acétate de médroxyprogestérone à long terme (voir rubrique 4.4), une évaluation bénéfice/risque prenant également en compte la diminution de la DMO qui se produit lors de la grossesse et/ou la lactation devra être considérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, DEPO PROVERA doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'âge de la patiente, de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à éviter.

Posologie

Une injection de 3 mL de suspension, soit 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone, permet une couverture contraceptive de 12 semaines.

Première injection :

La première injection doit être effectuée durant les 5 premiers jours suivant le début des règles.

En post-partum ou post-abortum, il convient d'observer un délai d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine et de s'assurer de l'absence de toute anomalie clinique.

Deuxième injection et injections suivantes :

Si le délai entre les injections dépasse 12 semaines, toute grossesse doit être exclue avant d'administrer l'injection suivante par voie intramusculaire.

Population pédiatrique :

L'acétate de médroxyprogestérone par voie intramusculaire (IM) n'est pas indiqué avant la ménarche (voir rubrique 4.1).

Les données chez les adolescentes (de 12 à 18 ans) sont disponibles pour l'administration d'acétate de médroxyprogestérone par voie IM (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1). En dehors des préoccupations concernant la diminution de la DMO, la sécurité et l'efficacité de DEPO PROVERA devrait être la même pour les adolescentes après la ménarche et pour les femmes adultes.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone qui est quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie intramusculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde.

Pour assurer une résorption régulière du produit, il est absolument nécessaire d'injecter au-delà du pannicule adipeux, dans les masses musculaires.

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Bien agiter le flacon avant l'emploi. Une asepsie rigoureuse doit être observée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques ;
- Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ;
- Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- Cancer du sein et de l'endomètre ;
- Existence ou antécédents de méningiomes (voir rubrique 4.4) ;
- Obésité ;
- Diabète, en raison d'une diminution de la tolérance au glucose ;
- Hypertension artérielle ;
- Fibrome utérin ;
- Association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Avant d'administrer DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde), il est indispensable d'effectuer un bilan clinique et gynécologique complet.
- La possibilité d'une grossesse doit être éliminée avant la première injection.
- Lors de l'utilisation de cette méthode contraceptive dans le post-partum ou le post-abortum, il convient d'observer un délai d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine et de s'assurer de l'absence de toute anomalie clinique.
- Ne pas administrer le produit en cas de : augmentation de la tension artérielle, modification des tests hépatiques, modification de la glycémie, survenue d'une obésité.

- Ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas de : perte de vision soudaine complète ou partielle, apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie, ou migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, DEPO PROVERA ne doit pas être réadministré.
- Aucun lien de causalité entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable utilisé en contraception et la survenue d'évènements thromboemboliques veineux ou artériels n'a été établi. L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuse ou artérielle et le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel.
- Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8).
- Une prise de poids a été rapportée chez certaines patientes (voir rubrique 4.8).
- Le retour de la fertilité peut être différé de trois à douze mois après la fin théorique de l'activité du produit.
- Chez la plupart des femmes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone injectable, une perturbation du cycle menstruel peut survenir (spottings ou saignements irréguliers ou imprévisibles, plus rarement saignements abondants ou continus), ces phénomènes s'atténuent dans les cas d'une utilisation prolongée, et évoluent parfois vers une aménorrhée (voir rubrique 4.8).
- Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8).
- De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et exceptionnellement, des bronchospasmes.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 3 mL de suspension injectable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Diminution de la densité minérale osseuse

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone par voie IM réduit les taux d'œstrogènes sériques et est associée à une perte significative de la DMO dû à l'effet connu du déficit en œstrogène sur le système de remodelage osseux. La perte osseuse est plus importante quand la durée d'utilisation augmente, cependant, la DMO semble augmenter après l'arrêt de DEPO PROVERA et l'augmentation de la production ovarienne d'œstrogène. Cette perte de DMO est particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte. On ne sait pas si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable par voie IM chez les jeunes femmes réduira le pic de masse osseuse et augmentera le risque de fracture plus tard dans la vie de la patiente, c'est à dire après la ménopause.

Une étude pour évaluer les effets sur la DMO de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM (DEPO PROVERA) chez les adolescentes a montré que son utilisation était associée à une diminution statistiquement significative de la DMO par rapport aux valeurs de base. Après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM chez des adolescentes, le retour de la DMO moyenne à la valeur de base a nécessité 1,2 ans pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour l'ensemble de la hanche et au moins 4,6 ans pour le col du fémur (voir rubrique 5.1). Cependant, la DMO n'est pas complètement revenu aux valeurs de base chez certains patients pendant le suivi et le résultat à long-terme n'est pas connu pour ce groupe.

Chez l'adolescente, DEPO PROVERA peut être utilisé seulement après que les autres méthodes de contraception ont été discutées avec la patiente et considérées inadaptées ou non-acceptables.

Une large étude observationnelle menée principalement chez des femmes adultes sous contraceptifs a montré que l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone par voie IM n'a pas augmenté le risque de fracture osseuse. Il est à noter que cette étude n'a pas pu déterminer si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone avait un effet sur le taux de fractures plus tard dans la vie (voir rubrique 5.1 - Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone par voie IM (150 mg) chez les femmes en âge de procréer).

Chez les femmes de tout âge, une prudente réévaluation des risques et bénéfices du traitement devra être effectué pour celles désirant poursuivre l'utilisation pendant plus de deux ans. En particulier, chez les femmes ayant des facteurs de risque significatifs d'ostéoporose liés au style de vie et/ou médicaux, d'autres méthodes de contraception devront être considérées avant d'utiliser DEPO PROVERA. Des facteurs de risques significatifs pour l'ostéoporose incluent :

- l'abus d'alcool et/ou la consommation de tabac,
- l'utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsifs ou les corticostéroïdes,
- un indice de masse corporelle faible ou des troubles de l'alimentation telles que l'anorexie mentale ou la boulimie,
- des antécédents de fracture faiblement traumatique,
- des antécédents familiaux d'ostéoporose.

Pour plus d'informations sur les modifications de la DMO chez la femme adulte et l'adolescente, voir rubrique 5.1.

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D est important pour la santé osseuse chez les femmes de tout âge, qu'il provienne d'un régime diététique ou de suppléments.

Cancer du sein

Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, utilisatrices ou non d'une contraception hormonale.

Les résultats d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant récemment débuté l'utilisation de DEPO PROVERA et celles ayant utilisé DEPO PROVERA dans les 2 dernières années, par rapport aux utilisatrices d'autres contraceptifs. Dans ces études, le risque global de cancer du sein chez les femmes utilisant ou ayant utilisé DEPO PROVERA n'est pas augmenté. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité.

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par DEPO PROVERA le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Dans certains cas, le volume du méningiome s'est stabilisé à l'arrêt du traitement par DEPO PROVERA.

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). En cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a été informée des risques de méningiome et de ses symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que la patiente a été informée de la surveillance nécessaire et qu'elle a reconnu avoir compris cette information (au-delà de la première année de traitement, attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente).

Infections sexuellement transmissibles

Les femmes doivent être averties que la suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone ne protège pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST) y compris l'infection par le VIH (SIDA). L'utilisation de préservatifs réduit la transmission des IST, y compris le VIH.

Précautions particulières d'emploi

- Une surveillance périodique en cours de traitement doit être effectuée, avec plus particulièrement, examen des seins et de l'utérus, et des frottis vaginaux.
- La survenue de saignements vaginaux inexpliqués doit être explorée.
- Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (voir rubrique 4.8). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, faire pratiquer un dosage d'estradiol et, selon le cas, administrer un traitement estrogénique ou progestatif d'appoint.

- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement. L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.
- En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, l'administration du produit peut entraîner une récurrence de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue.

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

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

[Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine et eslicarbazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; névirapine ; éfavirenz ; dabrafénib ; enzalutamide]

Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/jour : Risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ulipristal

Dans l'indication contraception d'urgence de l'ulipristal :

Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal (au cas où il y en aurait eu plus d'une).

Dans l'indication fibrome de l'ulipristal :

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception hormonale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Aprépitant

Diminution des concentrations du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Bocéprévir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse.

La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.

Allaitement

La médroxyprogestérone passe dans le lait. Les données chez les enfants allaités étant rassurantes, l'allaitement est envisageable chez les femmes recevant de l'acétate de médroxyprogestérone comme moyen contraceptif.

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

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Classe Système- Organe	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Cancer du sein	

Classe Système- Organe	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament [liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et de méthyle (E 218) , éventuellement retardée]	Bronchospasme	
Affections psychiatriques	Nervosité	Dépression, Baisse de la libido	Insomnie	Anorgasmie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Convulsions, Somnolence		
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur	Troubles thromboemboliques artériels et veineux	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Gêne abdominale	Nausée, Ballonnements			
Affections hépatobiliaires			Atteinte hépatique	Ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, Acné, Eruption	Hirsutisme, Urticaire, Prurit	Lipodystrophie acquise [†]	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		Ostéoporose [†] , Fractures ostéoporotiques [†] , Arthralgie, Spasmes musculaires	
Affections des organes de reproduction et du sein		Pertes vaginales, Tension mammaire	Troubles du cycle menstruel (irrégularité, augmentation ou diminution des saignements, spotting), Galactorrhée, Douleur pelvienne	Vaginite, Aménorrhée, Douleur mammaire, Ménométrorragie ; Anovulation prolongée	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					Des cas de méningiomes simples et multiples ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'acétate de médroxyprogestérone (voir rubriques 4.3. et 4.4.) [†]

Classe Système- Organe	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Rétention hydrique, Asthénie		Fièvre, Fatigue, Réactions au site d'injection [†] , Atrophie/ marque/ capiton/ persistant(e) au site d'injection [†] , Nécrose au site d'injection [†] , Nodule/ grosseur au site d'injection [†] , Douleur/ sensibilité au site d'injection [†]	
Investigations	Prise de poids			Diminution de la densité minérale osseuse, Diminution de la tolérance au glucose, Anomalie des tests hépatiques, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne suivants : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles.	

[†] Effet indésirable identifié post-commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatif de synthèse, code ATC : G03AC06.

L'effet contraceptif est lié, lorsqu'il est administré par voie parentérale à la dose recommandée chez les femmes :

- à l'inhibition de l'ovulation par action antigonadotrope ;
- à une modification de la glaire cervicale, rendant celle-ci impropre au passage des spermatozoïdes.

L'acétate de médroxyprogestérone n'est pas converti dans l'organisme en métabolites à activité estrogénique et n'a pas d'effet androgène notable, contrairement aux progestatifs dérivés des norstéroïdes.

Effacité et sécurité clinique

Etudes sur la densité minérale osseuse (DMO)

Modification de la DMO chez la femme adulte

Une étude comparant les changements de la DMO chez des femmes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone par voie sous-cutanée et des femmes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM n'a montré une perte similaire de la DMO entre les deux groupes après deux ans de traitement. Les pourcentages moyens de changement de la DMO dans le groupe d'acétate de médroxyprogestérone par voie sous-cutanée sont listés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Pourcentages moyens de changement de la DMO par rapport aux valeurs de base chez les femmes adultes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone par voie sous-cutanée par site osseux

Durée de traitement	Rachis		L'ensemble de la hanche		Col du fémur	
	N	% moyen de changement (IC 95%)	N	% moyen de changement (IC 95%)	N	% moyen de changement (IC 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)

Dans une autre étude clinique contrôlée, des femmes adultes ayant utilisé jusqu'à 5 ans une contraception par acétate de médroxyprogestérone par voie IM a montré que la DMO moyenne de la colonne vertébrale et de la hanche a diminué de 5 à 6%, comparé à aucun changement significatif de la DMO dans le groupe de contrôle. Le déclin de la DMO a été beaucoup plus marqué durant les deux premières années d'utilisation, avec de plus faibles déclinés les années suivantes. Des changements moyens de la DMO du rachis lombaire de -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% et -5,4% après respectivement 1, 2, 3, 4 et 5 années ont été observés. Les diminutions moyennes de la DMO au niveau de l'ensemble de la hanche et du col de fémur étaient similaires (voir tableau 2 pour plus d'informations).

Après l'arrêt de l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone par voie IM, la DMO augmente vers les valeurs de base pendant la période post-traitement. Une durée de traitement plus longue a été associée à une récupération de DMO plus lente.

Dans la même étude clinique, un nombre limité de femmes qui ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM pendant 5 ans ont été suivies pendant 2 années après l'arrêt de l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM. La DMO a augmenté par rapport aux valeurs de base pendant la période post-traitement de 2 ans. Deux ans après l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone, la moyenne de la DMO a augmenté pour les 3 sites osseux mais les déficits ont persisté (voir tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentages moyens de changement de la DMO par rapport aux valeurs de base chez les femmes adultes par site osseux et cohorte après 5 ans de thérapie par acétate de médroxyprogestérone par voie IM et après 2 ans post-traitement ou 7 ans d'observation (contrôle)

Temps dans l'étude	Rachis		Hanche complète		Col du fémur	
	acétate de médroxyprogestérone	Contrôle	acétate de médroxyprogestérone	Contrôle	acétate de médroxyprogestérone	Contrôle
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 traité est constitué de femmes ayant reçu des injections d'acétate de médroxyprogestérone (150 mg par voie IM) pendant 5 ans et le groupe de contrôle est constitué de femmes n'utilisant pas de méthode de contraception hormonale pendant cette période.

**Le groupe traité est constitué de femmes ayant reçu des injections d'acétate de médroxyprogestérone (150 mg par voie IM) pendant 5 ans et suivies pendant 2 ans post-utilisation et le groupe de contrôle est constitué de femmes n'utilisant pas de méthode de contraception hormonale pendant cette période.

Modification de la DMO chez l'adolescente (12 – 18 ans)

Les résultats d'une étude clinique ouverte, non randomisée sur l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM toutes les 12 semaines pendant une période allant jusqu'à 240 semaines (4,6 ans), suivie de mesures post-traitement) chez les adolescentes (12-18 ans) ont également montré que l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM était associée à une diminution significative de la DMO par rapport à la valeur initiale (voir tableau 3). Parmi les patients ayant reçu au moins 4 injections par période de 60 semaines, la diminution moyenne de la DMO du rachis lombaire était de -2,1% après 240 semaines (4,6 ans); les diminutions moyennes pour la hanche complète et le col du fémur étaient respectivement de -6,4% et de -5,4%.

Tableau 3 : Pourcentages moyens de changement de la DMO par rapport aux valeurs de base chez les adolescentes recevant ≥4 injections par périodes de 60 semaines, par site osseux

Durée de traitement	acétate de médroxyprogestérone par voie IM	
	N	Pourcentage moyen de changement
DMO hanche complète		
Semaine 60 (1,2 ans)	113	-2,8
Semaine 120 (2,3 ans)	73	-5,4
Semaine 240 (4,6 ans)	28	-6,4
DMO col du fémur		
Semaine 60	113	-3,0
Semaine 120	73	-5,3
Semaine 240	28	-5,4
DMO rachis lombaire		
Semaine 60	113	-2,5
Semaine 120	73	-2,7
Semaine 240	28	-2,1

En revanche, une cohorte non comparable de sujets non appariés et non traités, avec des paramètres osseux de base différents chez les utilisateurs d'acétate de médroxyprogestérone, a montré une augmentation moyenne de la DMO à 240 semaines de 6,4 %, 1,7 % et 1,9 % respectivement pour le rachis lombaire, la hanche complète et le col du fémur.

Le suivi post-traitement des participantes adolescentes de cette même étude, qui ont reçu au moins 1 injection d'acétate de médroxyprogestérone et ont effectué au moins 1 suivi de la mesure de leur DMO après avoir arrêté l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM est présenté dans le tableau 4.

Le nombre médian d'injections reçues dans cette cohorte durant la période de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone injectable, les pourcentages de changement de la DMO, par rapport aux valeurs de base de cette cohorte étaient de -2,7%, -4,1% et -3,9% respectivement pour le rachis lombaire, l'ensemble de la hanche et le col du fémur. Au fil du temps, ces déficits de la moyenne de la DMO ont été comblés après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone par voie IM. La récupération du niveau initial a nécessité 1,2 ans pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour l'ensemble de la hanche et 4,6 ans pour le col du fémur. Cependant, il est important de noter qu'un grand nombre de sujets ont abandonné l'étude, par conséquent, les résultats sont basés sur un faible nombre de sujets et que certains sujets présentaient toujours un déficit de la DMO hanche complète après 240 semaines. Une durée plus longue de traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente (voir tableau 4 ci-après).

Tableau 4 : Pourcentages moyens de changement de la DMO par rapport aux valeurs de base chez les adolescentes après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone

Semaine après l'arrêt d'acétate de médroxyprogestérone	N	Pourcentage moyen de changement par rapport à la valeur de base à la visite post-acétate de médroxyprogestérone
DMO hanche complète		
0	98	-4,1*
26	74	-3,7
60	70	-2,5
120	52	-1,6
180	39	-0,6
240	25	0,3
DMO col du fémur		
0	98	-3,9*
26	74	-3,8
60	70	-3,3
120	52	-1,7
180	39	-0,7
240	25	-0,8
DMO 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

* Variation moyenne en % entre le début et la fin du traitement de l'étude.

Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable par voie IM (150 mg) chez les femmes en âge de procréer

Une large étude de cohorte rétrospective utilisant les données de General Practice Research Database (GPRD) a inclus N=41 876 femmes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone pour la contraception et a obtenu les données disponibles de 6 à 24 mois avant leur première utilisation d'acétate de médroxyprogestérone et 5,5 ans en moyenne après leur première injection d'acétate de médroxyprogestérone. Le risque de fracture osseuse a été globalement augmenté dans la cohorte utilisant l'acétate de médroxyprogestérone en comparaison aux non-utilisateurs que ce soit « avant » ou « après » l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone.

Le risque de fracture osseuse a été comparée entre la période « après » la première injection d'acétate de médroxyprogestérone versus la période « avant » la première injection : le ratio des taux d'incidences de 1,01 (IC 95% : 0,92 ; 1,11) suggère que l'acétate de médroxyprogestérone n'a pas augmenté le risque de fracture osseuse.

Le suivi maximal de cette étude était de 15 ans, par conséquent, les effets possibles de l'acétate de médroxyprogestérone qui pourraient s'étendre au-delà de 15 ans de suivi ne peuvent être déterminés. Qui plus est, cette étude n'a pas pu déterminer si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone a un effet sur le risque de fracture plus tard dans la vie, c'est-à-dire suite à la ménopause.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il s'agit d'une forme retard à effet prolongé. La persistance des taux sanguins efficaces de DEPO PROVERA n'est pas due à un métabolisme différé, mais à une simple rétention du produit au point d'injection.

L'acétate de médroxyprogestérone n'est pas métabolisé en pregnandiol comme l'est la progestérone.

Le principal métabolite urinaire est le 6 alpha-méthyl-4-pregnane-6 bêta, 21-diol-17 alpha-acétoxy-3, 20-dione.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), chlorure de sodium, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 mL en flacon + seringue plastique de 5 mL et une aiguille 50-8/10.

3 mL en flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 323 868 2 6 : 3 mL en flacon + seringue plastique de 5 mL et une aiguille 50-8/10.
- 34009 323 869 9 4 : 3 mL en flacon.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le prescripteur et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV
RIJKSWEG 12
2870 PUURS
BELGIQUE

Ou

VALDEPHARM
PARC INDUSTRIEL D'INCARVILLE
27106 VAL DE REUIL

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le prescripteur et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'AMM met à disposition des prescripteurs :

Pour tout traitement, quelle qu'en soit la durée :

- Un document d'information à destination des patientes.

Pour tout traitement au-delà d'un an :

- Une attestation annuelle d'information destinée à garantir l'information des patientes traitées par DEPO PROVERA par leur prescripteur :
 - o des risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
 - o des mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement et, d'autre part, de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
 - o de la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Cette attestation doit être co-signée par le prescripteur et par la patiente chaque année au moment du renouvellement du traitement. L'original doit être conservé avec le dossier médical de la patiente et une copie est remise à la patiente.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) [REDACTED]

Parahydroxybenzoate de propyle (E 216) [REDACTED]

Polyoxyéthylène glycol 3350 [REDACTED]

Chlorure de sodium [REDACTED]

Polysorbate 80 [REDACTED]

Eau pour préparations injectables [REDACTED]

Pour 3 mL de suspension injectable.

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

Acétate de médroxyprogestérone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de médroxyprogestérone 150 mg
Pour 3 mL de suspension injectable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), chlorure de sodium, polyoxyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), essentiellement « sans sodium ».

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Boîte de 1 flacon de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VOIE INTRAMUSCULAIRE PROFONDE

NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Agiter le flacon avant l'emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture le produit doit être utilisé immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement < 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement > 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le prescripteur et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}


PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

Acétate de médroxyprogestérone

2. MODE D'ADMINISTRATION

NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Agiter le flacon avant l'emploi

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 mL

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

Acétate de médroxyprogestérone

Encadré

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, en raison du risque de survenue d'un méningiome, assurez-vous d'avoir lu, compris et signé l'attestation annuelle d'information qui vous est remise par votre médecin avant prescription de DEPO PROVERA. Vous devez présenter cette attestation d'information au pharmacien avant toute délivrance du médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?
3. Comment utiliser DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Progestatif de synthèse - code ATC : G03AC06.

La substance active contenue dans ce médicament est une hormone de synthèse.

Ce médicament est un contraceptif à longue durée d'action (3 mois). Il est indiqué lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Pour une utilisation à long-terme, une fois que vous et votre médecin ou infirmière avez décidé que cette méthode était la plus adaptée, il est important de savoir que les effets de ce contraceptif à longue-durée durent au moins 12 semaines. Si vous souhaitez utiliser ce médicament pendant plus de 2 ans, votre médecin ou infirmière peuvent envisager de réévaluer les risques et les bénéfices de l'utilisation de ce produit et s'assurer qu'il s'agit toujours de la bonne option pour vous.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?

N'utilisez jamais DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) :

- si vous êtes allergique à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez ou avez eu une affection du foie avec absence de normalisation de votre fonction hépatique,

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes,
- si vous avez (ou avez déjà eu) une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC),
- si vous présentez des saignements génitaux de cause indéterminée,
- en cas de cancer du sein ou de l'endomètre,
- si vous avez un méningiome ou si on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne). Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé,
- en cas d'obésité,
- si vous souffrez de diabète,
- si vous souffrez d'hypertension artérielle,
- si vous présentez un fibrome de l'utérus,
- si vous prenez un médicament contenant du millepertuis.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde).

Un bilan gynécologique et clinique complet sera pratiqué avant que DEPO PROVERA ne vous soit administré.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de grossesse avant la première injection.

Ce médicament ne pourra pas vous être administré si le bilan détecte une augmentation de la tension artérielle, une modification de certains tests effectués au niveau du foie, une modification du taux de sucre dans le sang, une obésité, si vous avez des antécédents de maladie thromboembolique.

En cas d'apparition de maux de tête importants et inhabituels ou de troubles de la vision, vous devez consulter votre médecin.

DEPO PROVERA devra être arrêté chez les patientes qui développent un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ou une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) lors du traitement.

De plus, il est nécessaire de vous faire suivre régulièrement par votre médecin pendant le traitement, en particulier si vous avez présenté ou présentez une maladie cardiovasculaire, si vous souffrez de diabète ou d'hypertension, ainsi que si vous avez souffert de dépression.

Si vous consultez d'autres médecins ou subissez des examens pour d'autres raisons, pensez à informer ces médecins que vous suivez un traitement avec DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde).

Une perturbation de votre cycle menstruel (saignements irréguliers ou imprévisibles, plus rarement saignements abondants ou continus) peut survenir lors du traitement par DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde). Ces phénomènes peuvent s'atténuer dans le temps, ou aboutir à une disparition des règles.

Cependant, si des saignements génitaux surviennent en dehors des règles, il faut consulter votre médecin.

Ce médicament peut provoquer des gonflements localisés, ainsi qu'une prise de poids.

Vous devez prévenir votre médecin en cas d'antécédents d'ictère cholestatique (*jaunisse*) ou de démangeaisons lors d'une grossesse.

Le retour de la fertilité peut survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Troubles psychiatriques

Certaines femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux dont DEPO PROVERA ont fait état d'une dépression ou d'un état dépressif. La dépression peut être grave et peut parfois donner lieu à des idées suicidaires. Si vous présentez des changements d'humeur et des symptômes dépressifs, sollicitez les conseils de votre médecin dès que possible.

Densité minérale osseuse

DEPO PROVERA fonctionne en diminuant les niveaux d'œstrogènes et d'autres hormones. Toutefois, des niveaux diminués d'œstrogènes peuvent causer un amincissement des os (par diminution de la densité minérale osseuse). Les femmes utilisant DEPO PROVERA ont tendance à avoir une densité minérale osseuse plus faible que les femmes de même âge ne l'ayant jamais utilisé. Les effets de DEPO PROVERA sont maximaux pendant les 2-3 premières années d'utilisation. Par la suite la densité osseuse se stabilise et augmente quand DEPO PROVERA est arrêté.

Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée chez les femmes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose tels que :

- maladie métabolique osseuse,
- consommation chronique d'alcool et/ou de tabac,
- indice de masse corporelle faible,
- troubles de l'alimentation (anorexie mentale, boulimie),
- antécédent familial d'ostéoporose,
- antécédent de fracture faiblement traumatique,
- utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsifs ou les corticostéroïdes.

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D est important pour la santé osseuse chez les femmes de tout âge, qu'il provienne d'un régime diététique ou de suppléments.

Enfants et adolescents

Chez les adolescentes (jusqu'à 18 ans), les os grandissent rapidement et se fortifient. Plus les os sont solides lorsque l'âge adulte est atteint, plus la protection contre l'ostéoporose plus tard dans la vie est grande. Étant donné que DEPO PROVERA peut provoquer un amincissement des os alors qu'ils devraient se renforcer, ses effets sont particulièrement importants dans cette tranche d'âge. Les os commencent à récupérer quand DEPO PROVERA est arrêté mais on ne sait pas si la densité minérale osseuse aurait atteint les mêmes niveaux si DEPO PROVERA n'avait jamais été utilisé.

Cancer du sein :

Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, utilisatrices ou non d'une contraception hormonale.

Les résultats d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant récemment débuté l'utilisation de DEPO PROVERA et celles ayant utilisé DEPO PROVERA dans les 2 dernières années, par rapport aux utilisatrices d'autres contraceptifs. Dans ces études, le risque global de cancer du sein chez les femmes utilisant ou ayant utilisé DEPO PROVERA n'est pas augmenté.

Méningiomes :

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome) en particulier lorsque vous l'utilisez pendant une durée prolongée (plusieurs années) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par DEPO PROVERA (voir la rubrique « Ne prenez jamais DEPO PROVERA ») et un avis neurochirurgical sera requis.

Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une nouvelle imagerie du cerveau par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.

Si vous remarquez des symptômes tels que des troubles de la vision (par exemple une vision double ou floue), une perte d'audition ou un sifflement dans les oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent au fil du temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à éviter.

Protection contre les infections sexuellement transmissibles

DEPO PROVERA ne protège pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres infections sexuellement transmissibles. L'utilisation de préservatifs réduit la transmission des infections sexuellement transmissibles, y compris le VIH.

Autres médicaments et DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

Les médicaments à base d'une plante appelée millepertuis sont contre indiqués en cas de traitement par DEPO PROVERA.

De plus, vous devez signaler à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants, à cause :

- Des risques de diminution de l'efficacité contraceptive de DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) en cas de prise simultanée avec :
 - Certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, griséofulvine),
 - Certains antirétroviraux (nelfinavir, ritonavir, névirapine, éfavirenz),
 - Certains anti-convulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine),
 - Du bocéprévir (médicament utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C),
 - Du bosentan (médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire),
 - Du pérampanel (médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie),
 - De l'aprépitant (médicament utilisé dans le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie),
 - De l'enzalutamide (médicament utilisé dans le traitement du cancer de la prostate),
 - Du dabrafénib (médicament utilisé dans le traitement du mélanome).

En cas de prise simultanée avec ces médicaments, utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

- Des risques d'annulation ou de diminution des effets du progestatif avec l'ulipristal. Le traitement par DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ne peut être repris qu'après avoir arrêté l'ulipristal depuis au moins 12 jours.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, prévenez votre médecin.

L'allaitement est possible, si l'acétate de médroxyprogestérone vous a été prescrit comme moyen contraceptif.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et du sodium.

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 3 mL de suspension injectable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT UTILISER DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?

Ce médicament vous sera administré par voie intramusculaire profonde.

Première injection :

La première injection doit être effectuée durant les 5 premiers jours suivant le début des règles.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse, un délai d'au moins 7 jours sera observé avant la première injection.

Deuxième injection et injections suivantes :

Une injection de la totalité du flacon (3 mL) sera ensuite réalisée toutes les 12 semaines.

Si le délai entre les injections dépasse 13 semaines, vous devrez vous assurer de ne pas être enceinte avant de recevoir une nouvelle injection intramusculaire.

Agiter le flacon avant l'emploi. Le flacon est surbouché à l'aide d'une capsule plastique. Pour prélever le produit à l'aide d'une seringue, retirer cette capsule avec le pouce. Une fois retirée, cette dernière ne peut être remise en place.

Si vous avez utilisé plus de DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) :

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) :

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Effets indésirables très fréquents (apparaissant chez plus de 1 patient sur 10) :

- Nervosité,
- Maux de tête,
- Douleurs, gêne au niveau du ventre (douleurs abdominales, gêne abdominale)
- Prise de poids.

Effets indésirables fréquents (apparaissant chez moins de 1 patient sur 10) :

- Dépression, baisse de la libido,
- Vertiges,
- Nausées, ballonnements
- Acné, perte des cheveux, éruption,
- Douleurs dorsales,
- Écoulements blanchâtres (pertes vaginales), tension des seins,
- Rétention d'eau, fatigue (asthénie).

Effets indésirables peu fréquents (apparaissant chez moins de 1 patient sur 100) :

- Hypersensibilité au médicament (liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et de méthyle (E 218), éventuellement retardée),
- Insomnie, convulsions, somnolence,
- Bouffées de chaleur,
- Atteintes du foie,
- Augmentation de la pilosité (hirsutisme), démangeaisons de la peau (urticaire, prurit),
- Troubles du cycle menstruel tels que des saignements anormaux (irréguliers, augmentés, diminués, spotting),
- Écoulement de lait par le mamelon (galactorrhée),
- Douleur au niveau du bassin et du pubis (douleur pelvienne).

Effets indésirables rares (apparaissant chez moins de 1 patient sur 1000) :

- Cancer du sein,
- Gêne respiratoire (bronchospasme),
- Absence persistante de désir (anorgasmie),
- Troubles thromboemboliques artériels et veineux,
- Jaunisse (ictère cholestatique),
- Perte de tissu adipeux (lipodystrophie acquise)[‡],
- Ostéoporose[‡], fractures ostéoporotiques[‡], douleurs au niveau des articulations (arthralgie), contractions musculaires involontaires,
- Inflammation au niveau du vagin (vaginite), absence des règles, douleurs au niveau des seins, saignements en dehors des règles (ménométrorragie), anovulation prolongée (aucun ovule n'est libéré par les ovaires),
- Fièvre, fatigue,
- Réactions au site d'injection[‡], atrophie/ marque/ capiton/ persistant(e) au site d'injection[‡], nodule/ grosseur au site d'injection[‡], nécrose au site d'injection[‡], douleur/ sensibilité au site d'injection[‡],
- Diminution de la densité minérale osseuse,
- Diminution de la tolérance aux sucres (glucose),
- Anomalie des tests hépatiques,
- Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles.

Effets indésirables à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome), en particulier pendant une durée prolongée (plusieurs années) (voir rubrique 2 "Avertissements et précautions"). La fréquence de survenue n'est pas connue[‡].

[‡] Effet indésirable identifié post-commercialisation.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le conditionnement extérieur après EXP.

Durée de conservation après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde)

- La substance active est :
Acétate de médroxyprogestérone 150 mg
Pour 3 mL de suspension injectable
- Les autres composants sont :
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), chlorure de sodium, polyoxyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que DEPO PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de suspension injectable.

Boîte de 1 flacon ou 1 flacon avec 1 seringue et aiguille 50-8/10.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

VALDEPHARM
PARC INDUSTRIEL D'INCARVILLE
27106 VAL DE REUIL

ou

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV
RIJKSWEG 12
2870 PUURS
BELGIQUE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).