

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **DEPO-PROVERA^{MD}**

suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP
Suspension dosée à 50 mg/mL et à 150 mg/mL, voie intramusculaire
USP
Progestatif

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
MAY 17, 1961

Date de révision :
DEC 17, 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252963

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants	21
7.1.4 Personnes âgées	21
7.1.5 Autres.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30

9.4	Interactions médicament-médicament	30
9.5	Interactions médicament-aliment	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.2	Pharmacodynamie	31
10.3	Pharmacocinétique	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ÉTUDES CLINIQUES	34
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	34
14.2	Résultats de l'étude	36
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DEPO-PROVERA (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP) est indiqué pour :

- le contrôle des naissances (prévention de la grossesse);
- le traitement de l'endométriose.

L'emploi de DEPO-PROVERA **ne doit être envisagé que** si d'autres traitements ont été jugés inappropriés ou inacceptables, et doit être de la durée la plus courte possible. Il faut tenir compte du fait que le retour de la fécondité peut prendre un certain temps après un traitement par DEPO-PROVERA (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Étant donné qu'une perte de densité minérale osseuse (DMO) peut se produire chez les femmes aptes à procréer qui prennent DEPO-PROVERA pendant longtemps (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), il convient d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement en tenant compte de la perte de DMO qui se produit durant la grossesse ou l'allaitement. Les risques et les bienfaits du traitement doivent être soigneusement réévalués de façon périodique chez toutes les utilisatrices de ce médicament.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée en vue de déterminer si le calcium et la vitamine D peuvent atténuer la perte de densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes qui prennent DEPO-PROVERA, toutes les patientes doivent avoir un apport suffisant en calcium et en vitamine D. L'abandon du tabac et la pratique régulière d'exercices avec mise en charge sont des mesures devant être abordées avec toutes les patientes.

1.1 Enfants

- Enfants (12-18 ans) : DEPO-PROVERA ne devrait être prescrit aux adolescentes que si les autres méthodes de contraception ont été jugées inappropriées ou inacceptables, car on ne connaît pas les effets à long terme de la perte osseuse occasionnée par ce produit durant la période critique de l'accrétion osseuse (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

DEPO-PROVERA (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- grossesse soupçonnée ou avérée; il ne doit pas non plus servir au dépistage d'une grossesse;
- saignements vaginaux ou saignements des voies urinaires non diagnostiqués;
- cancer du sein soupçonné ou avéré;
- pathologie mammaire non diagnostiquée;
- néoplasie progestodépendante soupçonnée ou avérée;
- présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques;
- présence ou antécédents de troubles vasculaires cérébraux, y compris d'apoplexie cérébrale;

- présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
- facteurs de risque importants ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
 - hypertension sévère (valeur constamment $\geq 160/100$ mmHg);
 - facteurs héréditaires ou acquis prédisposant à la thrombose veineuse ou artérielle (facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine, résistance à la protéine C activée [PCA], déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et présence d'anticorps antiphospholipides [anticorps anticardioline, anticoagulant lupique]);
 - dyslipoprotéinémie sévère;
 - tabagisme important (> 15 cigarettes/jour) et âge > 35 ans;
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire;
- lésion oculaire secondaire à une maladie vasculaire ophtalmique, p. ex., perte partielle ou totale de la vue ou déficit du champ visuel;
- présence ou antécédents de migraines accompagnées d'aura focale;
- hépatopathie évolutive; présence ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes;
- hypersensibilité au médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'une des composantes de son contenant (*pour obtenir la liste complète de ces substances, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).

DEPO-PROVERA ne doit pas être utilisé avant la ménarche.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'emploi de DEPO-PROVERA a été associé à une perte de densité minérale osseuse (DMO) pouvant ne pas être entièrement réversible. La perte de densité minérale osseuse s'accroît proportionnellement à la durée d'utilisation.

Cette perte est particulièrement préoccupante lorsqu'elle survient à l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. On ne sait pas si le fait de recevoir DEPO-PROVERA à l'adolescence ou au début de l'âge adulte peut abaisser le pic de masse osseuse et augmenter le risque de fracture ostéoporotique plus tard au cours de la vie. Une étude qui visait à évaluer les effets de DEPO-PROVERA administré par voie intramusculaire (AMP-IM) à des adolescentes a révélé que ce produit avait entraîné une perte notable de DMO par rapport aux valeurs initiales, et que la DMO moyenne dans la hanche totale et le col fémoral n'était pas revenue complètement à la normale 60 mois (240 semaines) après le traitement. De même, des données recueillies chez les adultes font état d'un rétablissement seulement partiel de la DMO moyenne, s'approchant des valeurs initiales, dans la hanche totale, le col fémoral et la colonne lombaire dans les 24 mois après le traitement.

- L'emploi de DEPO-PROVERA **ne doit être envisagé que** si d'autres traitements ont été jugés inappropriés ou inacceptables, et doit être de la durée la plus courte possible.
- Les risques et les bienfaits du traitement doivent être soigneusement réévalués de façon périodique chez toutes les utilisatrices de ce médicament.
- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves atteignant le cœur et les vaisseaux sanguins. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer.

- Ce produit ne protège pas contre les infections transmissibles sexuellement, y compris l'infection par le VIH (sida). À cet effet, on recommande l'emploi de condoms en latex ou en polyuréthane (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les femmes qui envisagent l'emploi de DEPO-PROVERA doivent être informées des préoccupations qui existent quant à la possibilité que DEPO-PROVERA augmente le risque d'infection par le VIH, de l'incertitude à propos de l'existence d'un lien causal et des mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de contracter le VIH.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Contrôle des naissances : La dose recommandée pour la contraception est de 150 mg de DEPO-PROVERA tous les 3 mois, administrée par injection intramusculaire profonde.

Pour mieux s'assurer que la femme n'est pas enceinte au moment de l'administration de la première injection, celle-ci doit être administrée **uniquement** au cours des 5 premiers jours d'une période menstruelle normale ou **uniquement** dans les 5 premiers jours du post-partum, si la mère n'allait pas son bébé. Si la mère allaite, il faut discuter du risque de grossesse et des risques que présente l'utilisation de DEPO-PROVERA pour déterminer ce qui convient le mieux dans chaque cas (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Lorsque le produit est administré dans les 5 premiers jours d'une période menstruelle normale, DEPO-PROVERA est efficace dès le jour de l'injection. Lorsque DEPO-PROVERA est administré plus tard dans le cycle menstruel, il peut ne pas être efficace pendant les 3 ou 4 premières semaines après l'injection, et une autre méthode de contraception (non hormonale) doit être utilisée pendant cette période.

Après une fausse couche ou un avortement thérapeutique du premier trimestre, la première injection est administrée normalement dans les 5 jours qui suivent la fin de la grossesse, et aucune précaution supplémentaire n'est nécessaire. Après un avortement plus tardif (deuxième trimestre), un délai supplémentaire est recommandé pour réduire le risque de saignements abondants et prolongés et, par conséquent, la première injection ne doit pas être administrée avant la 4^e semaine qui suit l'intervention.

La femme doit recevoir les injections intramusculaires de routine à des intervalles de 10 à 13 semaines pour que l'efficacité contraceptive soit maintenue. **L'intervalle entre les injections intramusculaires ne doit pas dépasser 13 semaines (3 mois)**.

Chez les patientes qui passent à DEPO-PROVERA après avoir utilisé une autre méthode de contraception, DEPO-PROVERA doit être administré de manière à assurer la continuité de la contraception, en tenant compte du mode d'action de chacune des méthodes (p. ex., les patientes qui prenaient un contraceptif oral doivent recevoir leur première injection de DEPO-PROVERA dans les 7 jours qui suivent la prise du dernier comprimé actif).

Endométriose : La dose recommandée de DEPO-PROVERA est de 50 mg par semaine ou de 100 mg toutes les 2 semaines, par voie intramusculaire, pendant au moins 6 mois. Il faut garder à l'esprit que le retour de l'ovulation peut être retardé après le traitement à cause de l'effet retard du médicament (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Utilisation chez l'enfant : DEPO-PROVERA ne doit pas être utilisé avant la ménarche (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Consultez la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Perte de densité minérale osseuse** pour prendre connaissance des données acquises chez des adolescentes de 12 à 18 ans.

4.4 Administration

DEPO-PROVERA doit être administré par **VOIE INTRAMUSCULAIRE UNIQUEMENT**.

Immédiatement avant l'injection, il faut agiter vigoureusement la suspension stérile aqueuse afin qu'elle soit homogène.

4.5 Dose omise

Si une injection de routine n'est pas administrée dans les 13 semaines suivant l'injection précédente, il faut effectuer un test de grossesse avant tout nouveau traitement par DEPO-PROVERA.

5 SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner une période d'aménorrhée d'une durée variable, parfois suivie de périodes menstruelles irrégulières pendant plusieurs cycles. L'administration de très fortes doses de DEPO-PROVERA (≥ 500 mg/jour) a été associée à des effets pseudo-corticostéroïdes et à l'apparition de symptômes cushingoides (p. ex., faciès lunaire et élévation de la tension artérielle). Il n'y a pas de traitement connu du surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Suspension dosée à 50 mg/mL et à 150 mg/mL	Acide chlorhydrique, parahydroxybenzoate de méthyle, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour injection

Chaque mL de DEPO-PROVERA contient :

Ingrédients (mg)	50 mg/mL (fiole)	150 mg/mL (fiole)	150 mg /mL (seringue préremplie)
Acétate de médroxyprogestérone	50	150	150
Polyéthylèneglycol 3350	28,8	28,9	28,5
Polysorbate 80	1,9	2,41	2,37
Chlorure de sodium	8,6	8,68	8,56
Parahydroxybenzoate de méthyle	1,3	1,37	1,35
Parahydroxybenzoate de propyle	0,14	0,150	0,147
Eau pour injection, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique	quantité suffisante	quantité suffisante	quantité suffisante

*Les quantités d'excipients sont présentées en mg/mL de suspension.

DEPO-PROVERA est offert en 2 concentrations.

50 mg/mL	Fioles de 5 mL	Usage unique seulement
150 mg/mL	Fioles de 1 mL	Boîtes de 1 et de 5 fioles
150 mg/mL	Seringues préremplies de 1 mL	Boîtes de 1 seringue préremplie

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

Il faut cesser l'administration du médicament aux premiers signes des manifestations suivantes :

- A. troubles thromboemboliques et cardiovasculaires**, par exemple : thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne;
- B. états prédisposant à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire**, par exemple : immobilisation par suite d'un accident ou alitement en raison d'une longue maladie; des méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. La section **Considérations périopératoires**, ci-après, présente des recommandations sur l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez les femmes qui envisagent une intervention chirurgicale.
- C. anomalies visuelles – déficit partiel ou total;**
- D. œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques (rétiniennes);**
- E. céphalées sévères de cause inconnue ou aggravation des migraines.**

Explications à donner lorsque le médicament est utilisé pour la prévention de la grossesse :

Il est très important de donner à chaque femme, et ce, avant la première injection, des explications détaillées sur les effets à long terme de l'action contraceptive de DEPO-PROVERA. Il faut notamment bien expliquer les effets indésirables possibles, dont les variations de la densité minérale osseuse, les modifications du cycle menstruel et le retour relativement lent de la fécondité. On doit faire le maximum d'efforts pour s'assurer que chaque femme reçoive des conseils afin d'être en mesure de comprendre parfaitement le mode de fonctionnement du produit et les conséquences possibles de son utilisation. Un livret supplémentaire de renseignements détaillés présentant le mode d'action, les avantages, les risques et les effets indésirables de ce contraceptif doit être mis à la disposition de chaque femme afin qu'elle puisse le consulter avant de prendre la décision d'utiliser ou non DEPO-PROVERA pour la contraception.

Infections transmissibles sexuellement

Certaines données épidémiologiques sur les méthodes de contraception hormonales et le risque d'infection par le VIH semblent indiquer que les femmes qui utilisent l'acétate de médroxyprogestérone à action retard ou DEPO-PROVERA pourraient être exposées à un risque accru de contracter le VIH. Toutefois, ces données étant tirées d'études d'observation, lesquelles sont sujettes à certains biais méthodologiques, on ne peut déterminer de façon concluante s'il existe un lien causal formel. S'il existe réellement un lien entre l'utilisation de DEPO-PROVERA et l'infection par le VIH, les données semblent indiquer une augmentation possible du risque selon un rapport des risques instantanés de 1,5 ou moins.

Les femmes qui envisagent l'emploi de DEPO-PROVERA doivent être informées des préoccupations qui existent quant à la possibilité que DEPO-PROVERA augmente le risque d'infection par le VIH, de l'incertitude à propos de l'existence d'un lien causal et des mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de contracter le VIH. Les femmes doivent être avisées que DEPO-PROVERA ne protège pas contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH (sida). Pour réduire le risque d'ITS, y compris l'infection par le VIH, par contact sexuel, il convient d'adopter des pratiques sexuelles sûres, ce qui comprend l'utilisation appropriée et régulière de condoms. Les risques et les avantages des options contraceptives doivent être évalués en fonction de chaque femme.

Cancérogénèse et mutagenèse

La surveillance à long terme d'utilisatrices de DEPO-PROVERA a permis de déterminer qu'il n'existait qu'une très légère augmentation globale, sinon aucune, du risque de cancer du sein, et aucune augmentation globale du risque de cancer des ovaires, du foie ou du col de l'utérus. On a par ailleurs observé un effet protecteur prolongé réduisant le risque de cancer de l'endomètre dans la population d'utilisatrices.

Cancer du sein

L'étude de l'Organisation mondiale de la santé, composante d'une analyse groupée, montrait une augmentation du RR à 2,19 (IC à 95 % : 1,23 à 3,89) de cancer du sein associé à l'utilisation de DEPO-PROVERA par les femmes dont la première exposition au médicament se situait dans les 4 années précédentes, ces femmes étant âgées de moins de 35 ans. Cependant, le RR global de toutes les utilisatrices de DEPO-PROVERA n'était que de 1,2 (IC à 95 % : 0,96 à 1,52).

[REMARQUE : Un RR de 1,0 indique qu'il n'y a ni augmentation ni diminution du risque de cancer associé à l'utilisation du médicament, par rapport à la non-utilisation de ce même médicament. Dans le cas de la

sous-population présentant un RR de 2,19, l'IC à 95 % est relativement important et ne comprend pas la valeur 1,0, indiquant par conséquent une augmentation du risque de cancer du sein dans le sous-groupe ainsi défini par rapport aux non-utilisatrices. La valeur de 2,19 signifie que les femmes dont la première exposition au médicament se situait dans les 4 années précédentes, ces femmes étant âgées de moins de 35 ans, présentent un risque 2,19 fois supérieur (IC à 95 % : 1,23 à 3,89 fois) de cancer du sein par rapport aux non-utilisatrices. D'après le National Cancer Institute, le taux d'incidence annuel moyen de cancer du sein chez les Américaines de 30 à 34 ans, toutes races confondues, est de 26,7 cas pour 100 000 femmes. Par conséquent, un RR de 2,19 augmente les statistiques de 26,7 à 58,5 cas pour 100 000 femmes. Le risque attribuable est donc de 31,8 cas par année pour 100 000 femmes.]

Les femmes qui présentent un cancer du sein ou qui en ont déjà été atteintes ne devraient pas prendre de contraceptif à base d'hormones, y compris DEPO-PROVERA, parce que le cancer du sein peut être hormonosensible. Les femmes qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer du sein ou qui présentent des nodules mammaires doivent être suivies plus étroitement.

Les femmes qui reçoivent DEPO-PROVERA doivent être sensibilisées à l'importance de pratiquer l'auto-examen des seins. Un examen clinique des seins doit aussi être fait périodiquement.

Cancer du col de l'utérus

Une augmentation statistiquement non significative du RR estimatif de cancer invasif épidermoïde du col de l'utérus a été associée à l'utilisation de DEPO-PROVERA par les femmes exposées pour la première fois au médicament avant l'âge de 35 ans (RR 1,22 à 1,28 et IC à 95 % : 0,93 à 1,70). Le taux global relatif non significatif de cancer invasif épidermoïde du col de l'utérus pour les femmes exposées à un âge quelconque au contraceptif DEPO-PROVERA était estimé à 1,11 (IC à 95 % : 0,96 à 1,29). Aucune tendance particulière du risque en fonction de la durée d'utilisation, du nombre d'utilisations depuis l'exposition initiale ou des expositions les plus récentes n'a été observée.

Appareil cardiovasculaire

Troubles thromboemboliques

La relation causale entre l'administration de DEPO-PROVERA et l'apparition de troubles thrombotiques ou thromboemboliques n'a pas été déterminée. Cela dit, des effets indésirables cérébrovasculaires et thromboemboliques ont été signalés chez des patientes obèses qui avaient reçu DEPO-PROVERA. Aucune femme ayant des antécédents de troubles thromboemboliques n'a participé aux études cliniques sur DEPO-PROVERA, et aucune donnée existante n'étaye l'innocuité de DEPO-PROVERA dans cette population. Avant de prescrire DEPO-PROVERA, le médecin doit être à l'affût des premiers signes de troubles thrombotiques (thrombophlébite, troubles vasculaires cérébraux, embolie pulmonaire et thrombose rétinienne), et il doit interrompre le traitement dès qu'il apprend ou qu'il soupçonne la survenue de tels signes.

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves et de mortalité d'origine cardiovasculaire. Des données probantes indiquent que les fumeuses de plus de 35 ans doivent s'abstenir d'utiliser des contraceptifs hormonaux.

La présence ou les antécédents familiaux de diabète, d'hypertension ou de dyslipidémie constituent d'importants facteurs de risque personnels de maladie cardiovasculaire. On ignore si la prise de contraceptifs hormonaux augmente ces risques.

Des manifestations cardiovasculaires, y compris la crise cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (p. ex., infarctus médullaire chez une grande fumeuse), sont survenues chez des femmes utilisant DEPO-PROVERA après la commercialisation du produit (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation*). On ignore si, d'une façon générale, le risque de manifestations cardiovasculaires est différent chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA par rapport aux non-utilisatrices.

Hypertension

Des manifestations cérébrovasculaires et cardiovasculaires ont été signalées chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA hypertendues. Les patientes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux, mais doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Advenant toute élévation significative de la tension artérielle pendant l'utilisation de DEPO-PROVERA chez une femme auparavant normotendue ou hypertendue, le traitement doit être interrompu (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Système endocrinien et métabolisme

Perte de densité minérale osseuse

DEPO-PROVERA réduit le taux sérique d'estrogènes et est associé à une perte statistiquement significative de densité minérale osseuse (DMO) occasionnée par l'adaptation du métabolisme osseux à un taux moins élevé d'estrogènes. Cette perte de DMO est particulièrement préoccupante lorsqu'elle survient à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. La perte osseuse augmente proportionnellement à la durée d'utilisation et peut ne pas être entièrement réversible. On ne sait pas si le fait de recevoir DEPO-PROVERA à un jeune âge peut abaisser le pic de masse osseuse et augmenter le risque de fracture ostéoporotique plus tard au cours de la vie. Chez les femmes adultes et les adolescentes, la perte de densité minérale osseuse survenant durant le traitement est en très grande partie réversible après l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone, lorsque la production d'estrogènes par les ovaires augmente.

Chez des adolescentes ayant reçu DEPO-PROVERA pendant plus de 2 ans, la DMO dans la hanche totale et le col fémoral n'est pas revenue aux valeurs initiales, même 60 mois après le traitement.

Chez les adultes, le rétablissement de la DMO moyenne dans la hanche totale, le col fémoral et la colonne lombaire n'a été que partiel, s'approchant des valeurs initiales dans les 24 mois après le traitement.

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Utilisation prolongée

Une surveillance de la DMO s'impose chez les femmes qui utilisent DEPO-PROVERA pendant plus de 2 ans, ou avant, si cela s'avère approprié sur le plan clinique. Chez les adolescentes, l'interprétation des résultats ayant trait à la DMO doit être faite en fonction de l'âge de la patiente et de la maturité de son squelette. Il faut remettre en question le traitement par DEPO-PROVERA si l'on constate une perte significative de DMO.

L'emploi de DEPO-PROVERA doit être considéré comme un facteur de risque d'ostéoporose. Par conséquent, lorsqu'on envisage de prescrire DEPO-PROVERA, on doit tenir compte des autres facteurs de risque d'ostéoporose qui sont présents chez la patiente :

- consommation soutenue d'alcool et/ou de tabac;

- usage chronique de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse, tels les anticonvulsivants et les corticostéroïdes;
- faible indice de masse corporelle ou trouble de l'alimentation tel que l'anorexie ou la boulimie;
- maladie osseuse métabolique;
- lourds antécédents familiaux d'ostéoporose.

Variation de la DMO et rétablissement de la DMO après le traitement chez la femme adulte

Dans le cadre d'une étude clinique comparative menée sans insu et sans répartition aléatoire (DEPO-PROVERA : n = 248; placebo : n = 360), des femmes adultes ayant utilisé DEPO-PROVERA (150 mg par voie i.m.) pour la contraception durant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans ont présenté des pertes de 5 à 6 % de la DMO moyenne de la colonne vertébrale et de la hanche. En comparaison, les femmes faisant partie du groupe témoin n'ont présenté aucune variation significative de la DMO. La perte de DMO était plus prononcée au cours des 2 premières années d'utilisation et a été suivie de pertes plus légères au cours des années suivantes. En ce qui a trait à la colonne lombaire, des variations moyennes de -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % et -5,38 % ont été observées après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement. Des pertes moyennes semblables de DMO ont été relevées pour la hanche totale et le col fémoral. Durant cette période, on n'a pas constaté de variations significatives de la DMO chez les femmes du groupe témoin. On peut voir au tableau 1 l'ampleur du rétablissement de la DMO chez des femmes ayant reçu une ou plusieurs injections de DEPO-PROVERA au cours de la 1^{re} à la 5^e année.

Tableau 2 – Pourcentage moyen de variation par rapport au départ de la DMO chez des femmes adultes selon la partie du squelette et la cohorte (population en intention de traiter*)

Durée de la participation à l'étude	Colonne lombaire		Hanche totale		Col fémoral	
	Depo-Provera**	Groupe témoin***	Depo-Provera**	Groupe témoin***	Depo-Provera**	Groupe témoin***
1 an	n = 135 -2,86 %	n = 253 0,22 %	n = 88 -1,56 %	n = 125 0,95 %	n = 137 -2,85 %	n = 254 0,28 %
2 ans	n = 94 -4,11 %	n = 197 0,29 %	n = 57 -3,06 %	n = 94 0,69 %	n = 95 -3,99 %	n = 195 -0,22 %
3 ans	n = 71 -4,89 %	n = 159 0,31 %	n = 42 -3,89 %	n = 77 -0,06 %	n = 72 -4,80 %	n = 159 -0,23 %
4 ans	n = 59 -4,93 %	n = 137 0,35 %	n = 31 -4,52 %	n = 70 -0,02 %	n = 58 -5,90 %	n = 138 -0,53 %
5 ans	n = 33 -5,38 %	n = 105 0,43 %	n = 21 -5,16 %	n = 65 0,19 %	n = 34 -6,12 %	n = 106 -0,27 %

Durée de la participation à l'étude	Colonne lombaire		Hanche totale		Col fémoral	
	Depo-Provera**	Groupe témoin***	Depo-Provera**	Groupe témoin***	Depo-Provera**	Groupe témoin***
Phase post-traitement 1 ^{re} année†	n = 45 -2,42 %	n = 87 0,28 %	n = 31 -0,70 %	n = 54 0,65 %	n = 45 -3,04 %	n = 86 -0,27 %
Phase post-traitement 2 ^e année†	n = 41 -1,19 %	n = 66 0,47 %	n = 25 -0,20 %	n = 43 0,84 %	n = 42 -3,11 %	n = 69 -0,36 %

* La population en intention de traiter était formée des patientes qui ont été admises à l'étude et dont la DMO a été mesurée au moment de la sélection ou au départ et au moins une fois après le début de l'étude.

** Le groupe acétate de médroxyprogestérone était formé de femmes ayant reçu une ou plusieurs injections d'acétate de médroxyprogestérone au cours de la 1^{re} à la 5^e année.

*** Le groupe témoin était formé de femmes n'ayant pas utilisé Depo-Provera au stade indiqué.

† Les femmes qui ont reçu une ou plusieurs doses de Depo-Provera et qui ont par la suite mis fin à leur traitement ont été admises à la phase post-traitement de l'étude; à partir de ce moment, les résultats relatifs à leur DMO n'ont pas été inclus dans la partie du tableau consacrée aux participantes. Pour les témoins, les résultats obtenus au cours de la 6^e et de la 7^e année figurent dans la partie post-traitement du tableau.

Après l'arrêt du traitement par DEPO-PROVERA (150 mg par voie i.m.), on a constaté un rétablissement progressif partiel des valeurs de la DMO vers les valeurs de départ au cours des 2 années qui ont suivi le traitement. Deux ans après la fin du traitement, la perte de DMO s'était atténuée; elle n'était plus que de 2,1 % dans la colonne vertébrale et les hanches. On a observé un lien entre la durée prolongée du traitement et le rétablissement moins complet de la DMO au cours des 2 années qui ont suivi la fin du traitement.

Variation de la DMO chez les adolescentes de 12 à 18 ans

On a évalué l'effet de DEPO-PROVERA (150 mg), administré pendant une période pouvant atteindre 240 semaines (4,6 ans), lors d'une étude sans insu et sans répartition aléatoire menée auprès de 389 adolescentes (âgées de 12 à 18 ans). L'emploi de DEPO-PROVERA a été associé à une diminution significative de la DMO initiale.

L'administration du médicament a été interrompue en cours d'étude (à la 120^e semaine). Le nombre moyen d'injections de DEPO-PROVERA par utilisatrice était de 9,3. La diminution de la DMO dans la hanche totale et le col fémoral était plus marquée chez celles dont le traitement avait duré plus longtemps (tableau 3). À la 240^e semaine, la diminution moyenne de la DMO était plus marquée dans la hanche totale (-6,4 %) et dans le col fémoral (-5,4 %) que dans la colonne lombaire (-2,1 %).

Chez les adolescentes, on observe généralement une augmentation de la densité osseuse durant la période de croissance qui suit la ménarche, comme on peut le voir dans la cohorte non traitée. Cela dit, les deux cohortes n'étaient pas appariées, au départ, pour l'âge, l'âge gynécologique, la race, la DMO ou d'autres facteurs ayant pu influencer sur le taux d'acquisition de DMO.

Tableau 3 – Pourcentage moyen de variation par rapport au départ de la DMO chez des adolescentes recevant ≥ 4 injections par période de 60 semaines, selon la partie du squelette et la cohorte

Durée du traitement	Depo-Provera CI (150 mg par voie i.m.)		Cohorte témoin non appariée	
	N	Variation moyenne (%)	N	Variation moyenne (%)
DMO de la hanche totale	113	-2,75	166	1,22
60 ^e semaine (1,2 ans)	73	-5,40	109	2,19
120 ^e semaine (2,3 ans)	28	-6,40	84	1,71
240 ^e semaine (4,6 ans)				
DMO du col fémoral				
60 ^e semaine	113	-2,96	166	1,75
120 ^e semaine	73	-5,30	108	2,83
240 ^e semaine	28	-5,40	84	1,94
DMO de la colonne lombaire				
60 ^e semaine	114	-2,47	167	3,39
120 ^e semaine	73	-2,74	109	5,28
240 ^e semaine	27	-2,11	84	6,40

Rétablissement de la DMO après le traitement chez l'adolescente

Le tabagisme et un traitement de longue durée ont été associés à un rétablissement moindre de la DMO après la dernière injection de DEPO-PROVERA. On trouve au tableau 4 une comparaison de l'ampleur du rétablissement de la DMO au cours d'une période pouvant atteindre 60 mois après le traitement chez des adolescentes ayant reçu DEPO-PROVERA pendant deux ans ou moins et pendant plus de deux ans. Le suivi post-thérapeutique a révélé que, chez les adolescentes traitées pendant plus de deux ans, la DMO n'est revenue aux valeurs initiales que dans la colonne lombaire après l'arrêt du traitement. Même 60 mois après le traitement, la DMO n'était pas revenue aux valeurs initiales dans le col fémoral ni la hanche totale. Chez les adolescentes de la cohorte témoin, on a observé une augmentation de la DMO tout au long de l'étude (données non présentées).

Tableau 4 – Ampleur du rétablissement de la DMO (au cours des mois suivant le traitement) chez des adolescentes, selon le nombre d’années d’utilisation de DEPO-PROVERA (2 ans ou moins vs plus de 2 ans)

Durée du traitement	2 ans ou moins		Plus de 2 ans	
	N	Variation moyenne par rapport au départ (%)	N	Variation moyenne par rapport au départ (%)
DMO de la hanche totale				
Fin du traitement	49	-1,5 %	49	-6,2 %
12 mois après le traitement	33	-1,4 %	24	-4,6 %
24 mois après le traitement	18	0,3 %	17	-3,6 %
36 mois après le traitement	12	2,1 %	11	-4,6 %
48 mois après le traitement	10	1,3 %	9	-2,5 %
60 mois après le traitement	3	0,2 %	2	-1,0 %
DMO du col fémoral				
Fin du traitement	49	-1,6 %	49	-5,8 %
12 mois après le traitement	33	-1,4 %	24	-4,3 %
24 mois après le traitement	18	0,5 %	17	-3,8 %
36 mois après le traitement	12	1,2 %	11	-3,8 %
48 mois après le traitement	10	2,0 %	9	-1,7 %
60 mois après le traitement	3	1,0 %	2	-1,9 %
DMO de la colonne lombaire				
Fin du traitement	49	-0,9 %	49	-3,5 %
12 mois après le traitement	33	0,4 %	23	-1,1 %
24 mois après le traitement	18	2,6 %	17	1,9 %
36 mois après le traitement	12	2,4 %	11	0,6 %
48 mois après le traitement	10	6,5 %	9	3,5 %
60 mois après le traitement	3	6,2 %	2	5,7 %

Lien entre la fréquence des fractures et l’utilisation ou la non-utilisation de DEPO-PROVERA (150 mg par voie i.m.) chez des femmes aptes à procréer

Une étude de cohorte rétrospective visant à évaluer le lien entre l’utilisation de DEPO-PROVERA et la fréquence des fractures osseuses a été menée auprès de 312 395 utilisatrices de contraceptifs au Royaume-Uni. On a comparé la fréquence des fractures enregistrée chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA et des femmes utilisant des contraceptifs autres que DEPO-PROVERA. Le ratio du taux d’incidence (RTI) de fracture (tous types confondus) durant la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) a été de 1,41 (IC à 95 % : 1,35-1,47). On ignore si ce taux est imputable à l’utilisation de DEPO-PROVERA ou à d’autres facteurs ayant pu influencer sur la fréquence des fractures.

Durant l’étude, lorsque l’on calculait l’exposition cumulative à DEPO-PROVERA, le taux de fracture chez les utilisatrices ayant reçu moins de 8 injections était supérieur à celui qu’affichaient les femmes ayant reçu 8 injections ou plus. Cependant, on ignore si l’exposition cumulative, qui pourrait comprendre des périodes d’utilisation intermittente – et donc des périodes de non-utilisation –, est une mesure fiable du risque, comparativement à l’exposition dans le cadre d’un traitement continu.

Très peu de fractures sont survenues dans les parties du squelette connues pour être associées à une faible DMO. La fréquence de telles fractures n'était pas plus élevée chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA que chez les non-utilisatrices. Fait important à souligner, l'étude n'a pas permis de déterminer si l'emploi de DEPO-PROVERA influait sur le taux de fracture ultérieur (plus tard dans la vie).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'ostéoporose, y compris de fractures ostéoporotiques, chez des patientes traitées par DEPO-PROVERA. L'âge de ces patientes variait de 16 à 48 ans (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation*).

Fonction corticosurrénale

La suppression clinique de la fonction corticosurrénale n'a pas été observée aux faibles doses utilisées pour la contraception (inhibition de l'ovulation).

Métabolisme glucidique

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez certaines patientes recevant DEPO-PROVERA. Les mécanismes de cette diminution sont obscurs. C'est pourquoi les patientes diabétiques doivent être surveillées attentivement pendant le traitement par DEPO-PROVERA.

Rétention liquidienne

Du fait que les progestatifs peuvent causer une certaine rétention liquidienne, on doit surveiller de près les états pathologiques pouvant être influencés par ce facteur, tels que la migraine, l'asthme ou les dysfonctionnements cardiaque ou rénal.

Modifications du poids

Un gain de poids peut être associé à l'utilisation de DEPO-PROVERA (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Gain de poids*). La majorité des études rapportent un gain de poids moyen de 5,4 lb (2,5 kg) à la fin de la première année, mais seulement 2 % des femmes ont interrompu le traitement en raison d'un gain de poids excessif. De nombreuses études indiquent que le gain de poids se produit principalement au cours de la première année d'utilisation. Cependant, il existe aussi des rapports indiquant une augmentation lente et progressive du poids qui peut atteindre en moyenne 8 lb (3,6 kg) à la fin de la deuxième année. Par contre, de 20 à 40 % des utilisatrices de DEPO-PROVERA perdent du poids au cours du traitement.

Appareil génito-urinaire

Irrégularités des saignements menstruels

Les perturbations des saignements menstruels sont fréquentes après l'administration de DEPO-PROVERA. Cela se manifeste par des saignements ou des saignotements irréguliers ou imprévisibles et, plus rarement, des saignements abondants ou continus. En cas de saignements vaginaux non diagnostiqués ou si des saignements anormaux persistent ou deviennent sévères, il faut prendre les mesures diagnostiques qui s'imposent, pour écarter l'éventualité d'une affection organique, et amorcer au besoin un traitement approprié.

Avec le temps, les irrégularités menstruelles font généralement place à l'aménorrhée. Après une première année d'utilisation de DEPO-PROVERA, environ 55 % des utilisatrices étaient aménorrhéiques, chiffre qui a atteint 68 % après 2 années d'utilisation.

L'effet contraceptif prolongé consécutif à l'injection intramusculaire de DEPO-PROVERA peut retarder ou rendre difficile à prévoir la réapparition des règles. C'est pourquoi DEPO-PROVERA n'est pas recommandé pour le traitement de l'aménorrhée secondaire ou des saignements utérins fonctionnels. Pour ces affections, on recommande plutôt un traitement par un progestatif administré par voie orale.

Système sanguin et lymphatique

Des cas de thromboembolie artérielle et veineuse ont été signalés après la commercialisation du produit par des femmes utilisant DEPO-PROVERA (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation*). On ignore si, d'une façon générale, le risque de thromboembolie artérielle et veineuse est différent chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA par rapport aux non-utilisatrices.

Parmi les facteurs de risque généraux de thromboembolie veineuse (TEV), mentionnons les suivants : antécédents personnels ou familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent de premier degré à un âge relativement jeune peut révéler une prédisposition génétique), obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et lupus érythémateux disséminé. Le risque de TEV augmente également avec l'âge et l'usage du tabac, et peut être accru temporairement en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale importante ou de traumatisme.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Il faut effectuer régulièrement des tests de la fonction hépatique en cas de suspicion ou de risque de maladie hépatique. Le médecin doit surveiller les manifestations précoces d'insuffisance hépatique. En cas de trouble hépatique, voire de suspicion de problème, le traitement doit être interrompu. L'état de santé de la patiente doit ensuite être réévalué à intervalles appropriés. En cas d'ictère, il faut envisager l'interruption du traitement.

Chez les patientes qui ont présenté un ictère, y compris un ictère cholestatique lors d'une grossesse ou de la prise de contraceptifs oraux, l'utilisation de contraceptifs hormonaux ne doit s'effectuer qu'avec extrême prudence et sous surveillance étroite.

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été occasionnellement rapportées chez des patientes traitées par DEPO-PROVERA. En cas de réaction anaphylactique, un traitement approprié doit être appliqué. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent un traitement médical d'urgence.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'utiliser DEPO PROVERA, il faut obtenir une anamnèse détaillée et effectuer un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle ainsi que l'examen des seins, du foie, des extrémités et des organes pelviens. On doit aussi réaliser un test de Papanicolaou chez les femmes actives sexuellement. On doit revoir la patiente une première fois 3 mois après la mise en route du traitement et effectuer un examen de suivi au moins 1 fois l'an par la suite, ou plus souvent si l'état de la patiente le justifie. Les femmes qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer du sein ou qui présentent des nodules mammaires doivent être suivies plus étroitement. À chaque visite annuelle, l'examen doit comprendre tous les tests effectués lors de la visite initiale (consulter la liste ci-haut ou les recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique).

Une surveillance de la densité minérale osseuse (DMO) s'impose suivant l'utilisation de DEPO-PROVERA pendant plus de 2 ans, ou avant, si cela s'avère approprié sur le plan clinique. Chez les adolescentes, l'interprétation des résultats ayant trait à la DMO doit être faite en fonction de l'âge de la patiente et de la maturité de son squelette. Il faut remettre en question le traitement par DEPO-PROVERA si l'on constate une perte significative de DMO (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Systeme nerveux

Troubles du SNC et convulsions

Quelques cas de convulsions ont été signalés chez des patientes traitées par DEPO-PROVERA. On n'a pas établi de lien clair entre ces troubles et l'utilisation de DEPO-PROVERA ou des troubles préexistants. Les femmes atteintes de troubles convulsifs, y compris l'épilepsie, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Migraines et céphalées

Advenant l'apparition ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées ayant une présentation nouvelle et survenant de manière récurrente, persistante ou sévère, il faut cesser l'administration des contraceptifs hormonaux et évaluer la cause de ces manifestations.

Chez les femmes qui souffrent de migraines, la prise de contraceptifs hormonaux peut augmenter le risque d'AVC (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Fonction visuelle

Troubles oculaires

Il faut interrompre l'administration du médicament en attendant un examen, si on observe une perte soudaine partielle ou complète de la vue ou un déclenchement soudain de proptose, de diplopie ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, il faut cesser l'administration du médicament.

Considérations périopératoires

Dans la mesure du possible, il faut cesser l'utilisation des contraceptifs hormonaux et recourir à une autre méthode contraceptive au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale non urgente pouvant accroître le risque de thromboembolie, ainsi que pendant les périodes d'immobilisation prolongée. Après une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée, l'utilisation des contraceptifs hormonaux ne doit être reprise qu'au moment des premières règles suivant l'obtention du congé de l'hôpital ou le retour à la mobilité normale.

Fonctions mentale et psychique

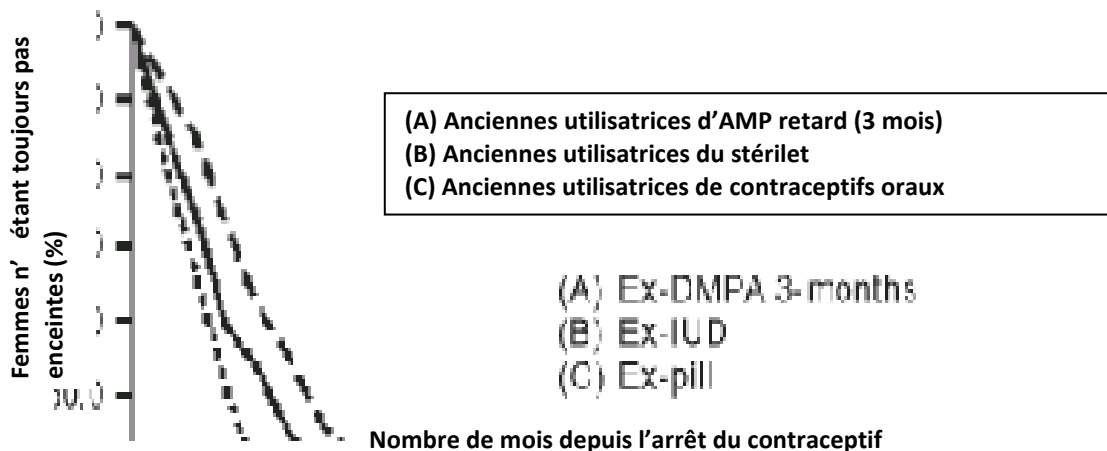
Les femmes ayant des antécédents de dépression doivent être surveillées attentivement, et l'administration du médicament doit être interrompue si une dépression grave réapparaît. Certaines femmes peuvent se plaindre de dépression de type prémenstruel pendant le traitement par DEPO-PROVERA.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Aucune preuve n'indique que DEPO-PROVERA-pourrait provoquer la stérilité. Une étude de grande envergure sur le retour de la fécondité montre que les femmes concevaient en moyenne 9 mois après la dernière injection, soit 5,5 mois après l'interruption du traitement (l'interruption du traitement est considérée comme se produisant 15 semaines après la dernière injection). De plus, il n'y a pas de différence significative avec les autres méthodes contraceptives en ce qui concerne le nombre d'utilisatrices qui conçoivent dans les 2 ans qui suivent l'interruption du recours à leur méthode de contraception (92 % des utilisatrices de DEPO-PROVERA concevaient dans les 2 ans après l'interruption contre 93 % pour le stérilet et 95 % pour les contraceptifs oraux). Il convient de communiquer ces renseignements aux femmes qui désirent concevoir dans l'année ou les 2 années qui suivent.

Taux cumulatifs de grossesse chez des femmes arrêtant d'utiliser le stérilet, les contraceptifs oraux ou DEPO-PROVERA pour concevoir



Dans certains cas, des femmes n'ont pas réussi à concevoir après l'interruption des injections de DEPO-PROVERA. Il est jusqu'ici impossible de savoir si DEPO-PROVERA ou d'autres facteurs sont responsables d'une modification de la capacité de concevoir. Il existe de nombreuses raisons pour de tels changements, dont l'avancement en âge et le déclenchement de la ménopause. Le taux d'infertilité dans la population en général est de 7 %.

- **Grossesse ectopique**

Les médecins doivent envisager la possibilité de grossesse ectopique chez les femmes utilisant DEPO-PROVERA qui se plaignent de douleurs abdominales sévères.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Pour être d'autant plus sûr que la patiente n'est pas enceinte au moment de l'administration de la première injection, il est recommandé de l'administrer uniquement pendant les 5 premiers jours d'une

période menstruelle normale ou uniquement dans les 5 premiers jours du post-partum, si la mère n'allait pas son bébé (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Les bébés issus d'une grossesse accidentelle survenue 1 ou 2 mois après l'injection de DEPO-PROVERA peuvent présenter une augmentation du risque de faible poids à la naissance, lequel à son tour est associé à une augmentation du risque de mortalité néonatale. Le risque attribuable est cependant faible, car de telles grossesses sont peu fréquentes.

Une augmentation significative de l'incidence de polysyndactylie et d'anomalies chromosomiques a été observée sur des nourrissons d'utilisatrices de DEPO-PROVERA, ce problème étant le plus marqué chez les utilisatrices âgées de moins de 30 ans. La nature indépendante de ces anomalies, l'absence de confirmation par d'autres études, l'intervalle entre l'exposition à DEPO-PROVERA et la conception et enfin, l'effet de hasard dû aux multiples comparaisons statistiques rendent une association de cause à effet improbable.

Les enfants exposés à l'acétate de médroxyprogestérone in utero que l'on a suivis jusqu'à l'adolescence ne présentaient aucun signe d'effets indésirables quelconques sur leur santé, y compris leur développement physique, intellectuel, sexuel ou social.

Plusieurs rapports suggèrent une association entre l'exposition intra-utérine aux médicaments progestatifs au cours du premier trimestre de grossesse et des malformations génitales des fœtus mâles ou femelles. Le risque d'hypospadias (de 5 à 8 cas pour 1000 naissances de garçons dans la population générale) pourrait pratiquement doubler avec l'exposition à ces médicaments. Bien que l'on ne dispose pas de données suffisantes pour quantifier le risque des fœtus femelles exposés aux médicaments, il semblerait que certains de ces médicaments induisent une légère masculinisation des organes génitaux externes des fœtus femelles. Étant donné cette situation, il serait prudent d'éviter les progestatifs au cours du premier trimestre de grossesse.

La relation causale entre DEPO-PROVERA et l'apparition de troubles thrombotiques ou thromboemboliques n'a pas été déterminée. Cela dit, après la commercialisation du médicament, on a signalé des manifestations indésirables cérébrovasculaires, cardiovasculaires et thromboemboliques qui se sont produites de 48 heures à 2 mois après l'accouchement. Dans la mesure du possible, il faut encourager les femmes à utiliser une méthode de contraception qui n'accroît pas le risque de survenue des manifestations indésirables susmentionnées au cours des trois premiers mois du post-partum.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des quantités mesurables de progestatif ont été détectées dans le lait de mères recevant DEPO-PROVERA. Deux études ont indiqué que la quantité maximale d'acétate de médroxyprogestérone pouvant être ingérée par un nourrisson dont la mère reçoit DEPO-PROVERA comme contraceptif serait d'environ 1,0 à 1,5 µg/jour (soit 0,0015 mg/jour, 0,045 mg/mois ou 0,27 mg/6 mois, c.-à-d. 0,05 mg/kg sur une période de 6 mois pour un bébé de 5,5 kg). Si les propriétés d'absorption du nourrisson et de l'adulte sont comparables, cette quantité serait trop faible pour inhiber la fonction hypophysaire du nourrisson. On n'a rapporté aucun effet indésirable lié à l'allaitement en soi ou au développement du nourrisson dans les études au cours desquelles le traitement par DEPO-PROVERA avait été mis en route 1 à 4 jours après la naissance, 7 jours après celle-ci ou dans les 6 semaines suivant la venue au monde du bébé.

Chez les mères qui allaitent traitées par DEPO-PROVERA, la composition, la quantité et la qualité du lait ne sont pas altérées.

Jusqu'à ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé chez des enfants dont les mères utilisaient DEPO-PROVERA pendant l'allaitement. Une étude portant sur des enfants exposés à l'acétate de

médoroxyprogéstérone, dont les durées médianes d'observation étaient de 14 à 16 ans, n'a fourni aucune preuve d'effet indésirable sur la croissance physique, le développement mental et le développement de l'état de santé général des enfants. Cependant, les effets à long terme sur l'enfant ne sont pas totalement compris. Il est donc recommandé d'attendre à la 6^e semaine du post-partum pour amorcer l'administration de DEPO-PROVERA chez une mère qui allaite, afin de ne pas exposer le nouveau-né aux hormones stéroïdes. La femme doit soupeser avec son médecin les risques de grossesse par rapport aux risques que pose pour son enfant l'utilisation de DEPO-PROVERA pendant l'allaitement, afin de déterminer ce qui lui convient le mieux. Cette discussion doit tenir compte du fait que des cas d'insuffisance pondérale à la naissance et de troubles de l'alimentation néonataux ont été signalés après la commercialisation du médicament chez les bébés dont la mère prenait DEPO-PROVERA pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

DEPO-PROVERA ne doit pas être utilisé avant la ménarche (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*). DEPO-PROVERA ne devrait être prescrit aux adolescentes que si les autres méthodes de contraception ont été jugées inappropriées ou inacceptables, car on ne connaît pas les effets à long terme de la perte osseuse occasionnée par ce produit durant la période critique de l'accrétion osseuse.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.5 Autres

Chez les femmes en périménopause, l'âge ne constitue pas un facteur limitatif absolu, bien qu'un traitement progestatif puisse masquer le déclenchement du climatère.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'utilisation de DEPO-PROVERA :

(A) Irrégularités menstruelles

L'un des effets indésirables le plus couramment associé à l'utilisation de DEPO-PROVERA pour la contraception est la perturbation des saignements menstruels. Cela se manifeste par des saignements ou des saignements irréguliers ou imprévisibles ou, plus rarement, par des saignements abondants ou continus.

(B) Effets indésirables non menstruels

Après les modifications menstruelles, les effets indésirables les plus courants sont le gain de poids, les céphalées et les malaises abdominaux.

Dans quelques cas, on a observé des séquelles indésirables au point d'injection comme une tuméfaction résiduelle, un changement de couleur de la peau ou un abcès stérile.

De rares cas de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été signalés.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique

courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans les études cliniques portant sur 3905 femmes recevant DEPO-PROVERA tous les 3 mois, on a enregistré un total de 8467 rapports d'effets indésirables. Les céphalées, les troubles abdominaux, la nervosité, les étourdissements et la baisse de la libido ont été signalés par plus de 5 % des patientes. La thrombophlébite a été signalée par 4 femmes (0,10 %).

A) Totalité des effets indésirables

Le tableau 5 présente une liste des effets indésirables signalés, le nombre de fois que chaque effet indésirable a été signalé et le pourcentage de patientes ayant signalé chaque effet indésirable. Le tableau 6 présente le nombre d'effets indésirables signalés par mois et le nombre de rapports d'effets indésirables pour 100 patientes « exposées » par mois.

Tableau 5 – DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS – EFFETS INDÉSIRABLES

Symptôme	N ^{bre} de fois signalé	N ^{bre} de femmes l'ayant signalé	% de femmes (n = 3905)
Céphalées	2187	682	17,46
Troubles abdominaux	990	463	11,85
Nervosité	1143	451	11,55
Étourdissements	411	232	5,94
Baisse de la libido	541	225	5,76
Asthénie	321	177	4,53
Douleurs des membres et de veines variqueuses	311	152	3,89
Nausées	209	138	3,53
Pertes vaginales	178	120	3,07
Gonflement et hypersensibilité des seins	188	114	2,92
Ballonnements	170	94	2,41
Œdème périphérique	170	87	2,22
Maux de dos	131	87	2,22
Dysménorrhée	95	69	1,77
Dépression	100	62	1,59
Acné	72	48	1,23
Prurit vulvaire	67	48	1,23
Arrêt de la pousse des cheveux/poils, alopecie	108	46	1,18
Éruptions cutanées	78	41	1,05
Bouffées de chaleur	51	40	1,02
Insomnie	54	38	0,97
Infections uro-génitales	45	34	0,87

Symptôme	N ^{bre} de fois signalé	N ^{bre} de femmes l'ayant signalé	% de femmes (n = 3905)
Inconfort oculaire	45	33	0,85
Anorexie	37	29	0,74
Augmentation de l'appétit	37	28	0,72
Douleurs thoraciques	33	28	0,72
Dysurie	39	28	0,72
Diarrhée	28	25	0,64
Brûlures d'estomac	26	23	0,59
Galactorrhée	40	22	0,56
Prurit	28	22	0,56
Curetage à cause de saignements	21	21	0,54
Douleurs	25	19	0,49
Somnolence/assoupissement	23	19	0,49
Dyspareunie	21	17	0,43
Dyspnée	30	17	0,43
Gonflement abdominal	25	17	0,43
Réactions allergiques	21	15	0,38
Chloasma	26	13	0,33
Vomissements	16	12	0,31
Constipation	19	11	0,28
Tachycardie	11	10	0,26
Troubles hépatiques non spécifiés, fonction hépatique altérée	14	10	0,26
Hirsutisme	13	10	0,26
Mictions fréquentes	11	10	0,26
Paresthésie, troubles sensoriels	13	9	0,23

Selon le tableau 6, 1135 (13,40 %) du total de 8467 rapports d'effets indésirables ont été signalés au cours de la période suivant la première injection (90 jours). On a rapporté 2070 effets indésirables (24,45 %) durant les 2 premières périodes d'injection (180 premiers jours), 2826 effets indésirables (33,38 %) durant les 3 premières périodes (270 premiers jours) et 3536 effets (41,75 %) durant les 4 premières périodes d'injection (360 premiers jours). Le nombre de patientes n'ayant rapporté aucun effet indésirable était de 2117 (54,2 %).

Tableau 6 – DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS – EFFETS INDÉSIRABLES (PAR MOIS)

Mois	N ^{bre} de patientes participant au mois indiqué	N ^{bre} de rapports	N ^{bre} de rapports/ 100 patientes
1	3905	355	9,09
2	3670	373	10,16
3	3571	407	11,40

Mois	N ^{bre} de patientes participant au mois indiqué	N ^{bre} de rapports	N ^{bre} de rapports/ 100 patientes
4	3294	290	8,80
5	3084	283	9,18
6	3004	362	12,05
7	2792	249	8,91
8	2634	218	8,28
9	2579	289	11,22
10	2419	224	9,26
11	2299	220	9,57
12	2253	266	11,81
15	1872	212	11,32
18	1659	225	13,56
21	1485	198	13,33
24	1344	194	14,43
27	1180	155	13,14
30	1037	124	11,96
33	927	127	13,70
36	827	128	15,48
39	722	112	15,51
42	664	99	14,91
45	573	84	14,66
48	474	45	9,49
51	412	52	12,62
54	350	46	13,14
57	305	44	14,43
60	263	23	8,75
63	227	19	8,37
66	201	20	9,95
69	184	17	9,24
72	157	17	10,83
75	118	12	9,32
78	91	16	17,58
81	49	3	6,12
84	1	0	0,00

Saignements

Au cours d'études américaines portant sur 3905 femmes recevant DEPO-PROVERA tous les 3 mois, on a fréquemment signalé des saignements ou des saignotements imprévisibles pendant les premiers cycles menstruels; ils ont diminué progressivement en fréquence, en durée et en quantité. Après 1 année d'utilisation, 55 % des utilisatrices étaient aménorrhéiques; ce taux atteignait 68 % après 2 années d'utilisation. Les saignements ou les saignotements ont persisté pendant plus de 10 jours par mois chez à

peu près 12 % des utilisatrices. Environ 1 à 2 % des utilisatrices ont présenté des saignements anormalement abondants ou prolongés.

Comme l'illustre le tableau ci-dessous, le pourcentage de patientes ne présentant aucun saignement ni saignotement par mois (période de 30 jours) augmente au fil du temps à partir du début de l'étude.

Mois	Pourcentage de patientes n'ayant aucun saignement ni saignotement
3	29,3
12	54,6
24	67,7
36	73,8
48	75,5
60	79,3
72	78,9

Le tableau suivant présente, pour chaque période d'injection de 90 jours, le pourcentage de jours où les patientes ont présenté des saignements et/ou des saignotements.

Période d'injection	Mois	Pourcentage de jours où les patientes ont présenté des saignements et/ou des saignotements
Première	1 - 3	25,7
Quatrième	10 - 12	11,8
Huitième	22 - 24	6,8
Douzième	34 - 36	4,8
Seizième	46 - 48	4,3
Vingtième	58 - 60	4,1
Vingt-quatrième	70 - 72	4,3

Cent quatre-vingt-quatorze (194) patientes n'ont signalé aucun saignement ni saignotement depuis la première injection jusqu'à la fin de leur participation à l'étude. Le nombre médian de jours sans saignement ni saignotement chez ce sous-groupe de femmes était de 120. Le nombre minimal de jours sans saignement ni saignotement était de 30 et le nombre maximal, de 1674.

Treize (13) patientes ont signalé des saignements et/ou des saignotements chaque jour depuis la première injection jusqu'à la fin de leur participation à l'étude.

Gain de poids

Au cours d'études américaines portant sur 3905 femmes recevant DEPO-PROVERA tous les 3 mois, on signale un gain de poids moyen de 5,4 lb (2,5 kg) à la fin de la première année, mais seulement 2 % des femmes ont interrompu le traitement en raison d'un gain de poids excessif. De nombreuses études indiquent que le gain de poids se produit principalement au cours de la première année d'utilisation.

Cependant, il existe aussi des rapports indiquant une augmentation de poids lente et soutenue pouvant atteindre en moyenne 8 lb (3,6 kg) à la fin de la deuxième année. Par contre, de 20 à 40 % des utilisatrices de DEPO-PROVERA perdent du poids au cours du traitement.

Une proportion bien supérieure de patientes ont subi une augmentation plutôt qu'une diminution de poids de plus de 15 livres. Les modifications de poids moyennes (en livres) par rapport au début du traitement étaient les suivantes :

Mois	Augmentation du poids	n
12	5,4	1644
24	8,1	960
36	11,3	567
48	13,8	282
60	14,1	150
72	16,5	109

Résultats des épreuves de laboratoire

Des épreuves de laboratoire ont été effectuées chez un échantillon de femmes plutôt que chez l'ensemble des participantes. On n'a observé aucune modification cliniquement significative des paramètres mesurés (valeurs hématologiques, urinaires et sériques).

Le nombre de femmes ayant subi un test de Papanicolaou au début de l'étude était de 2052. Dix patientes ont abandonné l'étude à cause d'un frottis de stade IV et 4, à cause d'un frottis de stade III.

B) Effets indésirables non menstruels

Les taux de survenue des effets indésirables non menstruels, rapportés lors d'études américaines portant sur 3905 femmes recevant DEPO-PROVERA tous les 3 mois, sont indiqués ci-dessous. Un total de 2253 femmes ont participé à l'étude pendant 12 mois ou plus; 827 femmes ont participé à l'étude pendant 36 mois ou plus. Le nombre total de mois-patientes d'expérience était de 82 384. Un total de 2117 femmes parmi les 3905 (54 %) n'ont signalé aucun effet indésirable.

NATURE DE L'EFFET	LISTE DES EFFETS
Troubles généraux et atteinte au point d'administration	Asthénie (5 %) Œdème périphérique (2 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : enflure axillaire, douleur, frissons, soif excessive, fièvre, douleur au point d'injection.
Troubles sanguins et lymphatiques	Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : anémie, dyscrasie sanguine.
Troubles cardiaques	Douleur thoracique, tachycardie (0,2 à 1 %)
Troubles de la vue	Inconfort oculaire (0,2 à 1 %)
Troubles digestifs	Troubles abdominaux (12 %) Nausées (4 %) Ballonnements (2 %) Anorexie, augmentation de l'appétit, diarrhée, brûlures d'estomac, gonflement abdominal, vomissements, constipation (0,2 à 1 %)

NATURE DE L'EFFET	LISTE DES EFFETS
	Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : troubles digestifs, saignement rectal.
Troubles hépatiques et biliaires	Troubles hépatiques SAP*, altération de la fonction hépatique (0,2 à 1 %) L'effet indésirable suivant est survenu chez moins de 1 % des patientes : ictère.
Troubles immunitaires	Réactions allergiques (0,2 à 1 %)
Infections et infestations	Infection urogénitale (0,2 à 1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Maux de dos (2 %) Douleur dans les membres (4 %) Crampes dans les jambes, arthralgie (1 à 5 %) L'effet indésirable suivant est survenu chez moins de 1 % des patientes : ostéoporose.
Néoplasmes (bénins, malins et non précisés, kystes et polypes compris)	Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : cancer du sein, cancer du col de l'utérus.
Troubles du système nerveux	Céphalées (17 %) Étourdissements (6 %) Somnolence ou assoupissement, paresthésie, troubles sensoriels (0,2 à 1 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : syncope, convulsions, paralysie, paralysie faciale.
Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux	Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : grossesse accidentelle, sensation d'être enceinte.
Troubles mentaux	Nervosité (12 %) Baisse de la libido (6 %) Dépression (2 %) Anorgasmie (1 à 5 %) Insomnie (0,2 à 1 %) L'effet indésirable suivant est survenu chez moins de 1 % des patientes : augmentation de la libido.
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie, mictions fréquentes (0,2 à 1 %)
Troubles des seins et de l'appareil reproducteur	Gonflement/hypersensibilité des seins (3 %) Écoulement vaginal (3 %) Leucorrhée (1 à 5 %) Douleur pelvienne (1 à 5 %) Vaginite (1 à 5 %) Dysménorrhée (2 %) Prurit vulvaire (1 %) Galactorrhée, saignements nécessitant un curetage, dyspareunie (0,2 à 1 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : modification du volume des seins, bosses dans les seins ou saignement des mamelons, absence de lactation, kystes vaginaux, absence de retour de la fécondité, hyperplasie utérine.

NATURE DE L'EFFET	LISTE DES EFFETS
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée (0,2 à 1 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : asthme, enrouement, embolie pulmonaire.
Atteintes cutanées ou sous-cutanées	Acné, alopecie, éruption (1 %) Hirsutisme, prurit (0,2 à 1 %) Urticaire (0,2 à 1 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : mélasme, chloasma, sclérodermie, transpiration excessive, odeur corporelle, peau sèche.
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur (1 %) Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1 % des patientes : varices, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'ostéoporose, y compris de fractures ostéoporotiques, chez des patientes traitées par DEPO-PROVERA. L'âge de ces patientes variait de 16 à 48 ans. Les autres effets signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, quelles qu'en soient la cause et la fréquence, sont énumérés ci-dessous. Soulignons que la nature de la pharmacovigilance est telle qu'il est difficile de déterminer si les effets signalés sont véritablement imputables à DEPO-PROVERA.

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie hémolytique, trouble hémorragique, crise drépanocytaire, infarctus splénique, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique.

Troubles cardiaques : bradycardie, infarctus du myocarde, palpitations, péricardite, éventuelle exacerbation du syndrome du QT long (d'issue mortelle), tachycardie supraventriculaire.

Troubles congénitaux et génétiques : porphyrie aiguë; suivant l'échec de la contraception : trisomie 21, trisomie 16, syndrome de Turner.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : modification de l'ouïe, acouphènes, vertiges.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénale (SAP), aspect cushingoïde, déficit estrogénique, hyperthyroïdie, hypoglycémie, hypopituitarisme, hypothyroïdie, thyroïdite.

Troubles oculaires : œdème maculaire, neuropathie ischémique optique, névrite optique, œdème papillaire, ptose, occlusion veineuse rétinienne, perte de vision, modifications de la vision.

Troubles digestifs : pancréatite aiguë, dysphagie, infarctus intestinal, ulcération buccale, vésication de la muqueuse buccale, hypertrophie des glandes salivaires.

Troubles généraux et atteinte au point d'administration : fatigue, réactions au point d'injection (y compris enflure, éruption cutanée, plaie, nécrose, œdème, infection, abcès), douleur ou sensibilité au point d'injection, atrophie ou dépression cutanée ou cicatrice persistante au point d'injection, nodule ou bosse au point d'injection, malaise, syndrome de mort subite du nourrisson (exposition intra-utérine).

Troubles hépatobiliaires : cholangite, cholélithiase, troubles de la vésicule biliaire, hépatite, hépatomégalie, ictère obstructif, insuffisance hépatique (d'issue mortelle).

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique (mortelle dans de rares cas), hypersensibilité.

Infections et infestations : salpingite, septicémie, abcès vulvaire.

Anomalies des résultats d'examens : baisse de la tension artérielle, du taux sanguin d'acide folique et des taux de facteur X (coagulation), d'estrogènes et de testostérone; augmentation de la créatininémie et des taux d'alanine aminotransférase, de phosphatase alcaline, de créatine phosphokinase et de triglycérides; hypernatrémie, hypokaliémie, élévation de la tension artérielle, leucocytose, perte de poids.

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : cachexie, soif excessive.

Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os : enflure des articulations, faiblesse musculaire, myalgie, ostéonécrose.

Néoplasmes (bénins, malins et non précisés) : leucémie aiguë, tumeur bénigne du sein, môle hydatiforme bénigne, adénofibrome du sein, maladie de Hodgkin, tumeur rénale, mélanome malin, méningiome, neurofibrome, cancer des ovaires, cancer épidermoïde du col de l'utérus, léiomyome utérin.

Troubles du système nerveux : amnésie, anosmie, ataxie, trouble de l'équilibre, hypertension intracrânienne bénigne, hémorragie cérébrale, ischémie/infarctus cérébral, thrombose veineuse cérébrale, accident vasculaire cérébral, confusion, dysarthrie, dysgueusie, perte de mémoire, migraine, myoclonie, parkinsonisme, convulsions, trouble de la parole, AVC (d'issue mortelle), paralysie du nerf moteur oculaire, accès ischémique transitoire, tremblements.

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux : exposition intra-utérine : anomalie des organes génitaux, anencéphalie, hémorragie ante partum, œuf clair, fente palatine, malformation adénomatoïde congénitale, hernie diaphragmatique congénitale, anomalies cardiaques congénitales, mégacôlon congénital, malformation de l'oreille (SAP), grossesse ectopique, atrésie de l'œsophage, anasarque fœtoplacentaire, hydrocéphalie, hypospadias, retard de croissance intra-utérine, difformité des membres, microcéphalie, rétention fœtale, polydactylie, hydramnios, prématurité, artère ombilicale unique, malformation crânienne, spina bifida, fausse couche, mortinatalité, pied bot, fistule trachéo-œsophagienne.

Troubles mentaux : psychose aiguë, agitation, anxiété, trouble d'hyperactivité/déficit de l'attention, dysphémie, trouble de l'alimentation, irritabilité, sautes d'humeur, paranoïa, tendances suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle, néphrolithiase, syndrome néphrotique, protéinurie, infarctus rénal, rétention urinaire.

Troubles des seins et de l'appareil reproducteur : dysplasie cervicale, mastose sclérokystique, ménorragie, kyste de l'ovaire, ménopause précoce, kyste de l'utérus, dysplasie vaginale, vésiculation de la muqueuse vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, épistaxis, œdème laryngé, laryngospasme, œdème oropharyngé.

Atteintes cutanées ou sous-cutanées : œdème angioneurotique, érythème polymorphe, érythème noueux, œdème du visage, lipodystrophie acquise, aggravation de la porphyrie.

Troubles vasculaires : thrombose artérielle, embolie, purpura rhumatoïde, hypotension orthostatique, thrombose veineuse (mortelle dans de rares cas).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

In vitro, l'acétate de médroxyprogestérone subit principalement une hydroxylation catalysée par la CYP3A4. On ignore quels sont les effets cliniques des inducteurs et des inhibiteurs de cette isoenzyme sur l'acétate de médroxyprogestérone, puisque l'on n'a pas mené d'études sur les interactions médicamenteuses visant précisément à évaluer de tels effets.

Les résultats d'une étude indiquent que l'administration intramusculaire d'acétate de médroxyprogestérone peut induire ou activer la CYP3A4 et ainsi augmenter la biotransformation de nombreux substrats de cette isoenzyme.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aminoglutéthimide : L'aminoglutéthimide administré en concomitance avec DEPO-PROVERA (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP) peut réduire de façon significative la concentration sérique d'AMP. Les utilisatrices de DEPO-PROVERA doivent être prévenues de la possibilité de réduction d'efficacité du produit lorsqu'il est utilisé en concomitance avec l'aminoglutéthimide ou un médicament apparenté à celui-ci.

Rifampicine : La rifampicine peut augmenter la biotransformation des agents progestatifs d'origine exogène. On a observé que la noréthindrone était particulièrement affectée, une réduction de ses concentrations plasmatiques s'étant produite. La mesure dans laquelle la rifampicine peut altérer la biotransformation des autres progestatifs reste à déterminer; la possibilité d'une interaction doit être envisagée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les résultats de certaines épreuves de la fonction endocrinienne, et peut-être également de la fonction hépatique, peuvent être modifiés pendant le traitement par DEPO-PROVERA. Par conséquent, advenant l'obtention de résultats anormaux chez une femme prenant DEPO-PROVERA, il est recommandé de répéter ces épreuves de 6 à 12 mois après le retrait du médicament.

Le chimiste clinicien ou le pathologiste à qui l'on soumet des échantillons de sang ou de tissus aux fins d'une épreuve diagnostique ou d'analyses biochimiques doit être informé que la patiente suit un traitement progestatif.

Les paramètres de laboratoire suivants peuvent être affectés par l'utilisation de DEPO-PROVERA :

- (a) taux de gonadotrophine : inhibition du pic de LH au milieu du cycle;
- (b) taux plasmatiques de progestérone : inhibition de l'ovulation et par conséquent du pic postovulatoire de progestérone;
- (c) taux plasmatiques d'estrogènes : ne dépassent pas les concentrations correspondant à la première moitié de la phase proliférative;

- (d) taux plasmatiques de cortisol : ne sont pas influencés de façon significative par la dose utilisée pour la contraception;
- (e) test de tolérance au glucose : occasionnellement, on peut observer un certain degré d'intolérance au glucose;
- (f) taux plasmatiques des lipides : on a observé une réduction du taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) lors de certaines études; on n'a pas encore déterminé la signification clinique de cette observation;
- (g) taux urinaires de prégnandiol. (Remarque : DEPO-PROVERA n'interfère pas avec le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine [HCG], ni sur le plan chimique ni sur le plan pharmacologique.)

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Pharmacodynamie

DEPO-PROVERA (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP) est un stéroïde progestatif de source naturelle (soja) à longue durée d'action. Sa longue durée d'action est le résultat d'une lente absorption à partir du point d'injection. DEPO-PROVERA ne contient pas d'estrogènes.

Pour la contraception, DEPO-PROVERA inhibe la sécrétion des gonadotrophines, cette inhibition empêchant à son tour la maturation folliculaire et l'ovulation et occasionnant un amincissement de l'endomètre. Des effets progestatifs supplémentaires peuvent également contribuer à l'efficacité contraceptive de DEPO-PROVERA, dont la transformation et l'entretien d'un endomètre hostile à l'implantation de l'œuf et l'épaississement de la glaire cervicale qui rend plus difficile la pénétration des spermatozoïdes dans le col de l'utérus.

Lorsque DEPO-PROVERA est administré par voie parentérale à des femmes présentant des taux adéquats d'estrogènes endogènes, il transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire.

L'endométriopse est un trouble estrogénodépendant survenant chez la femme en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence de tissu pseudo-endométrial (glandes et stroma) en dehors de la muqueuse utérine. On croit que l'efficacité de DEPO-PROVERA contre l'endométriopse est attribuable à plusieurs mécanismes, notamment l'inhibition de la production de gonadotrophine, l'induction de la décidualisation suivie de l'atrophie des implants endométriosiques, la prévention de la maturation folliculaire et de l'ovulation et enfin, la baisse du taux d'estrogènes circulants.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone chez une population de femmes adultes

	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Cl	Vd
Dose unique moyenne 150 mg par voie i.m.	1 à 7 ng/mL	n.d.	~ 1000	n.d.	1600 à 4000 L/jour	20 ± 3 L

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; n.d. = non disponible; $T_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max} ; Vd = volume de distribution

Absorption

Après l'administration intramusculaire, l'acétate de médroxyprogestérone est libéré lentement à partir du point d'injection, produisant ainsi un apport lent mais régulier de médicament et de substances liées

au médicament dans la circulation sanguine. En moyenne, le délai nécessaire pour obtenir la concentration sanguine maximale d'acétate de médroxyprogestérone est de 4 à 20 jours. Après l'injection par voie intramusculaire d'une dose unique de 150 mg de DEPO-PROVERA, les concentrations d'acétate de médroxyprogestérone, mesurées par radio-immunos dosage après extraction, augmentent pendant environ 3 semaines pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales de 1 à 7 ng/mL.

Les concentrations d'acétate de médroxyprogestérone circulant peuvent être détectées jusqu'à 7, voire 9 mois après l'injection. Une augmentation du volume injecté d'acétate de médroxyprogestérone produit une accélération du taux d'absorption et une augmentation des concentrations sériques. Cependant, la proportion absorbée n'est pas modifiée.

Distribution

L'acétate de médroxyprogestérone se lie aux protéines dans une proportion d'environ 90 à 95 %. Le volume de répartition est évalué à 20 ± 3 litres. L'AMP traverse la barrière hémato-encéphalique et est excrété dans le lait maternel.

L'acétate de médroxyprogestérone se fixe principalement à l'albumine sérique; elle ne se fixe pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).

Métabolisme

Le métabolite principal identifié de l'acétate de médroxyprogestérone est le 17-acétate de la 6 α -méthyl-6 β ,17 α ,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione, lequel est excrété dans l'urine. De nombreux autres métabolites ont été identifiés. Cependant, ceux-ci n'ont pas été bien quantifiés jusqu'ici. La biotransformation peut être influencée par la voie d'administration ainsi que par l'état physique du médicament.

Élimination

La demi-vie terminale de l'acétate de médroxyprogestérone est d'environ 30 à 60 heures. La demi-vie d'élimination après l'injection intramusculaire est d'environ 6 semaines, reflétant l'absorption prolongée du médicament à partir du point d'injection intramusculaire. Les concentrations diminuent ensuite de façon exponentielle jusqu'à devenir indétectables (< 100 pg/mL) environ 120 à 200 jours après l'injection. La clairance plasmatique rapportée est d'environ 1600 à 4000 litres par jour. L'acétate de médroxyprogestérone (en tant que glycuconjugué) est excrété principalement dans les selles, par l'intermédiaire de sécrétions biliaires.

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisance hépatique**

L'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de DEPO-PROVERA est inconnu. Cela dit, l'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé et éliminé principalement par le foie. Les hormones stéroïdes pourraient être faiblement métabolisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

- **Insuffisance rénale**

L'effet des maladies rénales sur la pharmacocinétique de DEPO-PROVERA est inconnu.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Protéger contre le gel. Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Agiter vigoureusement avant l'utilisation. Garder hors de la portée des enfants. Conserver les fioles en position verticale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

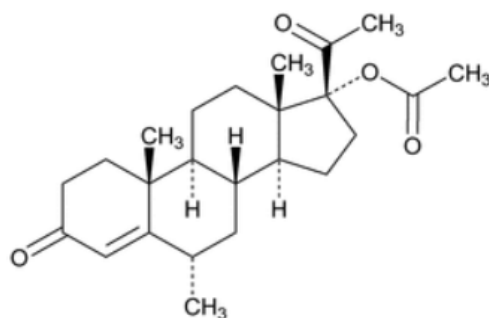
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de médroxyprogestérone

Nom chimique : (1) (6 α)-17-(acétyloxy)-6-méthylprégn-4-ène-3,20-dione; (2) acétate de la 17-hydroxy-6 α -méthylprégn-4-ène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₄O₄ 386,53

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de médroxyprogestérone est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, inodore et stable dans l'air. Elle est librement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et le dioxane, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau. Son point de fusion se situe entre 200 et 210 °C. Le c log P est de 1,467.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Contraception

L'efficacité, l'innocuité et l'acceptabilité de DEPO-PROVERA comme contraceptif, administré en injection intramusculaire unique de 150 mg tous les 90 jours, ont été évaluées lors d'une étude multicentrique effectuée par 54 investigateurs aux États-Unis.

Protocole

À l'entrevue initiale, un examen pelvien, une mesure du poids et de la tension artérielle, des épreuves de laboratoire et un test de Papanicolaou ont été effectués. Chez toutes les participantes, l'injection initiale de DEPO-PROVERA a été administrée vers la fin des règles ou le lendemain de la fin des règles. Des cartes-calendriers mensuelles ont été distribuées pour la consignation des périodes menstruelles, et les participantes ont reçu des instructions détaillées concernant les effets indésirables possibles (aménorrhée, saignements irréguliers). Enfin, on a établi le calendrier des examens de suivi et des

prochaines injections (3 mois plus tard). Tous les mois, on interviewait les patientes et on recueillait leurs cartes-calendriers mensuelles. Tous les 3 mois, les participantes devaient se présenter pour leurs injections de suivi, et des mesures du poids et des épreuves de laboratoire étaient effectuées. Lors de cette visite, on interviewait de nouveau les participantes pour évaluer l'acceptation du traitement, ses effets indésirables et tout signe de grossesse. Des examens pelviens de suivi, des frottis vaginaux et des mesures de la tension artérielle ont été effectués 1 an après la première injection (au moment de la cinquième injection).

Nombre de patientes et durée de l'étude

Cinquante-quatre investigateurs ont inscrit 3905 patientes à l'étude. Le tableau 8 présente le nombre de patientes toujours inscrites à l'étude au mois indiqué. Par exemple, 2253 patientes ont participé à l'étude pendant 12 mois ou plus et 827 patientes, pendant 36 mois ou plus. La durée médiane de participation était de 13 mois. Le 10^e percentile était de 3 mois, alors que le 90^e percentile était de 51 mois, la durée minimale de la participation étant de 1 mois et la durée maximale, de 84 mois. Le nombre total de mois-patientes d'exposition au médicament était de 82 384.

TABLEAU 8					
DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS					
NOMBRE DE PATIENTES TOUJOURS INSCRITES À L'ÉTUDE AU MOIS INDICÉ					
Mois d'étude	N ^{bre} de patientes	Mois d'étude	N ^{bre} de patientes	Mois d'étude	N ^{bre} de patientes
0 - 1	3905	29	1068	57	305
2	3670	30	1037	58	285
3	3571	31	984	59	267
4	3294	32	950	60	263
5	3084	33	927	61	250
6	3004	34	887	62	238
7	2792	35	857	63	227
8	2634	36	827	64	215
9	2576	37	765	65	206
10	2419	38	735	66	201
11	2288	39	622	67	199
12	2253	40	685	68	190
13	2030	41	673	69	184
14	1915	42	664	70	182
15	1872	43	606	71	174
16	1776	44	588	72	157
17	1704	45	573	73	143
18	1659	46	525	74	129
19	1567	47	493	75	118
20	1514	48	474	76	110
21	1485	49	436	77	97
22	1422	50	417	78	91
23	1367	51	412	79	77
24	1344	52	375	80	67
25	1251	53	358	81	49

TABLEAU 8					
DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS					
NOMBRE DE PATIENTES TOUJOURS INSCRITES À L'ÉTUDE AU MOIS INDIQUÉ					
Mois d'étude	N ^{bre} de patientes	Mois d'étude	N ^{bre} de patientes	Mois d'étude	N ^{bre} de patientes
26	1200	54	350	82	23
27	1180	55	326	83	3
28	1116	56	316	84	1
Nombre total de mois-patientes d'exposition					82 384

Description des patientes

L'âge médian des patientes était de 26 ans; 11,3 % des patientes étaient âgées de 19 ans ou moins; 85,7 %, de 20 à 39 ans et 3 %, de 40 ans ou plus.

Les femmes de race blanche représentaient 54,7 % du groupe total. Le nombre médian de mois écoulés depuis le dernier accouchement ou la dernière fausse couche était de 6 mois. Le nombre médian de grossesses par femme était de 3. Le nombre médian d'enfants par femme était de 3. Enfin, 65,3 % des patientes n'avaient jamais eu d'avortement.

Endométriose

L'acétate de médroxyprogestérone s'est révélé efficace pour le traitement de l'endométriose dans le cadre d'une vaste expérience clinique, mais aucun essai clinique déterminant n'a été réalisé avec la préparation DEPO-PROVERA destinée à l'administration intramusculaire.

14.2 Résultats de l'étude

Résultats sur l'efficacité

Au total, 15 (0,38 %) des 3905 patientes ont abandonné l'étude à cause de l'échec de la méthode contraceptive (grossesse accidentelle). Le taux cumulatif d'abandon sur 12 mois (abandons pour 100 femmes - méthode des tables de survie) à cause d'une grossesse était de 0,32 (erreur-type : 0,11).

Le taux de grossesses accidentelles à 12 mois (taux d'échec), calculés d'après la méthode des tables de survie, est de 0,32 pour 100 femmes. Le taux d'échec à 24 mois est de 0,44 grossesse pour 100 femmes; à 36 mois, ce taux se chiffre à 0,75 pour 100 femmes. Le tableau 9 résume les taux cumulatifs d'abandon à cause d'une grossesse, en fonction des mois d'étude au cours desquels les patientes ont abandonné l'étude pour cette raison.

TABLEAU 9					
DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS					
ABANDONS/ÉCHECS (À CAUSE D'UNE GROSSESSE)					
Mois	N ^{bre} de patientes toujours inscrites au mois indiqué	Abandons	Taux pour l'intervalle	Taux cumulatif	Erreur-type – taux cumulatif
3	3571	1	0,0003	0,0003	0,0003
4	3294	2	0,0006	0,0009	0,0005
6	3004	2	0,0007	0,0016	0,0007

TABLEAU 9					
DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS ABANDONS/ÉCHECS (À CAUSE D'UNE GROSSESSE)					
Mois	N ^{bre} de patientes toujours inscrites au mois indiqué	Abandons	Taux pour l'intervalle	Taux cumulatif	Erreur-type – taux cumulatif
7	2792	1	0,0004	0,0019	0,0008
9	2576	1	0,0004	0,0023	0,0009
10	2419	1	0,0004	0,0027	0,0010
12	2253	1	0,0004	0,0032	0,0011
15	1872	1	0,0005	0,0037	0,0012
23	1367	1	0,0007	0,0044	0,0014
29	1068	1	0,0009	0,0053	0,0017
33	927	2	0,0022	0,0075	0,0023
39	722	1	0,0014	0,0089	0,0026

Abandons

Le tableau 10 présente la répartition des abandons par cause d'abandon. Seules les causes communes à plus de 1 % des femmes participant à l'étude sont indiquées.

TABLEAU 10		
DEPO-PROVERA TOUS LES 90 JOURS CAUSES D'ABANDON DE L'ÉTUDE		
Causes	N ^{bre} de femmes	% du total de femmes (n = 3905)
Étude terminée	1086	27,81
Patientes perdues de vue en cours de suivi	774	19,82
Objections du conjoint : difficulté à se rendre à la clinique; désir de grossesse; coût; raisons personnelles; contraception n'est plus nécessaire	568	14,55
Saignements	326	8,35
Effets indésirables (non précisés)	245	6,27
Déménagement	215	5,51
Conseil de la clinique ou d'un médecin privé	126	3,23
Aménorrhée	86	2,20
Gain de poids excessif	78	2,00
Causes inconnues	68	1,74
Hystérectomie, ligature des trompes	61	1,56
Céphalées	39	1,00

Taux de poursuite du traitement

Le taux espéré de poursuite du traitement pour une période de temps spécifique peut être calculé en soustrayant de 100 le taux d'abandon toutes causes confondues (sauf l'abandon pour fin d'étude). Les taux escomptés (selon la méthode des tables de survie) de poursuite du traitement pour une période donnée sont les suivants :

Mois	Taux de poursuite du traitement	Erreur-type
12	56,13 %	0,80 %
24	38,82 %	0,81 %
36	28,97 %	0,78 %
48	23,50 %	0,77 %
60	19,71 %	0,79 %
72	16,71 %	0,83 %

Conclusion

DEPO-PROVERA, administré à raison d'une dose unique de 150 mg par injection intramusculaire tous les 90 jours, s'est révélé une méthode contraceptive sûre, efficace et bien tolérée par la majorité des patientes.

Le tableau suivant présente les taux de grossesse rapportés avec diverses formes de contraception, y compris l'absence de méthode contraceptive. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui tombent enceintes au cours de la première année d'utilisation de la méthode en question.

DEPO-PROVERA, suspension aqueuse stérile		
Grossesses rapportées pour 100 femmes, par an		
Méthode	Taux minimal attendu	Taux typique
DEPO-PROVERA	0,3	0,3
Stérilisation féminine	0,2	0,4
Stérilisation masculine	0,1	0,15
Contraceptifs oraux (« la pilule »)	0,1 à 0,5	3
Stérilet Cuivre T 380A	0,8	3
Condom	2	12
Diaphragme	6	18
Éponge Femmes n'ayant jamais eu d'enfants	6	18
Mères	9	28
Capsule cervicale	6	18
Retrait du pénis	4	18
Abstinence périodique	1 à 9	20
Spermicides	3	21
Hasard (pas de contraception)	85	85

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie chronique :

Le rat et la souris

Lors d'études d'une durée de 18 mois sur des souris ayant reçu 2, 100 ou 200 mg/kg (soit 3, 150 ou 300 fois la dose humaine), on n'a pas observé de développement de néoplasie lié au traitement. Même la dose massive n'a produit qu'une toxicité minimale. On n'a pas observé d'effets indésirables graves chez des rats à qui l'on avait administré 2, 100 ou 200 mg/kg de produit lors d'études de carcinogénicité d'une durée de 24 mois.

Le chien beagle

Deux études de toxicité d'une durée de 7 ans portant sur des chiens beagles ont été effectuées en utilisant l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) à des doses variant de 1 à 25 fois la dose contraceptive humaine. L'AMP et la progestérone ont provoqué un anestrus, de l'obésité, des augmentations de la production d'hormone de croissance, des cas d'acromégalie, d'altération du métabolisme des glucides, des endocrinopathies multiples, des glomérulopathies et une stimulation marquée de la glande mammaire entraînant la formation d'hyperplasies et de néoplasies. Ces tumeurs n'étaient pas de type histologique nouveau. Le traitement progestatif semblait stimuler la croissance des mêmes types de tumeurs que ceux qu'on s'attendait d'observer chez les chiens témoins, soit, habituellement, le type complexe ou « mixte ». On a découvert des carcinomes mammaires sur des chiennes traitées par l'AMP dans les 2 études et sur des chiennes traitées par la progestérone dans la seconde étude.

Le Committee on Safety of Medicines (Royaume-Uni) et 3 groupes d'experts internationaux ont examiné les résultats et les observations des études sur le chien beagle et en ont conclu que la chienne beagle n'est pas un modèle approprié pour tester la carcinogénicité mammaire des dérivés de la progestérone tels que DEPO-PROVERA (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP).

En raison des différences existant entre la chienne beagle et la femme quant à la sensibilité aux progestatifs et à leur biotransformation, les résultats de carcinogénicité positive chez la chienne beagle ne peuvent plus être considérés comme indicateurs d'un danger significatif pour les femmes.

Le macaque

Lors d'une étude de toxicité d'une durée de 10 ans portant sur des macaques, l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) a été administré à des doses correspondant à 1 fois, 10 fois et 50 fois la dose contraceptive employée chez la femme. Des nodules mammaires diagnostiqués comme étant des hyperplasies nodulaires en foyer de la glande mammaire ont été découverts sur 3 des 7 survivantes du groupe recevant la dose intermédiaire (10 fois la dose contraceptive recommandée chez la femme). Les lésions ne présentaient aucun signe de malignité. Du fait que ces lésions étaient non évolutives et non invasives et que plusieurs lésions de ce type sont connues pour leur apparition et régression subséquente, on en a conclu que la présence de ce type de lésions mammaires non malignes chez 3 singes traités par l'AMP ne représentait pas une menace potentielle de cancer du sein pour les femmes utilisant DEPO-PROVERA comme contraceptif.

Des lésions diagnostiquées comme étant des cancers de l'endomètre ont été observées chez 2 des 12 animaux survivants du groupe recevant la dose la plus élevée (50 fois la dose contraceptive recommandée chez la femme). Ces 2 singes étaient des animaux de remplacement; l'un avait été traité pendant 111 mois et l'autre, pendant 125 des 130 mois de l'étude (1 mois = 28 jours). La morphologie

cellulaire des lésions était remarquablement similaire à celle des plaques épithéliales que l'on observe chez les singes mais non chez les humains. Il est possible que l'AMP ait créé un milieu utérin permettant la prolifération d'un type de cellules épithéliales présent dans l'endomètre des macaques et d'autres primates non humains. Sous l'influence de la progestérone, ce type de cellules épithéliales répond à l'implantation en proliférant et en formant une plaque épithéliale. On peut facilement distinguer les cellules composant cette plaque des cellules épithéliales normales de l'endomètre. Sous l'influence de la progestérone ou d'un progestatif, ce type de cellules épithéliales prolifère également et forme une plaque en réponse à un traumatisme de l'endomètre provoqué expérimentalement. Les résultats des observations au microscope électronique indiquent que les néoplasmes étaient malins, d'origine non mésoenchymateuse mais bien épithéliale et donc d'un type cellulaire non provoqué ou stimulé par les progestatifs chez la femme. On en a conclu qu'indépendamment de la cause de ces lésions, leur fréquence d'apparition ne signifiait pas que DEPO-PROVERA était cancérogène chez les femmes l'utilisant comme contraceptif.

Mutagénicité :

Lors de 3 tests de mutagénicité différents, l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) n'a fait preuve d'aucune propriété mutagène. L'AMP n'était pas mutagène dans le test salmonelle/microsomes (test d'Ames); il n'induisait pas de fragmentation de brins simples d'ADN lors d'un essai d'élution alcaline/dommage sur l'ADN. Lors du test du micronoyau, l'AMP administré à raison de 100 fois la dose contraceptive humaine n'a pas induit de micronoyaux (c.-à-d. qu'il n'était pas clastogène et qu'il ne causait pas de répartition anormale du matériel chromosomique).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les études n'ont pas révélé d'atteinte à la fécondité pour ce qui est des études de première et deuxième génération. Chez le rat, l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) pourrait avoir certains effets sur les systèmes génitaux, mais les techniques standard d'étude de tératogénicité n'ont pas démontré d'effets sur les systèmes non génitaux. L'AMP a donné lieu à la formation de fentes palatines chez le lapin, cet effet étant attribué à la sensibilité particulière de cette espèce animale à l'activité glucocorticoïde du médicament.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **DEPO-PROVERA**^{MD}

Suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **DEPO-PROVERA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DEPO-PROVERA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Faible densité osseuse (ostéoporose) : **DEPO-PROVERA** peut entraîner une diminution de la densité des os, laquelle peut favoriser l'apparition d'une ostéoporose ou de fractures osseuses. Plus la durée d'utilisation de ce médicament est longue, plus la densité osseuse diminue. Les effets de **DEPO-PROVERA** sur les os ne sont pas toujours réversibles après l'arrêt du traitement. De plus, ils sont préoccupants durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, puisque c'est à cet âge que notre densité osseuse augmente et que nos os se fortifient pour le reste de notre vie.
- N'utilisez **DEPO-PROVERA** que si vous et votre professionnel avez conclu que c'est le seul traitement qui vous convient.
- La durée du traitement devrait être la plus courte possible.
- Votre professionnel de la santé et vous devez réévaluer régulièrement les bienfaits que vous procure ce traitement ainsi que les risques auxquels il vous expose.
- Vous ne devez pas fumer. La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves touchant le cœur et les vaisseaux sanguins.
- **DEPO-PROVERA NE VOUS PROTÈGE PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris l'infection par le VIH (sida). Vous devez utiliser des condoms (en latex ou en polyuréthane) pour réduire le risque d'ITS.
- Les femmes qui envisagent l'emploi de **DEPO-PROVERA** doivent être informées des préoccupations qui existent quant à la possibilité que **DEPO-PROVERA** augmente le risque d'infection par le VIH, de l'incertitude à propos de l'existence d'un lien causal et des mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de contracter le VIH.

Pourquoi utilise-t-on DEPO-PROVERA?

- la contraception (prévention des grossesses);
- le traitement de l'endométriose.

Comment DEPO-PROVERA agit-il?

Contraception : **DEPO-PROVERA** empêche les femmes de tomber enceintes de trois façons différentes :

- il empêche la maturation des ovules produits dans les ovaires;
- il modifie le revêtement de l'utérus (l'endomètre);
- il provoque l'épaississement des sécrétions (mucus) du col de l'utérus.

En tant que méthode contraceptive, **DEPO-PROVERA** est efficace à plus de 99,7 %.

Traitement de l'endométriose : DEPO-PROVERA aide à réduire le volume du tissu endométrial qui s'est formé à l'extérieur de l'utérus.

Quels sont les ingrédients de DEPO-PROVERA?

Ingrédient médicinal : acétate de médroxyprogestérone.

Ingrédients non médicinaux : parahydroxybenzoate de méthyle, polyéthylèneglycol, polysorbate, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium et eau pour injection. Ce médicament peut également contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

DEPO-PROVERA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Fliale contenant une suspension aqueuse stérile dosée à 50 mg/mL ou à 150 mg/mL
Seringue préremplie contenant une suspension aqueuse stérile dosée à 150 mg/mL

N'utilisez pas DEPO-PROVERA dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte ou vous pensez l'être;
- vous n'avez pas encore eu vos premières règles;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou inexplicables;
- vous avez du sang dans votre urine;
- vous avez ou vous pensez avoir un cancer du sein, de l'utérus ou des ovaires, ou un cancer qui évolue en réponse à l'administration de progestérone;
- vous avez des bosses ou des anomalies inexplicables aux seins;
- vous avez eu une thrombophlébite (inflammation des veines) ou des caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou une autre région du corps;
- vous avez des troubles de la coagulation, lesquels augmentent le risque de caillots sanguins auquel vous êtes exposée;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, ou une maladie du cœur ou des artères coronaires;
- vous avez une hypertension (haute pression) sévère;
- votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est très élevé;
- vous fumez et vous avez plus de 35 ans;
- vous avez un diabète qui a entraîné des complications;
- vous avez déjà eu une perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil;
- vous avez ou avez déjà eu des migraines;
- vous avez la jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), une maladie du foie ou une tumeur au foie;
- vous êtes allergique à l'acétate de médroxyprogestérone ou à un autre ingrédient de **DEPO-PROVERA**.

Si vous souhaitez tomber enceinte d'ici peu de temps, vous devez discuter d'autres possibilités de traitement avec votre professionnel de la santé, car **DEPO-PROVERA** n'est peut-être pas le traitement qui vous convient.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir DEPO-PROVERA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- cancer du sein (vous ou un membre de votre famille), résultats anormaux de l'examen des seins ou de la mammographie;
- diabète (vous ou un membre de votre famille);
- convulsions, crises convulsives ou épilepsie;
- migraines (maux de tête);
- asthme;
- crise cardiaque ou autres problèmes cardiaques;
- accident vasculaire cérébral ou caillots sanguins (troubles de la coagulation);
- problèmes aux reins;
- hypertension (haute pression) – vous ou un membre de votre famille;
- dépression;
- règles peu abondantes ou irrégularités menstruelles;
- tabagisme ou antécédents de tabagisme;
- analyses de laboratoire ou intervention chirurgicale prévues.

Autres mises en garde

Infections transmissibles sexuellement : DEPO-PROVERA pourrait augmenter le risque d'infection par le VIH. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment réduire au minimum le risque de contracter le VIH.

Faible densité osseuse (ostéoporose) : DEPO-PROVERA peut entraîner une diminution de la densité des os. Voici d'autres facteurs de risque de perte de densité minérale osseuse :

- maladie des os;
- lourds antécédents familiaux d'ostéoporose;
- emploi de certains stéroïdes ou de certains médicaments servant à prévenir les convulsions;
- forte consommation d'alcool;
- tabagisme;
- faible poids ou troubles de l'alimentation (anorexie mentale ou boulimie).

Discutez avec votre professionnel de la santé des mesures à prendre pour :

- réduire au minimum votre risque de diminution de la densité osseuse;
- fortifier vos os.

Cancer : L'emploi de **DEPO-PROVERA** n'est pas associé à une hausse du risque de cancer du foie, du sein, des ovaires ou du col de l'utérus, et il entraîne une diminution du risque de cancer de l'utérus.

Certaines femmes qui prenaient **DEPO-PROVERA** ont eu un cancer du sein. Elles présentaient les caractéristiques suivantes :

- elles avaient moins de 35 ans lorsqu'elles ont reçu l'un ou l'autre de ces médicaments.

ET

- elles ont utilisé l'un ou l'autre de ces médicaments dans les quatre ans qui ont précédé l'établissement du diagnostic de cancer du sein.

Discutez avec votre professionnel de la santé de l'auto-examen des seins.

Caillots sanguins : Si vous présentez à un moment ou à un autre les facteurs de risque de caillot sanguin énumérés ci-dessous, parlez-en à votre professionnel de la santé :

- tabagisme (vous vous mettez à fumer);
- obésité;
- chirurgie lourde récente (p. ex., remplacement de la hanche ou du genou);
- immobilisation prolongée (voyage en avion ou autre);
- lupus.

Grossesse : Vous ne devez pas utiliser **DEPO-PROVERA** si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. Ce médicament n'empêchera pas la grossesse de se poursuivre, mais il peut nuire au développement normal du bébé.

Combien de temps après l'arrêt des injections pourrez-vous tomber enceinte?

Si vous souhaitez tomber enceinte, informez-en votre professionnel de la santé. **DEPO-PROVERA** ne vous rendra pas stérile, mais il faut attendre un certain temps après la dernière injection pour que ses effets disparaissent. La plupart des femmes doivent attendre entre 6 et 8 mois après la dernière injection pour recommencer à ovuler et avoir des règles normales, et donc pour pouvoir tomber enceintes.

Après la dernière injection, la proportion de femmes qui tombent enceintes :

- dans les 6 mois est de 54 %;
- en l'espace d'un an est de 76 %;
- en l'espace de deux ans est de 92 %.

Dans certains cas, il peut s'écouler plus de deux ans avant qu'une femme qui a cessé de recevoir **DEPO-PROVERA** puisse tomber enceinte. Il est à noter que le temps qui s'écoule entre l'administration de la dernière injection et la conception ne dépend pas de la durée du traitement.

Que faire si vous NE souhaitez PAS tomber enceinte après avoir cessé les injections?

Vous devez commencer à utiliser une autre méthode de contraception 3 mois après votre dernière injection.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DEPO-PROVERA :

- aminoglutéthimide (médicament utilisé pour le traitement du syndrome de Cushing);
- rifampine (médicament utilisé pour le traitement de divers types d'infection, dont la tuberculose).

Comment DEPO-PROVERA s'administre-t-il?

DEPO-PROVERA sera injecté par un professionnel de la santé dans les muscles des fesses ou du haut du bras.

Dose habituelle

Pour la contraception :

Première injection

- Si, à votre avis, vos règles ne sont pas régulières, effectuez un test de grossesse avant de recevoir la première injection.
- Votre première injection doit être effectuée dans les 5 premiers jours de vos règles. Si vous suivez ces directives, **DEPO-PROVERA** est efficace dès le jour de l'injection.
- Si **DEPO-PROVERA** est administré plus tard que dans les 5 premiers jours de vos règles, il peut ne pas être efficace pendant les 3 à 4 premières semaines après l'injection. Durant cette période, vous devrez ABSOLUMENT utiliser une méthode contraceptive non hormonale.

Injections de suivi

Par la suite, vous devrez recevoir une injection de **DEPO-PROVERA** tous les 3 mois. Si vous ne pouvez pas recevoir votre injection exactement 3 mois après l'injection précédente, prenez rendez-vous avec votre professionnel de la santé une ou deux semaines avant la date prévue.

Après une fausse couche ou un avortement : Discutez avec votre professionnel de la santé du moment opportun pour commencer à utiliser **DEPO-PROVERA**.

Après un accouchement :

- **Si vous n'allaites PAS ou que vous n'avez PAS l'intention de le faire :**
Vous devrez recevoir votre première injection de **DEPO-PROVERA** dans les 5 jours qui suivent l'accouchement. Le médicament commencera à agir immédiatement.
- **Si vous allaitez ou que vous avez l'intention de le faire :**
Il est recommandé d'attendre au moins 6 semaines après l'accouchement pour recevoir la première injection de **DEPO-PROVERA**. Ce médicament passe en faible quantité dans le lait maternel; cependant, il ne devrait pas influencer sur la quantité ou la qualité du lait. Consultez votre professionnel de la santé afin d'évaluer la probabilité que vous tombiez enceinte et les risques auxquels pourrait être exposé votre nouveau-né.

Discutez avec votre professionnel de la santé de la probabilité que vous tombiez enceinte durant la période post-partum. Vous déciderez ensemble des autres méthodes contraceptives que vous pouvez utiliser et du moment opportun pour entreprendre le traitement par **DEPO-PROVERA**.

Pour le traitement de l'endométriose :

Le traitement doit durer au moins 6 mois et doit être administré à raison :

- d'une injection de 50 mg toutes les semaines, ou
- d'une injection de 100 mg toutes les deux semaines.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de **DEPO-PROVERA**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

S'il s'est écoulé plus de 13 semaines depuis votre dernière injection, vous devrez effectuer un test de grossesse avant de recevoir une autre injection, au cas où vous seriez tombée enceinte entre temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DEPO-PROVERA?

Lorsque vous recevez **DEPO-PROVERA**, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- fatigue, troubles du sommeil;
- crampes dans les jambes, douleur aux articulations, maux de dos;
- douleur dans la région pelvienne, baisse de la libido, bouffées de chaleur, ballonnements;
- acné;
- réaction cutanée, accumulation de pus, douleur ou sensibilité au point d'injection;
- apparition d'une bosse, d'une dépression cutanée, d'une cicatrice ou d'un changement de couleur au point d'injection (pouvant être persistants);
- nervosité, étourdissements;
- arrêt de la pousse des cheveux/poils ou pousse excessive des cheveux/poils.

Il se peut que vous preniez du poids parce que vous avez plus d'appétit. Si vous constatez que votre poids augmente en peu de temps, parlez-en à votre professionnel de la santé pour mettre en place un plan d'action.

Modification des règles :

- Il se peut que vos règles deviennent plus fréquentes ou plus espacées qu'avant.
- Il se peut que vos règles deviennent plus abondantes ou plus légères qu'avant.

Au cours des 3 à 6 mois qui suivent la première injection, il se peut que vos règles :

- soient intermittentes;
- soient imprévisibles;
- durent plus longtemps qu'avant.

Au cours des mois subséquents :

- les règles deviennent généralement plus légères.

Au bout d'un an environ :

- il se peut que vous n'ayez plus du tout de règles.

DEPO-PROVERA peut entraîner une diminution de la densité osseuse. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les évaluations de la densité osseuse et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		√	
Maux de tête ou migraine qui s'intensifient		√	
Dépression : état caractérisé par une tristesse persistante. Si vous avez déjà souffert de dépression, il se peut que ce médicament aggrave vos symptômes.			√
Saignements très abondants qui durent plusieurs jours		√	
Œdème : enflure des bras et des jambes		√	
PEU FRÉQUENT			
Fractures osseuses			√
Ostéoporose : fragilisation des os associée à une hausse du risque de fracture, en particulier après l'âge de 50 ans		√	
Bosse dans les seins, gonflement et hypersensibilité des seins		√	
Convulsions ou crises convulsives			√
Douleur à la poitrine ou sensation de lourdeur dans la poitrine			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Caillot sanguin dans la jambe (thrombose veineuse profonde) : enflure de la jambe ou douleur à la jambe			√
Caillot sanguin dans un poumon : douleur vive à la poitrine, toux avec crachement de sang ou essoufflement soudain			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Caillot sanguin dans l'œil : perte soudaine partielle ou complète de la vue, ou vision double			√
Accident vasculaire cérébral ou caillot sanguin dans le cerveau : apparition subite de maux de tête sévères, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			√
Cancer du col de l'utérus : saignement vaginal inattendu		√	
Infection des voies urinaires : présence de sang dans l'urine; douleur pendant la miction (évacuation de l'urine)		√	
Jaunisse : coloration jaune de la peau ou des yeux			√
Paralysie : difficulté ou incapacité à bouger une partie du corps			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Crise cardiaque : douleur ou sensation d'oppression ou de serrement à la poitrine qui va en s'intensifiant; douleur au bras, à la mâchoire ou au dos; difficulté à respirer, anxiété et transpiration			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Il se peut que ce soit votre professionnel de la santé qui conserve le médicament. Dans le cas contraire, veuillez respecter les directives suivantes :

- Conserver les fioles à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Protéger le médicament du gel.
- Conserver les fioles en position verticale.
- Agiter vigoureusement avant l'utilisation.

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

Pour en savoir plus sur DEPO-PROVERA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pfizer.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : DEC 17, 2021.