



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 octobre 2017

médroxyprogestérone (acétate de)

DEPO-PRODASONE 500 mg, suspension injectable

B/1 flacon (CIP : 34009 326 143 9 4)

DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable

B/1 flacon (CIP : 34009 316 683 0 5)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L02AB02 (progestatif, agent antinéoplasique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>DEPO-PRODASONE 500 mg : Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.- Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique. <p>DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml : Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.- Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.- Endométriose.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : DEPO-PRODASONE 500 mg : 10 décembre 1982 (procédure nationale) DEPO-PRODASONE 250mg/5ml : 5 décembre 1997 (procédure nationale) Rectificatif du 9 mars 2017 (cf annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2017 L L02 L02A L02AB L02AB02	Antinéoplasiques et immunomodulateurs thérapeutique endocrine hormones et substances apparentées progestatifs médroxyprogestérone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

Lors du dernier avis de réévaluation du 18 septembre 2013, les indications de ces spécialités étaient les suivantes:

DEPO-PRODASONE 500 mg :

« Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :

- carcinomes du sein ;
- adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée.

Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. »

DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml :

« Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

- traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants,
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie,
- endométriose. »

Dans cet avis, la Commission a considéré que le SMR de DEPO-PRODASONE 500 mg et DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml était faible dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants, que le SMR de DEPO-PRODASONE 500 mg était faible dans le traitement des adéno-carcinomes métastatiques de l'endomètre chez la femme ménopausée, que le SMR de DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml était insuffisant dans le « Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie » ainsi que dans l'indication « Endométriose ».

Par rectificatif du 9 mars 2017, le libellé des indications a été modifié au regard des recommandations cliniques en vigueur (cf. paragraphe « indications thérapeutiques » et annexe).

Le laboratoire demande le maintien du SMR faible pour les nouveaux libellés d'indication suivants :

DEPO-PRODASONE 500 mg, suspension injectable

Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :

- cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

•cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable:

Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

•Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

DEPO-PRODASONE 500 mg :

« Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants:

- cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.
- cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique. »

DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml :

Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

- Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.
- Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.
- Endométriose

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2009 au 31 juillet 2012).

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) concernant notamment les sections : « Indications thérapeutiques », « Mises en garde spéciales » (Diminution de la densité minérale osseuse), « Associations déconseillées » (eslicarbazépine dabrafénib, enzalutamide, Ulipristal), « Effets indésirables », « Propriétés pharmacodynamiques » (Etudes sur la densité minérale osseuse).

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile printemps 2017), les spécialités DEPO-PRODASONE ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du sein métastatique hormonodépendant, l'endométriose et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3}. Depuis l'avis du 18 septembre 2013, la place des spécialités DEPO-PRODASONE dans la stratégie thérapeutique de ces pathologies n'a pas été modifiée.

Depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence, le libellé de l'indication de DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml « Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie » a été modifié en « Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV. », ce qui modifie sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer de l'endomètre. En effet, la recommandation de l'ESMO 2013^{4,5} recommande le traitement hormonal uniquement pour les formes histologiques endométrioïdes des cancers récurrents ou métastatiques. Ce traitement comprend principalement des progestatifs, mais aussi le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. Les agents cytotoxiques (dérivés des sels de platine, anthracyclines, taxanes) sont mentionnés pour les patientes n'ayant pas auparavant reçu de chimiothérapie. La recommandation NCCN¹ 2017 recommande le traitement hormonal pour les formes endométrioïdes de bas grade localement récurrentes ou métastatiques et pour les sarcomes du stroma endométrial de bas grade après chirurgie. Ce sont principalement les progestatifs qui sont utilisés, mais aussi le tamoxifène (sauf pour les sarcomes) et les inhibiteurs de l'aromatase. La recommandation de l'INCA-SFOG-CNGOF^{6,7} précise que l'hormonothérapie peut être indiquée en situation métastatique lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs. Le traitement repose alors principalement sur l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. En cas de contre-indication, des anti-estrogènes peuvent être utilisés.

¹ NCCN Guidelines. Uterine neoplasms. V2. 2017

² Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Argumentaire – NICE – 2009 – actualisation 2014

³ NCCN Guidelines – Breast cancer – V2.2017

⁴ Colombo N. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013; 24: vi33–vi38.

⁵ Colombo N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016 ; 27: 16–41.

⁶ SFOG – CNGOF- INCA - Recommandation professionnelle - cancer de l'endomètre - 2010

⁷ Les traitements du cancer de l'endomètre – guide patient - INCA - 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 septembre 2013 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant

- ▀ Le cancer du sein engage le pronostic vital.
- ▀ Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
- ▀ Leur rapport efficacité /effets indésirables est moyen.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de recours.
 - ▀ Le cancer du sein représente un fardeau de santé publique majeur. Dans la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant et susceptibles de bénéficier de DEPO-PRODASONE le fardeau est important. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques). Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour les spécialités DEPO-PRODASONE. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités DEPO-PRODASONE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO-PRODASONE 500 mg et DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml reste faible dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

5.1.2 Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique

- ▀ Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital.
- ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
- ▀ Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de recours.
 - ▀ Le cancer de l'endomètre représente un fardeau de santé publique modéré. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques). Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO-PRODASONE 500 mg reste faible dans le traitement des cancers de l'endomètre hormonodépendants de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

5.1.3 Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV

- ▀ Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital.
 - ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
 - ▀ Son rapport efficacité /effets indésirables est faible.
 - ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▀ Cette spécialité est un traitement de recours.
 - ▀ Le cancer de l'endomètre représente un fardeau de santé publique modéré.
- L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).
- Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml est faible dans le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.

5.1.4 Traitement de l'endométriose

- ▀ L'endométriose peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.
 - ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
 - ▀ Son rapport efficacité /effets indésirables est faible.
 - ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
 - ▀ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose.
 - ▀ L'endométriose est une maladie fréquente et pouvant altérer la qualité de vie. Toutefois, les formes relevant d'un traitement progestatif (endométriose en cas d'échec des traitements par analogues de la GnRH) représentent un fardeau de santé publique faible compte tenu du nombre restreint de patientes concernées.
- Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie de la spécialité DEPO-PRODASONE.
- En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO-PRODASONE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml reste insuffisant dans l'indication « Endométriose ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans les indications « Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux

estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant. » et « Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV. »

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités

06 ANNEXE

MODIFICATION DU RCP DE DEPO-PRODASONE® 500 mg, Suspension injectable

RCP du 27 septembre 2012	RCP du 24 mai 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinomes du sein; • adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée. <p>Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant. <input type="checkbox"/> cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

MODIFICATION DU RCP DE DEPO-PRODASONE® 250 mg, Suspension injectable

RCP du 27 septembre 2012	RCP du 24 mai 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants, <input type="checkbox"/> traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie, <input type="checkbox"/> endométriose. 	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant. <input type="checkbox"/> Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV. <input type="checkbox"/> Endométriose.

MODIFICATIONS COMMUNES AUX RCP DE DEPO-PRODASONE® 250 mg et 500 mg, Suspension injectable

RCP du 27 septembre 2012	RCP du 24 mai 2017
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, <input type="checkbox"/> Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), <input type="checkbox"/> Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), <input type="checkbox"/> Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères, <input type="checkbox"/> Hémorragies génitales non diagnostiquées, <input type="checkbox"/> Association avec le Millepertuis (voir rubrique 4.5). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, <input type="checkbox"/> Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), <input type="checkbox"/> Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), <input type="checkbox"/> Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères, <input type="checkbox"/> Hémorragies génitales non diagnostiquées, <input type="checkbox"/> Association avec le Millepertuis (voir rubrique 4.5).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements. • Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas : de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienues, DEPO-PRODASONE ne doit pas être réadministré. • L'acétate de médorxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux ou artériel. • Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement. • Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8). • Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médorxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8). • De plus, l'acétate de médorxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (voir rubrique 4.8). • De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements. <input type="checkbox"/> Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas: de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un oedème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienues, DEPO-PRODASONE ne doit pas être réadministré. <input type="checkbox"/> L'acétate de médorxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel. <input type="checkbox"/> Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement. <input type="checkbox"/> Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8). <input type="checkbox"/> Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médorxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8). <input type="checkbox"/> De plus, l'acétate de médorxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (voir rubrique 4.8). <input type="checkbox"/> De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors

<p>d'examens des tissus endocervical ou endométrial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée peut faire suite à l'administration d'acétate de méthoxyprogesterone (voir rubrique 4.8). • Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). • Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». • Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée. <p><u>Diminution de la densité minérale osseuse</u></p> <p>Il n'existe pas d'études sur les effets de l'acétate de méthoxyprogesterone administré à doses élevées par voie parentérale.</p> <p>Cependant, des études cliniques réalisées sur des femmes en âge de procréer ou des adolescentes, utilisant de l'acétate de méthoxyprogesterone en injection retard à des doses de 150 mg tous les 3 mois à des fins contraceptives, ont montré une réduction des taux sériques d'oestrogènes, associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO). La perte osseuse est plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible.</p> <p>Après l'arrêt du traitement, une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base a été observée durant les deux premières années, le taux de récupération de la DMO étant d'autant plus lent, que la durée de traitement avait été longue.</p> <p>Par conséquent,</p>	<p>d'examens des tissus endocervical ou endométrial.</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée peut faire suite à l'administration d'acétate de méthoxyprogesterone (voir rubrique 4.8). □ Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). □ Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». □ Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée. <p><u>Diminution de la densité minérale osseuse</u></p> <p>L'utilisation d'acétate de méthoxyprogesterone injectable réduit les taux sériques d'oestrogènes et est associée à une diminution statistiquement significative la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes préménopausées puisque le métabolisme osseux s'adapte à des taux d'oestrogènes plus faibles.</p> <p>La perte osseuse peut être plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible chez certaines femmes. On ne sait pas si l'utilisation d'acétate de méthoxyprogesterone injectable chez les adolescentes ou les jeunes adultes, en période critique de constitution de capital osseux, réduira le pic de masse osseuse. Chez la femme adulte et l'adolescente, la diminution de la DMO pendant le traitement semble être réversible de manière substantielle après l'arrêt du traitement par l'acétate de méthoxyprogesterone injectable et l'augmentation de la production d'oestrogènes ovariens (voir rubrique 5.1 Etudes sur la DMO). Après l'arrêt de DEPO PROVERA injectable chez des adolescentes, la récupération complète de la DMO moyenne a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur (voir rubrique 5.1 Etudes sur la DMO – Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente).</p> <p>Chez l'adulte, la DMO a été suivie sur une période de 2 ans après l'arrêt des injections d'acétate de méthoxyprogesterone et la récupération partielle de la DMO moyenne par rapport aux valeurs de base a été observée au niveau de la hanche, du col du fémur et du rachis lombaire (voir rubrique 5.1 Etudes sur la DMO – Modification de la DMO chez la femme adulte).</p> <p>L'utilisation d'acétate de méthoxyprogesterone en injection retard réduit les taux sériques d'oestrogènes et est associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO).</p> <p>Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Chez les adolescentes, en raison du risque important de diminution de la densité minérale osseuse, particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début
---	---

les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes) ~~doivent être suivies attentivement.~~

Précautions particulières d'emploi

- Le traitement par DEPO-PRODASONE ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet.
- Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes, ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle.
- Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (voir rubrique 4.8). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris.
- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions **Associations contre-indiquées**

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; névirapine ~~et~~ efavirenz.

de l'âge adulte, période critique de constitution de capital osseux.

□ Chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95% 1,35 - 1,47).

D'autres traitements de l'endomètre doivent être envisagés chez ces femmes.

Précautions particulières d'emploi

- Le traitement par DEPO-PRODASONE ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet.
- Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes, ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle.
- Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (voir rubrique 4.8). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris.
- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions **Associations contre-indiquées**

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine ~~et~~ **eslicarbazépine**); rifabutine; rifampicine;

<p>Diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Nelfinavir/Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Bosentan Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p>	<p>névirapine ; éfavirenz ; dabrafénib ; enzalutamide].</p> <p>Diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Nelfinavir/Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>+ Ulipristal Risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Bosentan Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration du bosentan et après son arrêt.</p> <p>+ Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.</p>										
<p>4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Système</th><th>Effets indésirables</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections — du système immunitaire</td><td>Réactions d'hypersensibilité liées à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardées et exceptionnellement, bronchospasme</td></tr> <tr> <td>Affections endocriniennes</td><td>Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)</td></tr> <tr> <td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td>Modification du poids, Aggravation du diabète, Œdèmes/rétention hydrique</td></tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td><td>Dépression, Nervosité, Confusion, Modification de la libido, Insomnies</td></tr> </tbody> </table>	Système	Effets indésirables	Affections — du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité liées à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardées et exceptionnellement, bronchospasme	Affections endocriniennes	Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Modification du poids, Aggravation du diabète, Œdèmes/rétention hydrique	Affections psychiatriques	Dépression, Nervosité, Confusion, Modification de la libido, Insomnies	<p>4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont présentés dans les tableaux ci-dessous: la fréquence des événements indésirables est fonction de l'indication de l'acétate de médroxyprogestérone :</p>
Système	Effets indésirables										
Affections — du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité liées à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardées et exceptionnellement, bronchospasme										
Affections endocriniennes	Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)										
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Modification du poids, Aggravation du diabète, Œdèmes/rétention hydrique										
Affections psychiatriques	Dépression, Nervosité, Confusion, Modification de la libido, Insomnies										

Affections du système nerveux	Vertiges, Céphalées, Perte de concentration, Somnolence, Infarctus cérébral, Effets de type adrénérgique (tremblements fins des mains, transpiration, crampes nocturnes au niveau des mollets)
Affections oculaires	Troubles de la vision, Cataracte diabétique, rétinienne
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque congestive, Palpitations, Tachycardie
Affections vasculaires	Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, Troubles thromboemboliques, Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Constipation, Diarrhée, Sécheresse buccale, Nausées, Vomissements
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatique dont cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, Alopecie, Hirsutisme, Prurit, Eruption, Urticaire, Chloasma
Affections du rein et des voies urinaires	Glycosurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Trouble du cycle menstruel (irrégularité, augmentation ou diminution des saignements), Aménorrhée, Ménométrorragies, Perturbations des sécrétions cervicales (cervico-vaginales), Erosions cervicales, Anovulation prolongée, Galactorrhée, Mastodynie, Tension mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, Réaction au site d'injection, Malaise, Fièvre

En gynécologie :						
Classe Système-Organes	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité au médicament ^a				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Fluctuation du poids, Augmentation de l'appétit				
Affections psychiatriques		Dépression, Nervosité, Modification de la libido, Insomnies				
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements				Somnolence
Organe	Fréquent (≥1/10)	<1/10	(≥1/1000 à <1/100)	<1/1000	(<1/10000)	indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections cardiaques			Palpitations			
Affections vasculaires						Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, Embolie et thrombose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire			Bronchospasme ^a
Affections gastro-intestinales	Nausées					
Affections hépatobiliaires		Troubles hépatiques				Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, Alopecie, Prurit, Urticaire	Hirsutisme, Chloasma			Eruption, Lipodystrophie acquise
Affections des organes de reproduction et du sein	Trouble du cycle menstruel (irrégularité, augmentation, diminution des saignements, spotting)	Mastodynie, Ecoulement cervical, Tension mammaire	Galactorrhée			Ménométrorragie, Aménorrhée, Erosion du col de l'utérus, Anovulation prolongée

Investigations	<p>Modification de l'appétit, Anomalie des tests hépatiques, Diminution de la tolérance au glucose, Augmentation de la pression artérielle, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne suivants : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles, Diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol</p>
<p>Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas d'ostéoporose incluant des fractures ostéoporotiques ont été rapportés.</p>	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection, Fatigue, Fièvre, Atrophie/ marque/ capiton/ persistant(e) au site d'injection	Cedème/ Rétention hydrique, Douleur/ sensibilité au site d'injection* Nodule/ grosseur au site d'injection*	Nécrose au point d'injection*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		Ostéoporose*, Fractures ostéoporotiques*		
Investigations		Augmentation de la pression artérielle				Diminution de la tolérance au glucose, Anomalies des tests de la fonction hépatique, Diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne,

^a Réaction d'hypersensibilité liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée et exceptionnellement, bronchospasme.

* Effet indésirable identifié post-commercialisation.

En oncologie :

Classe Système- Organe	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité au médicament ^a		
Affections endocriniennes			Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Fluctuation du poids, Augmentation de l'appétit	Diabète sucré aggravé			
Affections psychiatriques		Insomnies	Dépression, Modification de la libido	Nervosité		Confusion
Affections du système nerveux		Céphalées, Etourdissements, Tremblements		Infarctus cérébral, Somnolence		Effets de type adrénergique, Perte de concentration
Affections oculaires						Thrombose et embolie rétinienne, Cataracte diabétique, Détérioration de la vision

				Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque congestive	Infarctus du myocarde		Tachycardie, Palpitations
				Affections vasculaires			Thrombophlébite	Embolie et thrombose		Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs
				Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire			Bronchospasme *
				Affections gastro-intestinales		Nausées, Vomissements, Constipation	Diarrhée, Sécheresse buccale			
				Classe Système-Organe	Très Fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10000 à <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				Affections hépatobiliaires				Ictère cholestatique		Troubles hépatiques
				Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose	Acné, Hirsutisme	Alopécie, Eruption		Prurit, Urticaire, Chloasma,
				Affections des organes de reproduction et du sein			Trouble du cycle menstruel (irrégularité, augmentation, diminution des saignements, spotting),			Ménométrorragie, Aménorrhée, Erosion du col de l'utérus, Anovulation prolongée, Ecoulement cervical,
				Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection, Fatigue, Œdème/ Rétention hydrique	Douleur/sensibilité au site d'injection	Malaise, Nécrose au point d'injection, Fièvre		Atrophie/ marque/ capiton/ persistant(e) au site d'injection, Nodule/ grosseur au site d'injection
				Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires	Ostéoporose*, Fractures ostéoporotiques*		
				Affections du rein et des voies urinaires						Glycosurie

	<table><tr><td>Investigations</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Diminution de la tolérance au glucose, Augmentation de la pression artérielle</td><td></td><td>Anomalies des tests de la fonction hépatique, Diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, Diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, Diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, Diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles</td></tr></table>	Investigations					Diminution de la tolérance au glucose, Augmentation de la pression artérielle		Anomalies des tests de la fonction hépatique, Diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, Diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, Diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, Diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles
Investigations					Diminution de la tolérance au glucose, Augmentation de la pression artérielle		Anomalies des tests de la fonction hépatique, Diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, Diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, Diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, Diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, Diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles		
	<p>^a Réaction d'hypersensibilité liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée et exceptionnellement, bronchospasme.</p> <p>* Effet indésirable identifié post-commercialisation.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr</p>								
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Groupe pharmacothérapeutique : Progestatifs Codes ATC : L02AB02 / G03AC06 <i>L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein.</i> Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de DEPO-PRODASONE sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire. Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique. Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticotrope peut être observée.</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs, code ATC : L02AB02. Mécanisme d'action L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17- hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein. Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de DEPO-PRODASONE sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire. Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique. Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticotrope peut être observée.</p> <p>Efficacité et sécurité clinique <i>Etudes sur la densité minérale osseuse (DMO)</i> <i>Modification de la DMO chez la femme adulte</i> Dans une étude clinique contrôlée, non randomisée, comparant des femmes adultes ayant utilisé jusqu'à 5 ans une contraception par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) à des femmes qui utilisent</p>								

	<p>un contraceptif non hormonal, 42 patientes ayant utilisé l'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans ont fait l'objet d'au moins une mesure de la DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone.</p> <p>Parmi les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone, la DMO a décliné durant les 2 premières années d'utilisation avec une baisse moindre les années suivantes. La diminution moyenne de la DMO observée au niveau du rachis lombaire est de -2,86%, -4,11%, -4,89% , -4,93% et -5,38% après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement. Les résultats pour la hanche et le col du fémur étaient équivalents.</p> <p>Pour le groupe de femmes contrôle, il n'y a pas eu de variation significative de la DMO, sur la même période.</p> <p><i>Récupération de la DMO post-traitement chez la femme adulte</i></p> <p>Dans la même population, il y a eu une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base au cours des 2 années suivant l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM).</p> <p>Après 5 ans de traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM), la modification moyenne de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base était de -5,4%, - 5,2% et -6,1% pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Sur la même période, pour les mêmes sites osseux des femmes du groupe contrôle non traitées, la modification moyenne est de +/- 0,5% ou moins.</p> <p>Deux ans après arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable, la moyenne de la DMO a remonté pour les 3 sites osseux mais les déficits persistent : -3,1%, -1,3%, et -5,4% pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Dans le même temps, les femmes du groupe contrôle montrent des modifications moyennes de la DMO par rapport aux valeurs de base de 0,5%, 0,9% et -0,1% au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col du fémur respectivement.</p> <p><i>Modification de la DMO chez l'adolescente (12 – 18 ans)</i></p> <p>L'effet de l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) sur la DMO jusqu'à 240 semaines (4,6 ans) a été évalué par une étude clinique en ouvert non comparative comprenant 159 adolescentes (12 – 18 ans) sélectionnées pour commencer un traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable. 114 des 159 patientes ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone en continu (4 injections pendant chaque période de 60 semaines). Leur DMO a été mesurée à la semaine 60. La DMO a diminué pendant les 2 premières années d'utilisation avec un léger changement pour les années suivantes.</p> <p>Après 60 semaines d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone, les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,5%, -2,8% et -3,0% pour le rachis lombaire, la hanche et le col</p>
--	---

	<p>du fémur, respectivement.</p> <p>Un total de 73 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 120 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7%, -5,4% et -5,3% pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.</p> <p>Un total de 28 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 240 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,1%, -6,4% et -5,4% pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.</p> <p><i>Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente</i></p> <p>Dans cette même étude, 98 adolescentes ont reçu au moins 1 injection d'acétate de médroxyprogestérone et ont effectué au moins 1 suivi de leur DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone ; ceci pour une durée de traitement jusqu'à 240 semaines (ce qui équivaut à 20 injections d'acétate de médroxyprogestérone) et un suivi post-traitement jusqu'à 240 semaines après la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone. Le nombre médian d'injections reçu durant la période de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone injectable, les modifications de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7%, -4,1% et -3,9% pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits de la DMO ont été comblés après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone. La récupération totale a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur. Une durée plus longue de traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente (voir rubrique 4.4 - Diminution de la densité minérale osseuse).</p> <p><i>Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) chez les femmes en âge de procréer</i></p> <p>Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95% 1,35 - 1,47).</p> <p>De plus, il n'y a pas davantage de fractures dans les zones osseuses caractéristiques de l'ostéoporose (rachis lombaire, hanche, pelvis) chez les utilisatrices comparé aux non utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone injectable (IRR = 0,95, IC 95% [0,74 ; 1,23]) et il n'y a pas non plus de preuve</p>
--	--

	<p>qu'un allongement de la durée de traitement par l'acétate de médroxyprogestérone (2 ans ou plus) augmente le risque de fracture comparativement à une utilisation inférieure à 2 ans.</p> <p>Le suivi maximal dans cette étude étant de 15 ans, les effets possibles de l'acétate de médroxyprogestérone qui s'étendraient au-delà de 15 ans de suivi n'ont pas pu être déterminés.</p>
--	--