

POINTS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ces points saillants n'incluent pas tous les renseignements à connaître pour utiliser DEPO-PROVERA CI de façon sûre et efficace. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets sur DEPO-PROVERA CI.

DEPO-PROVERA CI (acétate de médroxyprogestérone), suspension pour injection intramusculaire
Année de la première approbation aux États-Unis : 1959

MISE EN GARDE : PERTE DE DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE
Voir les renseignements thérapeutiques complets pour consulter le contenu intégral de l'encadré.

- Les femmes qui reçoivent le contraceptif injectable DEPO-PROVERA (DEPO-PROVERA CI) peuvent présenter une perte considérable de densité minérale osseuse. La perte osseuse augmente proportionnellement à la durée d'utilisation et peut ne pas être entièrement réversible (5.1).
- On ne sait pas si le fait de prendre DEPO-PROVERA CI à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse, peut abaisser le pic de masse osseuse et augmenter le risque de fracture ostéoporotique plus tard au cours de la vie (5.1).
- Il n'est pas recommandé d'utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 2 ans), à moins que les autres options soient jugées inadéquates (1, 5.1).

-----**RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES**-----
Indication et usage (1) 12/2020

-----**INDICATION ET USAGE**-----
DEPO-PROVERA CI est un progestatif indiqué pour prévenir la grossesse chez les femmes aptes à procréer (1).

Limites de l'utilisation :
Il n'est pas recommandé d'utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 2 ans), à moins que les autres options soient jugées inadéquates (1, 5.1).

-----**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**-----
La dose recommandée est de 150 mg de DEPO-PROVERA CI tous les 3 mois (13 semaines), administrée par injection intramusculaire (i.m.) profonde dans le muscle fessier ou deltoïde (2.1).

-----**FORMES PHARMACEUTIQUES ET TENEURS**-----
• Fliale renfermant une suspension aqueuse stérile : 150 mg par mL (3)
• Seringue préremplie : conditionnée avec une aiguille Terumo® SurGuard® de 38,1 mm (1,5 pouce) et de calibre 22 (3)

-----**CONTRE-INDICATIONS**-----
• Grossesse soupçonnée ou avérée; ne doit pas non plus servir au dépistage d'une grossesse (4)
• Thrombophlébite évolutive ou bien présence ou antécédents de troubles thromboemboliques ou de maladie vasculaire cérébrale (4)
• Cancer du sein soupçonné ou avéré (4)

- Hypersensibilité connue à DEPO-PROVERA CI (acétate de médroxyprogestérone) ou à l'un des ingrédients de la préparation (4)
- Hépatopathie importante (4)
- Saignements vaginaux non diagnostiqués (4)

-----**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**-----

- Troubles thromboemboliques : Cesser l'utilisation de DEPO-PROVERA CI chez les patientes qui présentent une thrombose (5.2).
- Risque de cancer : Surveiller étroitement les femmes qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (5.3).
- Grossesse ectopique : Envisager la possibilité d'une grossesse ectopique si une utilisatrice de DEPO-PROVERA CI devient enceinte ou se plaint de douleurs abdominales sévères (5.4).
- Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes : Administrer un traitement médical d'urgence (5.5).
- Fonction hépatique : Interrompre l'administration de DEPO-PROVERA CI en cas d'ictère ou de perturbation de la fonction hépatique (5.7).
- Métabolisme des glucides : Surveiller attentivement les patientes diabétiques (5.12).

-----**EFFETS INDÉSIRABLES**-----

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) sont les suivants : règles irrégulières (saignements ou microrragies) – 57 % à 12 mois et 32 % à 24 mois; douleur ou malaise abdominal – 11 %; gain de poids > 4,5 kg (> 10 lb) à 24 mois – 38 %; étourdissements – 6 %; céphalées – 17 %; nervosité – 11 %; baisse de la libido – 6 % (6.1).

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, communiquez avec Pfizer Inc. au 1-800-438-1985 ou bien avec la FDA au 1-800-FDA-1088 ou au www.fda.gov/medwatch.

-----**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**-----

Les médicaments et les produits à base d'herbes médicinales qui ont des effets inducteurs sur certaines enzymes, notamment la CYP3A4, peuvent réduire l'efficacité des médicaments contraceptifs. Conseiller aux patientes qui prennent des inducteurs d'enzymes en même temps que DEPO-PROVERA CI d'utiliser une méthode de contraception additionnelle ou de changer de méthode de contraception (7.1).

-----**EMPLOI CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES**-----

- *Femmes qui allaitent* : Des quantités mesurables de médicament ont été détectées dans le lait de mères recevant DEPO-PROVERA CI (8.3).
- *Enfants* : DEPO-PROVERA CI n'est pas indiqué avant la ménarche (8.4).

Voir la section 17 pour connaître les CONSEILS AUX PATIENTES et le libellé destiné aux patientes approuvé par la FDA.

Révision : 12/2020

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : TABLE DES MATIÈRES*

MISE EN GARDE : PERTE DE DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE

1 INDICATION ET USAGE

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- 2.1 Prévention de la grossesse
- 2.2 Changement de méthode de contraception

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET TENEURS

4 CONTRE-INDICATIONS

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- 5.1 Perte de densité minérale osseuse
- 5.2 Troubles thromboemboliques
- 5.3 Risque de cancer
- 5.4 Grossesse ectopique
- 5.5 Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
- 5.6 Réactions au point d'injection
- 5.7 Fonction hépatique
- 5.8 Convulsions
- 5.9 Dépression
- 5.10 Saignements irréguliers
- 5.11 Gain de poids
- 5.12 Métabolisme des glucides
- 5.13 Allaitement
- 5.14 Rétention liquidienne
- 5.15 Retour de la fécondité
- 5.16 Maladies transmissibles sexuellement
- 5.17 Grossesse
- 5.18 Surveillance
- 5.19 Interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire

6 EFFETS INDÉSIRABLES

- 6.1 Effets indésirables signalés dans les études cliniques

- 6.2 Effets indésirables signalés depuis la commercialisation

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- 7.1 Diminution de l'efficacité contraceptive associée à l'administration conjointe d'autres produits
- 7.2 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

8 EMPLOI CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

- 8.1 Femmes enceintes
- 8.3 Femmes qui allaitent
- 8.4 Enfants
- 8.5 Personnes âgées
- 8.6 Insuffisance rénale
- 8.7 Insuffisance hépatique

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- 12.1 Mode d'action
- 12.2 Pharmacodynamie
- 12.3 Pharmacocinétique

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- 13.1 Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

14 ÉTUDES CLINIQUES

- 14.1 Contraception
- 14.2 Diminution de la densité minérale osseuse chez les femmes recevant DEPO-PROVERA CI
- 14.3 Diminution de la densité minérale osseuse chez les adolescentes (12-18 ans) recevant DEPO-PROVERA CI
- 14.4 Fréquence des fractures osseuses chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI

15 RÉFÉRENCES

16 PRÉSENTATION, CONSERVATION ET MANIPULATION

17 CONSEILS AUX PATIENTES

* Les sections ou sous-sections des renseignements thérapeutiques complets qui ont été omises ne sont pas énumérées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

MISE EN GARDE : PERTE DE DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE

- Les femmes qui reçoivent le contraceptif injectable DEPO-PROVERA (DEPO-PROVERA CI) peuvent présenter une perte considérable de densité minérale osseuse. La perte osseuse augmente proportionnellement à la durée d'utilisation et peut ne pas être entièrement réversible [voir Mises en garde et précautions (5.1)].
- On ne sait pas si le fait de prendre DEPO-PROVERA CI à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse, peut abaisser le pic de masse osseuse et augmenter le risque de fracture ostéoporotique plus tard au cours de la vie [voir Mises en garde et précautions (5.1)].
- Il n'est pas recommandé d'utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 2 ans), à moins que les autres options soient jugées inadéquates [voir Indication et usage (1) et Mises en garde et précautions (5.1)].

1 INDICATION ET USAGE

DEPO-PROVERA CI est indiqué pour prévenir la grossesse chez les femmes aptes à procréer.

Limites de l'utilisation :

Il n'est pas recommandé d'utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 2 ans), à moins que les autres options soient jugées inadéquates [voir Posologie et administration (2.1) et Mises en garde et précautions (5.1)].

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Prévention de la grossesse

La fiole de 1 mL et la seringue préremplie de 1 mL de DEPO-PROVERA CI doivent toutes deux être agitées vigoureusement juste avant de procéder à l'injection afin que la suspension soit homogène.

La dose recommandée est de 150 mg de DEPO-PROVERA CI tous les 3 mois (13 semaines), administrée par injection intramusculaire (i.m.) profonde dans le muscle fessier ou deltoïde, en faisant une rotation des points à chaque injection et en appliquant minutieusement les mesures d'asepsie. Comme pour toute injection i.m., afin d'éviter une injection sous-cutanée accidentelle, il faut évaluer la corpulence de la patiente avant chaque injection pour déterminer s'il y a lieu d'employer une aiguille plus longue, surtout si l'injection i.m. est administrée dans le muscle fessier.

Il n'est pas recommandé d'employer DEPO-PROVERA CI durant plus de 2 ans (à moins que les autres méthodes de contraception soient jugées inadéquates pour la patiente) étant donné les effets d'une utilisation de longue durée de ce produit sur la densité minérale osseuse (DMO) [voir Mises en garde et précautions (5.1)]. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie selon le poids corporel de la patiente [voir Études cliniques (14.1)].

Pour s'assurer que la patiente n'est pas enceinte au moment de la première injection, cette dernière doit être administrée UNIQUEMENT au cours des 5 premiers jours d'une période menstruelle normale; UNIQUEMENT dans les 5 premiers jours du post-partum si la mère n'allait pas son bébé; et, si la mère nourrit son bébé exclusivement avec du lait maternel, UNIQUEMENT au cours de la sixième semaine du post-partum. Si plus de 13 semaines se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose, le médecin doit s'assurer que la

patiente n'est pas enceinte avant de procéder à l'injection. L'efficacité de DEPO-PROVERA CI dépend du respect du calendrier d'administration.

2.2 Changement de méthode de contraception

Chez les patientes qui passent à DEPO-PROVERA CI après avoir utilisé une autre méthode de contraception, DEPO-PROVERA CI 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 CI le lendemain de la prise du dernier comprimé actif ou au plus tard le lendemain de la prise du dernier comprimé inactif).

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET TENEURS

Suspension aqueuse stérile : 150 mg/mL

Les seringues préremplies sont conditionnées avec une aiguille Terumo® SurGuard® de 38,1 mm (1,5 pouce) et de calibre 22.

4 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DEPO-PROVERA CI est contre-indiqué dans les cas suivants :

- grossesse soupçonnée ou avérée; il ne doit pas non plus servir au dépistage d'une grossesse;
- thrombophlébite évolutive, ou présence ou antécédents de troubles thromboemboliques ou de maladie vasculaire cérébrale [voir Mises en garde et précautions (5.2)];
- cancer du sein soupçonné ou avéré [voir Mises en garde et précautions (5.3)];
- hypersensibilité connue à DEPO-PROVERA CI (acétate de médroxyprogestérone) ou à l'un des ingrédients de la préparation [voir Mises en garde et précautions (5.5)];
- hépatopathie importante [voir Mises en garde et précautions (5.7)];
- saignements vaginaux non diagnostiqués [voir Mises en garde et précautions (5.10)].

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Perte de densité minérale osseuse

DEPO-PROVERA CI réduit le taux sérique d'estrogènes et est associé à une perte considérable de densité minérale osseuse (DMO). 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. On ne sait pas si le fait de prendre DEPO-PROVERA CI 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.

Une étude a été menée auprès d'adolescentes afin d'évaluer la réversibilité de la perte de DMO occasionnée par DEPO-PROVERA CI. Après l'arrêt de l'utilisation de DEPO-PROVERA CI, la DMO moyenne dans la hanche totale et le col fémoral n'était pas revenue complètement à la normale 5 ans (60 mois) après l'utilisation chez le sous-groupe des adolescentes ayant reçu le produit pendant plus de 2 ans [voir *Études cliniques (14.3)*]. 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 2 années après l'utilisation [voir *Études cliniques (14.2)*].

Il n'est pas recommandé d'utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 2 ans), à moins que les autres options soient jugées inadéquates. Si une femme doit continuer d'utiliser DEPO-PROVERA CI au-delà de cette période, il faut évaluer sa DMO. 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.

D'autres méthodes de contraception doivent être envisagées dans l'analyse des risques et des bienfaits de DEPO-PROVERA CI chez les femmes qui présentent des facteurs de risque d'ostéoporose. DEPO-PROVERA CI peut comporter un risque additionnel chez les patientes qui présentent des facteurs de risque d'ostéoporose (p. ex., maladie osseuse métabolique, usage chronique de tabac ou d'alcool, anorexie mentale, lourds antécédents familiaux d'ostéoporose ou usage chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse comme les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

5.2 Troubles thromboemboliques

De graves cas de manifestation thrombotique ont été signalés chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA CI (150 mg). Une relation causale entre l'administration de DEPO-PROVERA CI et l'apparition de troubles thrombotiques ou thromboemboliques n'a cependant pas été déterminée. Toute patiente qui présente une thrombose durant l'utilisation de DEPO-PROVERA CI doit abandonner cette méthode de contraception à moins que les autres méthodes de contraception soient jugées inacceptables.

Il ne faut pas administrer DEPO-PROVERA CI de nouveau avant de procéder à un examen en cas de perte partielle ou totale de la vue ou de la survenue soudaine d'une exophtalmie, d'une diplopie ou d'une migraine. Si l'examen révèle la présence d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétinienne, il faut cesser l'emploi de DEPO-PROVERA CI.

5.3 Risque de cancer

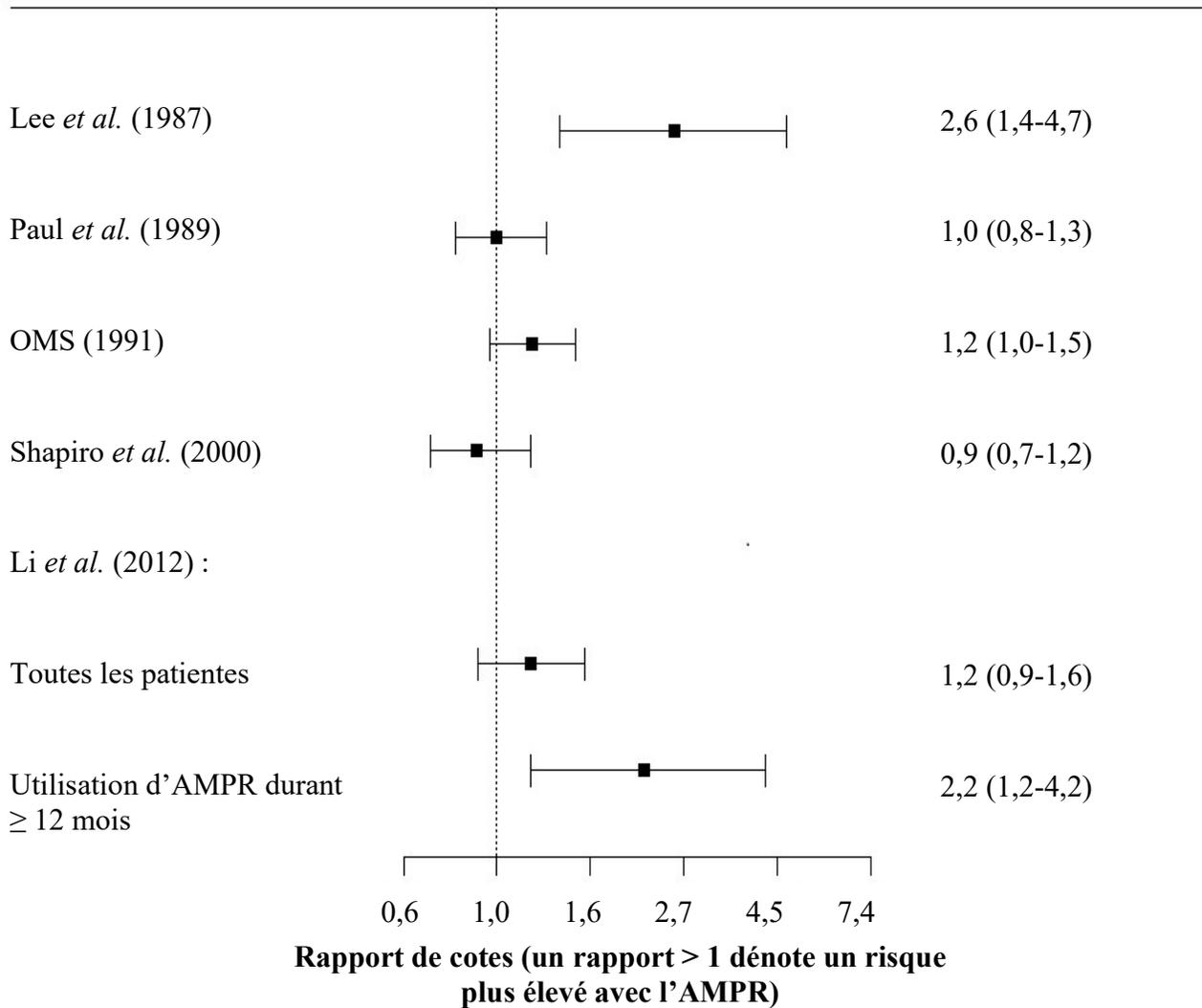
Cancer du sein

Les femmes qui présentent un cancer du sein ou qui ont déjà été atteintes d'un cancer du sein ne devraient pas prendre de contraceptif à base d'hormones, y compris DEPO-PROVERA CI, parce que le cancer du sein peut être hormonosensible [voir *Contre-indications (4)*]. Les femmes qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer du sein doivent être suivies plus étroitement.

La figure 1 résume les résultats de cinq études cas-témoins d'envergure qui ont évalué l'association entre l'acétate de médroxyprogestérone retard (AMPR) et le risque de cancer du sein. Trois études semblent indiquer une légère augmentation du risque de cancer du sein dans la population globale des utilisatrices; l'augmentation du risque s'est révélée statistiquement significative dans une seule étude. Une étude américaine publiée depuis peu¹ qui a évalué la récence et la durée d'utilisation a révélé une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein chez les utilisatrices récentes (selon la définition, la dernière utilisation devait remonter à moins de 5 ans) d'AMPR qui en avaient reçu durant 12 mois ou plus; ces résultats concordent avec ceux d'une précédente étude².

Figure 1. Estimation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'AMPR

Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) sur une échelle logarithmique



Les estimations du rapport de cotes ont été corrigées pour tenir compte de l'effet des covariables suivantes :

Lee *et al.* (1987) : âge, parité et statut socioéconomique.

Paul *et al.* (1989) : âge, parité, groupe ethnique et année de l'entretien.

OMS (1991) : âge, centre et âge au moment de la première naissance vivante.

Shapiro *et al.* (2000) : âge, groupe ethnique, statut socioéconomique et utilisation de tout contraceptif oral combiné œstrogène-progestatif.

Li *et al.* (2012) : âge, année, indice de masse corporelle, durée de la prise d'un contraceptif oral, nombre de grossesses menées à terme, antécédents familiaux de cancer du sein et antécédents de mammographie de dépistage.

D'après le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes américaines, toutes origines ethniques confondues et âgées de 20 à 49 ans, publié en 2011 par le SEER-18 (avec correction de l'âge pour refléter la population américaine standard de 2000), la multiplication par deux du risque ferait passer l'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI d'environ 72 à environ 144 cas par 100 000 femmes.

Cancer du col de l'utérus

Une augmentation statistiquement non significative du risque relatif (RR) estimatif de cancer invasif épidermoïde du col de l'utérus a été associée à l'utilisation de DEPO-PROVERA CI par les femmes exposées pour la première fois au médicament avant l'âge de 35 ans (RR : 1,22-1,28 et intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,93-1,70). Le taux global relatif non significatif de cancer invasif épidermoïde du col de l'utérus pour les femmes exposées à un âge quelconque à DEPO-PROVERA CI était estimé à 1,11 (IC à 95 % : 0,96-1,29). 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.

Autres cancers

La surveillance à long terme d'utilisatrices de DEPO-PROVERA CI a permis de déterminer qu'il n'y avait pas d'augmentation globale du risque de cancer de l'ovaire ou du foie.

5.4 Grossesse ectopique

Il faut rester à l'affût de la possibilité d'une grossesse ectopique chez les femmes utilisant DEPO-PROVERA CI qui deviennent enceintes ou qui se plaignent de douleurs abdominales sévères.

5.5 Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été rapportées chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA CI. En cas de réaction anaphylactique, administrer un traitement médical d'urgence.

5.6 Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection ont été rapportées chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA CI [voir *Effets indésirables (6.2)*]. Des réactions persistantes au point d'injection peuvent se produire si DEPO-PROVERA CI a été administré par inadvertance par voie sous-cutanée ou si une certaine quantité de médicament s'est dispersée dans l'espace sous-cutané au moment du retrait de l'aiguille [voir *Posologie et administration (2.1)*].

5.7 Fonction hépatique

Interrompre l'utilisation de DEPO-PROVERA CI en cas d'ictère ou de perturbation aiguë ou chronique de la fonction hépatique. Ne pas reprendre l'administration avant que les marqueurs de la fonction hépatique soient revenus à la normale et que tout lien de causalité avec DEPO-PROVERA CI ait été exclu.

5.8 Convulsions

Quelques cas de convulsions ont été signalés chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA CI. On n'a pas établi de lien clair entre ces troubles et l'utilisation de DEPO-PROVERA CI.

5.9 Dépression

Surveiller les patientes qui ont des antécédents de dépression et ne pas leur administrer DEPO-PROVERA CI de nouveau si un épisode de dépression survient.

5.10 Saignements irréguliers

La plupart des femmes qui reçoivent DEPO-PROVERA CI présentent des perturbations de leurs saignements menstruels. Ces perturbations incluent l'aménorrhée, les microrragies ou les saignements irréguliers ou imprévisibles, les microrragies ou les saignements prolongés ainsi que les saignements abondants. Écarter l'éventualité d'une affection organique si les saignements anormaux persistent ou deviennent sévères et amorcer un traitement approprié.

Avec le temps, les irrégularités menstruelles font davantage place à l'aménorrhée. Dans les études cliniques sur DEPO-PROVERA CI, après une première année d'utilisation, 55 % des utilisatrices ont signalé être aménorrhéiques, chiffre qui a atteint 68 % après 2 années d'utilisation.

5.11 Gain de poids

Les femmes ont tendance à prendre du poids durant l'utilisation de DEPO-PROVERA CI. Des femmes qui avaient un poids initial moyen de 61,7 kg (136 lb) et qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant 1 an ont pris 2,5 kg (5,4 lb) en moyenne. Des femmes qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant 2 ans ont pris en moyenne 3,7 kg (8,1 lb). Des femmes qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant 4 ans ont pris en moyenne 6,3 kg (13,8 lb). Enfin, des femmes qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant 6 ans ont pris en moyenne 7,5 kg (16,5 lb). Au total, 2 % des patientes ont mis fin à leur participation à une étude clinique d'envergure en raison d'un gain de poids excessif.

5.12 Métabolisme des glucides

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez certaines patientes recevant DEPO-PROVERA CI. Surveiller attentivement les patientes diabétiques pendant l'utilisation de DEPO-PROVERA CI.

5.13 Allaitement

Des quantités mesurables de médicament ont été détectées dans le lait de mères recevant DEPO-PROVERA CI. Chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI qui allaitent, la composition, la quantité et la qualité du lait ne sont pas altérées. On a étudié les effets de la médroxyprogestérone sur le développement et le comportement de nouveau-nés et de nourrissons exposés à cet agent durant l'allaitement; le suivi a duré jusqu'à la puberté, et aucun effet indésirable n'a été observé.

5.14 Rétention liquidienne

Du fait que les progestatifs, y compris DEPO-PROVERA CI, peuvent causer une certaine rétention liquidienne, il faut surveiller les patientes qui présentent des états pathologiques pouvant être influencés par ce facteur, comme l'épilepsie, la migraine, l'asthme ainsi que les dysfonctionnements cardiaque ou rénal.

5.15 Retour de la fécondité

Il est probable que le retour de l'ovulation et de la fécondité n'ait pas lieu tout de suite après l'arrêt de l'utilisation de DEPO-PROVERA CI. Dans une étude américaine d'envergure, on a recueilli des données sur 61 % des femmes qui ont cessé d'utiliser DEPO-PROVERA CI dans l'intention de concevoir un enfant. Parmi les 188 femmes qui ont mis fin à leur participation à l'étude afin de concevoir un enfant, 114 sont devenues enceintes. D'après l'analyse de ces données selon la méthode des tables actuarielles de survie, on s'attend à ce que parmi les femmes qui réussiront à devenir enceintes, 68 %, 83 % et 93 % puissent concevoir dans les 12, 15 et 18 mois qui suivent la dernière injection, respectivement. Parmi les femmes qui ont réussi à devenir enceintes, le laps de temps médian entre la dernière injection et la conception a été de 10 mois (min.-max. : 4-31 mois) et n'était pas lié à la durée de l'utilisation. On ne dispose d'aucune donnée sur 39 % des patientes qui ont cessé d'utiliser DEPO-PROVERA CI dans l'intention de concevoir un enfant parce qu'elles ont été perdues de vue durant le suivi ou qu'elles ont changé d'avis.

5.16 Maladies transmissibles sexuellement

On doit informer les patientes que DEPO-PROVERA CI ne protège pas contre l'infection à VIH (sida) ni aucune autre maladie transmissible sexuellement.

5.17 Grossesse

Bien que DEPO-PROVERA CI ne doive pas être utilisé durant la grossesse, le risque de malformation congénitale semble peu ou ne pas augmenter chez les enfants nés de femmes qui ont reçu par inadvertance des

injections d'acétate de médroxyprogestérone en début de grossesse. Les nouveau-nés 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.

5.18 Surveillance

Toute femme qui prend un contraceptif hormonal doit voir son médecin une fois par année pour faire mesurer sa tension artérielle et recevoir les soins de santé indiqués.

5.19 Interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire

La prise de DEPO-PROVERA CI peut influencer sur les résultats de certaines épreuves de laboratoire, comme les facteurs de coagulation, la lipidémie, la tolérance au glucose et les protéines de liaison [voir *Interactions médicamenteuses* (7.2)].

6 EFFETS INDÉSIRABLES

La section *Mises en garde et précautions* (5) décrit plus en détail les effets indésirables importants suivants qui sont associés à l'utilisation de DEPO-PROVERA CI :

- perte de densité minérale osseuse [voir *Mises en garde et précautions* (5.1)];
- maladie thromboembolique [voir *Mises en garde et précautions* (5.2)];
- cancer du sein [voir *Mises en garde et précautions* (5.3)];
- réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes [voir *Mises en garde et précautions* (5.5)];
- saignements irréguliers [voir *Mises en garde et précautions* (5.10)];
- gain de poids [voir *Mises en garde et précautions* (5.11)].

6.1 Effets indésirables signalés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très diverses, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament.

Dans deux études cliniques sur DEPO-PROVERA CI, les effets indésirables suivants, qui peuvent ou non être liés à DEPO-PROVERA CI, ont été signalés par plus de 3900 femmes qui ont utilisé le produit durant une période maximale de 7 ans. Les femmes de la population à l'étude étaient âgées de 15 à 51 ans, et 46 % d'entre elles étaient de race blanche, 50 % de race autre que blanche et 4,9 % de race inconnue. Ces patientes ont reçu 150 mg de DEPO-PROVERA CI tous les 3 mois (90 jours). La durée médiane de leur participation à l'étude a été de 13 mois (min.-max. : 1-84 mois); 58 % des patientes participaient toujours à l'étude au bout de 13 mois et 34 % y participaient toujours au bout de 24 mois.

Tableau 1. Effets indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes

Appareil ou système*	Effets indésirables (incidence en %)
Organisme entier	Céphalées (16,5 %) Douleur ou malaise abdominal (11,2 %)
Métabolisme et nutrition	Gain pondéral > 4,5 kg (> 10 lb) à 24 mois (37,7 %)
Système nerveux	Nervosité (10,8 %) Étourdissements (5,6 %) Baisse de la libido (5,5 %)
Appareil urogénital	Règles irrégulières (saignements [57,3 % à 12 mois, 32,1 % à 24 mois]; aménorrhée [55 % à 12 mois, 68 % à 24 mois])

* La terminologie des appareils et systèmes est basée sur celle du dictionnaire médical COSTART.

Tableau 2. Effets indésirables signalés chez 1 à 5 % des patientes

Appareil ou système*	Effets indésirables (incidence en %)
Organisme entier	Asthénie/fatigue (4,2 %) Maux de dos (2,2 %) Dysménorrhée (1,7 %) Bouffées de chaleur (1,0 %)
Appareil digestif	Nausées (3,3 %) Ballonnements (2,3 %)
Métabolisme et nutrition	Œdème (2,2 %)
Appareil locomoteur	Crampes dans les jambes (3,7 %) Arthralgie (1,0 %)
Système nerveux	Dépression (1,5 %) Insomnie (1,0 %)
Peau et annexes	Acné (1,2 %) Arrêt de la pousse des cheveux/poils, alopecie (1,1 %) Éruption cutanée (1,1 %)
Appareil urogénital	Leucorrhée (2,9 %) Douleur mammaire (2,8 %) Vaginite (1,2 %)

* La terminologie des appareils et systèmes est basée sur celle du dictionnaire médical COSTART.

Effets indésirables ayant entraîné l'abandon de l'étude par ≥ 2 % des patientes : saignements (8,2 %), aménorrhée (2,1 %), gain de poids (2,0 %).

6.2 Effets indésirables signalés depuis la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché de DEPO-PROVERA CI. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'ostéoporose, y compris de fractures ostéoporotiques, chez des utilisatrices de DEPO-PROVERA CI.

Tableau 3. Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Appareil ou système*	Effets indésirables
Organisme entier	Douleur thoracique, réactions allergiques incluant l'œdème de Quincke, fièvre, abcès au point d'injection [†] , infection au point d'injection [†] , nodule ou bosse au point d'injection, douleur ou sensibilité au point d'injection, atrophie/dépression/capitonnage cutané persistant au point d'injection, réactions au point d'injection, lipodystrophie acquise, frissons, enflure axillaire
Appareil cardiovasculaire	Syncope, tachycardie, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, veines variqueuses
Appareil digestif	Modification de l'appétit, troubles gastro-intestinaux, ictère, soif excessive, saignement rectal
Systèmes hématopoïétique et lymphatique	Anémie, dyscrasie sanguine
Appareil locomoteur	Ostéoporose
Néoplasmes	Cancer du col de l'utérus, cancer du sein
Système nerveux	Paralyse, paralysie faciale, paresthésie, somnolence
Appareil respiratoire	Dyspnée, asthme, enrouement
Peau et annexes	Hirsutisme, transpiration excessive, odeur corporelle, peau sèche, sclérodermie
Appareil urogénital	Absence de retour de la fécondité, grossesse accidentelle, absence de lactation, modification du volume des seins, bosses dans les seins ou saignements des mamelons, galactorrhée, mélasme, chloasma, augmentation de la libido, hyperplasie utérine, infection urogénitale, kystes vaginaux, dyspareunie

* La terminologie des appareils et systèmes est basée sur celle du dictionnaire médical COSTART.

[†] Des abcès au point d'injection et des infections au point d'injection ont été signalés; il faut donc avoir recours à une technique aseptique rigoureuse pour injecter DEPO-PROVERA CI afin de prévenir les infections au point d'injection [voir Posologie et administration (2.1)].

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Diminution de l'efficacité contraceptive associée à l'administration conjointe d'autres produits

Il faut conseiller aux femmes qui utilisent un contraceptif hormonal tout en prenant des médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales ayant des effets inducteurs sur des enzymes, notamment la CYP3A4, qui métabolisent les hormones contraceptives d'utiliser une méthode de contraception additionnelle ou de changer de méthode de contraception. Les médicaments ou les produits à base d'herbes médicinales qui exercent un effet inducteur sur de telles enzymes peuvent abaisser la concentration plasmatique des hormones contraceptives et réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les médicaments et les herbes médicinales qui suivent comptent parmi les produits susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

- barbituriques;
- bosentan;
- carbamazépine;
- felbamate;
- griséofulvine;
- oxcarbazépine;
- phénytoïne;
- rifampine;

- millepertuis;
- topiramate.

Inhibiteurs de la protéase du VIH et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : Des variations importantes (augmentation ou diminution) des concentrations plasmatiques du progestatif ont été observées chez certaines patientes qui prenaient concomitamment des inhibiteurs de la protéase du VIH. Des variations importantes (augmentation ou diminution) des concentrations plasmatiques du progestatif ont été observées chez certaines patientes qui prenaient concomitamment des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Antibiotiques : Des cas de conception durant la prise concomitante d'un contraceptif hormonal et d'un antibiotique ont été signalés; dans les études de pharmacocinétique clinique, les effets des antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques n'étaient cependant pas constants.

Consulter les renseignements thérapeutiques de tous les médicaments qui sont pris en concomitance afin d'obtenir de plus amples renseignements sur leurs interactions avec les contraceptifs hormonaux et leur incidence possible sur les enzymes.

7.2 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le pathologiste à qui l'on soumet des échantillons biologiques doit être informé que la patiente suit un traitement progestatif.

L'utilisation de progestatifs, y compris DEPO-PROVERA CI, peut avoir une incidence sur les paramètres de laboratoire suivants :

- diminution des concentrations plasmatiques et urinaires de stéroïdes (p. ex., progestérone, estradiol, prégnandiol, testostérone, cortisol);
- diminution du taux de gonadotrophines;
- diminution du taux de la globuline liant les hormones sexuelles;
- augmentation possible de la concentration d'iode protéique et d'iode extractible au butanol; diminution possible des valeurs de recaptage de la triiodothyronine (T₃);
- augmentation possible, dans les épreuves de coagulation, des valeurs de la prothrombine (facteur II) ainsi que des facteurs VII, VIII, IX et X;
- augmentation possible du taux de bromesulfonephtaléine et des valeurs des autres épreuves de la fonction hépatique.
- Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur le métabolisme des lipides ne sont pas constants. Dans les études, on a observé à la fois des augmentations et des diminutions du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL) et du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL).

8 EMPLOI CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Femmes enceintes

DEPO-PROVERA CI ne doit pas être administré durant une grossesse [voir *Contre-indications et Mises en garde et précautions (5.17)*].

8.3 Femmes qui allaitent

Des quantités mesurables de médicament ont été détectées dans le lait de mères recevant DEPO-PROVERA CI [voir *Mises en garde et précautions (5.13)*].

8.4 Enfants

DEPO-PROVERA CI n'est pas indiqué avant la ménarche. L'emploi de DEPO-PROVERA CI a été associé à une perte considérable de DMO. Cette perte est particulièrement préoccupante lorsqu'elle survient à l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. 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. On ne sait pas si le fait de prendre DEPO-PROVERA CI 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. Outre les inquiétudes soulevées par la perte de DMO, l'innocuité et l'efficacité de DEPO-PROVERA CI devraient être les mêmes chez les adolescentes qui ont commencé à avoir leurs règles et chez les femmes adultes.

8.5 Personnes âgées

Ce produit n'a pas été évalué chez les femmes ménopausées et n'est pas indiqué chez cette population.

8.6 Insuffisance rénale

Les effets d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de DEPO-PROVERA CI n'ont pas été évalués.

8.7 Insuffisance hépatique

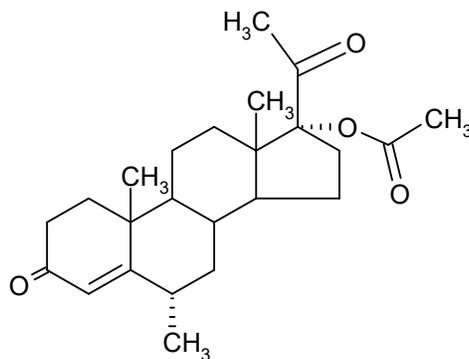
Les effets d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de DEPO-PROVERA CI n'ont pas été évalués. DEPO-PROVERA CI ne doit pas être administré aux femmes atteintes d'une hépatopathie importante, et il faut cesser de l'utiliser en cas d'ictère ou de perturbation de la fonction hépatique [voir *Contre-indications (4) et Mises en garde et précautions (5.7)*].

11 DESCRIPTION

L'ingrédient actif contenu dans DEPO-PROVERA CI est l'acétate de médroxyprogestérone, un dérivé de la progestérone. L'acétate de médroxyprogestérone est actif lorsqu'il est administré par voie parentérale ou orale. Le produit est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, inodore et stable dans l'air, dont le point de fusion se situe entre 200 et 210 °C. Elle est librement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et le dioxane, peu soluble dans l'alcool et le méthanol, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau.

Le nom chimique de l'acétate de médroxyprogestérone est (6 α)-17-(acétyloxy)-6-méthylprégn-4-ène-3,20-dione.

Sa formule développée est la suivante :



DEPO-PROVERA CI pour injection intramusculaire est conditionné en fioles et en seringues préremplies qui contiennent 1 mL de suspension aqueuse stérile d'acétate de médroxyprogestérone à 150 mg/mL.

Dans les fioles de DEPO-PROVERA CI, chaque mL de suspension aqueuse stérile contient :

Acétate de médroxyprogestérone	150 mg
Polyéthylèneglycol 3350	28,9 mg
Polysorbate 80	2,41 mg
Chlorure de sodium	8,68 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle	1,37 mg
Parahydroxybenzoate de propyle	0,150 mg
Eau pour injection	quantité suffisante

Au besoin, on a ajusté le pH avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, ou les deux.

Dans les seringues préremplies de DEPO-PROVERA CI, chaque mL de suspension aqueuse stérile contient :

Acétate de médroxyprogestérone	150 mg
Polyéthylèneglycol 3350	28,5 mg
Polysorbate 80	2,37 mg
Chlorure de sodium	8,56 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle	1,35 mg
Parahydroxybenzoate de propyle	0,147 mg
Eau pour injection	quantité suffisante

Au besoin, on a ajusté le pH avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, ou les deux.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

DEPO-PROVERA CI (acétate de médroxyprogestérone [AMP]) inhibe la sécrétion des gonadotrophines, ce qui a pour principaux effets d'empêcher la maturation folliculaire et l'ovulation et d'épaissir la glaire cervicale. Ce mode d'action contribue à l'effet contraceptif du produit.

12.2 Pharmacodynamie

Aucune étude portant spécifiquement sur la pharmacodynamie de DEPO-PROVERA CI n'a été menée.

12.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'injection par voie intramusculaire d'une dose unique de 150 mg de DEPO-PROVERA CI à 8 femmes âgées de 28 à 36 ans, les concentrations d'acétate de médroxyprogestérone, mesurées par radio-immunodosage après extraction, ont augmenté pendant environ 3 semaines pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales de 1 à 7 ng/mL.

Distribution

La liaison de l'AMP aux protéines plasmatiques se chiffre en moyenne à 86 %. L'AMP se fixe principalement à l'albumine sérique. Elle ne se fixe pas à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG).

Métabolisme

L'AMP subit une biotransformation considérable dans le foie par les enzymes du cytochrome P450. Sa biotransformation passe principalement par la réduction de l'anneau A et/ou de la chaîne latérale, la perte du groupement acétyle et l'hydroxylation dans les positions 2, 6 et 21 ou une combinaison de ces positions, ce qui produit plus de 10 métabolites.

Excrétion

Les concentrations d'acétate de médroxyprogestérone diminuent de façon exponentielle jusqu'à devenir indétectables (< 100 pg/mL) entre 120 et 200 jours après l'injection. Selon la mesure de l'acétate de médroxyprogestérone dans le sérum effectuée par radio-immunodosage sans extraction, la demi-vie apparente de DEPO-PROVERA CI après son administration intramusculaire est d'environ 50 jours. La plupart des métabolites de l'acétate de médroxyprogestérone sont éliminés dans l'urine sous forme de glucuroconjugués; une infime partie seulement est éliminée sous forme de sulfates.

Populations particulières

L'effet de l'insuffisance hépatique et/ou rénale sur la pharmacocinétique de DEPO-PROVERA CI est inconnu.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

[Voir *Mises en garde et précautions* (5.3, 5.15 et 5.17).]

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Contraception

Dans cinq études cliniques sur DEPO-PROVERA CI, les taux d'échec à 12 mois parmi les femmes recevant DEPO-PROVERA CI allaient de 0 (aucune grossesse signalée) à 0,7 selon la méthode des tables actuarielles de survie. L'efficacité de DEPO-PROVERA CI est conditionnelle à la régularité des injections, c'est-à-dire tous les 3 mois (13 semaines).

14.2 Diminution de la densité minérale osseuse chez les femmes recevant DEPO-PROVERA CI

Dans le cadre d'une étude clinique comparative, des femmes adultes ayant utilisé DEPO-PROVERA CI (150 mg) 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, tandis que les femmes du groupe témoin n'ont présenté aucune modification importante de leur 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 DMO de 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.

Après l'arrêt de l'utilisation de DEPO-PROVERA CI, on a constaté un rétablissement partiel des valeurs de la DMO vers les valeurs de départ au cours des 2 années qui ont suivi l'utilisation. On a observé un lien entre la durée prolongée de l'utilisation et le rétablissement moins complet au cours de la période de 2 ans qui a suivi la dernière injection. Le tableau 4 montre les variations de la DMO observées chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI au bout de 5 ans et chez les femmes du groupe témoin, ainsi que l'ampleur du rétablissement de la DMO dans le sous-groupe de femmes auprès de qui on a pu recueillir des données 2 ans après la fin de l'utilisation.

Tableau 4. Pourcentage moyen de variation par rapport au départ de la DMO chez des femmes adultes selon la partie du squelette et la cohorte (5 années d'utilisation et 2 années de suivi)

Durée de la participation à l'étude	Colonne vertébrale		Hanche totale		Col fémoral	
	DEPO-PROVERA*	Groupe témoin**	DEPO-PROVERA*	Groupe témoin**	DEPO-PROVERA*	Groupe témoin**
5 ans	-5,38 % n = 33	0,43 % n = 105	-5,16 % n = 21	0,19 % n = 65	-6,12 % n = 34	-0,27 % n = 106
7 ans	-3,13 % n = 12	0,53 % n = 60	-1,34 % n = 7	0,94 % n = 39	-5,38 % n = 13	-0,11 % n = 63

* Le groupe de traitement était composé des femmes qui ont reçu DEPO-PROVERA CI pendant 5 ans, puis qui ont été suivies durant 2 ans après la fin de l'utilisation (durée totale de leur participation à l'étude : 7 ans).

** Le groupe témoin était formé de femmes n'ayant pas utilisé de contraception hormonale et ayant été suivies durant 7 ans.

14.3 Diminution de la densité minérale osseuse chez des adolescentes (12-18 ans) recevant DEPO-PROVERA CI

On a évalué l'effet de DEPO-PROVERA CI (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 CI 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 CI par utilisatrice était de 9,3. Le tableau 5 résume les résultats de cette étude. La diminution de la DMO dans la hanche totale et le col fémoral était plus marquée chez les adolescentes dont l'utilisation avait duré plus longtemps. 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 %).

Les adolescentes de la cohorte non traitée ont présenté une augmentation de la DMO durant la période de croissance qui a suivi la ménarche. 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 5. Pourcentage moyen de variation de la DMO par rapport au départ chez des adolescentes ayant reçu ≥ 4 injections par période de 60 semaines, selon la partie du squelette et la cohorte

Durée de l'utilisation	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 an)	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 l'utilisation chez l'adolescente

Le tabagisme et une utilisation de longue durée ont été associés à un rétablissement moindre de la DMO après la dernière injection de DEPO-PROVERA CI. On trouve au tableau 6 une comparaison de l'ampleur du rétablissement de la DMO au cours d'une période pouvant atteindre 60 mois après l'utilisation chez des adolescentes ayant reçu DEPO-PROVERA CI pendant 2 ans ou moins et pendant plus de 2 ans. Le suivi post-thérapeutique a révélé que, chez les adolescentes ayant utilisé le produit pendant plus de deux ans, la DMO n'est revenue aux valeurs initiales que dans la colonne lombaire après l'arrêt de l'utilisation. Même 60 mois après le traitement, la DMO n'était pas revenue aux valeurs initiales dans le col fémoral ni dans 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) [voir *Mises en garde de précautions (5.1)*].

Tableau 6. Rétablissement de la DMO (au cours des mois suivant la fin de l'utilisation) chez des adolescentes, selon le nombre d'années d'utilisation de DEPO-PROVERA CI (2 ans ou moins vs plus de 2 ans)

Durée de l'utilisation	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 %

14.4 Fréquence des fractures osseuses chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI

Une étude de cohorte rétrospective visant à évaluer le lien entre l'utilisation de DEPO-PROVERA CI 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 CI et des femmes utilisant des contraceptifs autres que DEPO-PROVERA CI. Le rapport 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 CI ou à d'autres facteurs associés au style de vie ayant pu influencer sur la fréquence des fractures.

Durant l'étude, lorsque l'on calculait l'exposition cumulative à DEPO-PROVERA CI, 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 ostéoporotiques (dans des parties du squelette connues pour être associées à une faible DMO) sont survenues dans l'étude en général, et la fréquence des fractures ostéoporotiques n'était pas plus élevée chez les utilisatrices de DEPO-PROVERA CI que chez les non-utilisatrices.

Fait important à souligner, l'étude n'a pas permis de déterminer si l'emploi de DEPO-PROVERA CI influait sur le taux de fracture ultérieur (plus tard dans la vie).

15 RÉFÉRENCES

1. Li CI, Beaber EF, Tang, MCT *et al.* Effect of Depo-Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Risk among Women 20 to 44 years of Age. *Cancer Research* 2012;72:2028-35.
2. Paul C, Skegg DCG, Spears GFS. Depot medroxyprogesterone (DEPO-PROVERA) and risk of breast cancer. *Br Med J* 1989; 299:759-62.

16 PRÉSENTATION, CONSERVATION ET MANIPULATION

Teneurs et modes de conditionnement de DEPO-PROVERA CI :

Conditionnement	Teneur	NDC (numéro d'identification du médicament)
DEPO-PROVERA CI (suspension aqueuse stérile d'acétate de médroxyprogestérone à 150 mg/mL)		
Fiole de 1 mL	150 mg/mL	NDC 0009-0746-30
25 fioles de 1 mL	150 mg/mL	NDC 0009-0746-35
DEPO-PROVERA CI (seringue préremplie munie d'une aiguille Terumo® SurGuard® de 38,1 mm [1,5 pouce] et de calibre 22)		
Seringue préremplie de 1 mL	150 mg/mL	NDC 0009-7376-11

Les fioles DOIVENT être conservées en position verticale à une température ambiante contrôlée de 20 à 25 °C (de 68 à 77 °F) [voir la pharmacopée américaine (USP)].

17 CONSEILS AUX PATIENTES

« Voir les renseignements destinés aux patientes approuvés par la FDA (Feuillet d'information à l'intention des patientes). »

- Aviser les patientes avant la mise en route du traitement que leur cycle menstruel pourrait être perturbé, qu'elles pourraient avoir des saignements ou des saignotements irréguliers et imprévisibles et que ces saignements diminueront probablement au point d'entraîner une aménorrhée si elles poursuivent l'utilisation de DEPO-PROVERA CI, sans qu'aucun autre traitement ne soit nécessaire.
- Informer les patientes de l'augmentation possible du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de DEPO-PROVERA CI [voir *Mises en garde et précautions (5.3)*].
- Informer les patientes que ce produit ne protège pas contre l'infection à VIH (sida) ni aucune autre maladie transmissible sexuellement.
- Informer les patientes des mises en garde et des précautions relatives à l'utilisation de DEPO-PROVERA CI.
- Conseiller aux patientes qui prennent des inducteurs d'enzymes en même temps que DEPO-PROVERA CI d'utiliser une méthode de contraception additionnelle ou de changer de méthode de contraception.

Il est possible que ces renseignements thérapeutiques aient été mis à jour. Pour consulter les renseignements thérapeutiques les plus récents, visitez le www.pfizer.com.

Distributed by



Pharmacia & Upjohn Co

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0149-20.0

Feuillelet d'information à l'intention des patientes

DEPO-PROVERA® CI (suspension injectable d'acétate de médroxyprogestérone) Contraceptif injectable

Veillez lire attentivement ce feuillet d'information destiné aux patientes afin de déterminer si DEPO-PROVERA CI vous convient. Les présents renseignements ne remplacent pas les échanges avec votre gynécologue ou tout autre professionnel de la santé qui se spécialise dans la santé des femmes. Si vous avez des questions au sujet de DEPO-PROVERA CI, posez-les à votre professionnel de la santé. Vous devriez également vous renseigner sur les autres méthodes de contraception afin de choisir celle qui vous convient le mieux.

Quels renseignements importants dois-je connaître au sujet de DEPO-PROVERA CI?

DEPO-PROVERA CI peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- **L'utilisation de DEPO-PROVERA CI peut entraîner une perte de calcium dans vos os et réduire votre masse osseuse. Plus vous utiliserez DEPO-PROVERA CI longtemps, plus la perte de calcium dans vos os sera importante. Il se peut que la quantité de calcium dans vos os ne revienne pas complètement aux valeurs initiales lorsque vous cesserez d'utiliser DEPO-PROVERA CI.**
- **Si vous utilisez DEPO-PROVERA CI de façon continue durant une longue période (plus de 2 ans), cela pourrait augmenter la probabilité que vos os deviennent fragiles et poreux (ostéoporose), ce qui pourrait accroître le risque que vous vous cassiez des os, surtout après la ménopause.**
- **Vous ne devez pas utiliser DEPO-PROVERA CI pendant plus de 2 ans, à moins que vous ne puissiez utiliser d'autres méthodes de contraception.**
- **Si vous êtes une adolescente ou une jeune adulte, on ignore si votre risque d'être un jour atteinte d'ostéoporose sera plus élevé parce que vous avez commencé à utiliser DEPO-PROVERA CI à un jeune âge (voir « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DEPO-PROVERA CI? »).**

DEPO-PROVERA CI sert à empêcher la grossesse. DEPO-PROVERA CI ne protège pas contre l'infection à VIH (sida) ni aucune autre maladie transmissible sexuellement.

Qu'est-ce que DEPO-PROVERA CI?

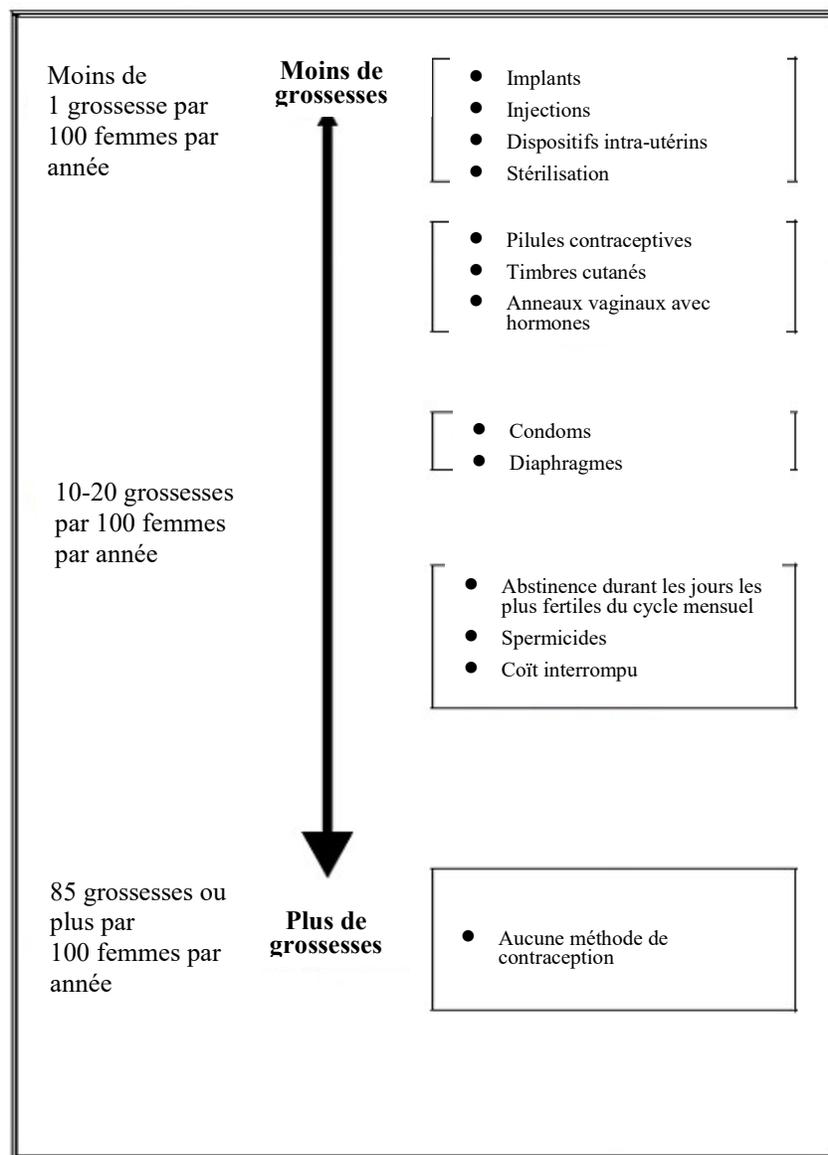
DEPO-PROVERA CI est une hormone progestative utilisée comme méthode de contraception et administrée par injection (piqûre) afin d'empêcher la grossesse.

Dans quelle mesure DEPO-PROVERA CI est-il efficace?

Le risque que vous deveniez enceinte dépend de votre respect des directives d'utilisation de DEPO-PROVERA CI. Plus vous suivrez scrupuleusement ces directives (comme voir votre professionnel de la santé tous les 3 mois pour recevoir vos injections), moins le risque que vous deveniez enceinte sera grand.

Dans les études cliniques, environ 1 femme sur 100 est devenue enceinte au cours de la première année d'utilisation de DEPO-PROVERA CI.

Le diagramme qui suit indique les probabilités de grossesse associées aux différentes méthodes de contraception. Les encadrés du diagramme regroupent les méthodes de contraception dont l'efficacité est similaire. Les méthodes les plus efficaces se trouvent dans le haut du diagramme. Le dernier encadré au bas du diagramme indique la probabilité de grossesse chez les femmes qui n'utilisent aucune méthode de contraception et qui tentent de concevoir un enfant.



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

- DEPO-PROVERA CI est administré par une piqûre dans un muscle (injection intramusculaire) par un professionnel de la santé. L'injection est administrée dans le muscle fessier ou le muscle du haut du bras 1 fois tous les 3 mois. Au bout de 3 mois, vous devrez donc revoir votre professionnel de la santé pour recevoir votre prochaine injection afin de continuer d'être protégée contre la grossesse.
- **Pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte lorsque vous recevez DEPO-PROVERA CI, votre professionnel de la santé vous administrera votre première injection uniquement :**
 - dans les 5 premiers jours d'une période menstruelle normale; ou
 - dans les 5 premiers jours suivant un accouchement, **à condition que vous n'allaitiez pas;** ou
 - au cours de la sixième semaine suivant un accouchement, **si vous nourrissez votre bébé exclusivement avec du lait maternel.**
- DEPO-PROVERA CI peut être administré à d'autres moments que ceux indiqués ci-dessus, mais votre professionnel de la santé vous demandera alors probablement de passer d'abord un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
- Lorsque vous utilisez DEPO-PROVERA CI, vous devez voir votre professionnel de la santé chaque année pour qu'il mesure votre tension artérielle et vous administre les autres soins de santé dont vous pourriez avoir besoin.

Qui doit s'abstenir d'utiliser DEPO-PROVERA CI?

Vous ne devez pas utiliser DEPO-PROVERA CI si vous :

- êtes enceinte ou croyez l'être;
- avez des saignements vaginaux dont la cause n'a pas encore été trouvée;
- avez un cancer du sein, en avez déjà eu un ou croyez en avoir un;
- avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC);
- avez déjà eu des caillots de sang dans les bras, les jambes ou les poumons;
- avez des problèmes avec votre foie ou êtes atteinte d'une maladie du foie;
- êtes allergique à l'acétate de médroxyprogestérone ou à tout autre ingrédient de DEPO-PROVERA CI. Vous trouverez la liste complète des ingrédients de DEPO-PROVERA CI à la fin de ce feuillet.

Quels renseignements dois-je fournir à mon professionnel de la santé avant de recevoir DEPO-PROVERA CI?

Avant de recevoir DEPO-PROVERA CI, informez votre professionnel de la santé des maladies ou des problèmes de santé que vous avez, notamment :

- facteurs de risque de fragilité des os (ostéoporose) comme une maladie des os, une consommation régulière d'alcool ou de tabac, une anorexie mentale ou de lourds antécédents familiaux d'ostéoporose;
- règles irrégulières ou moins abondantes que d'habitude;
- cancer du sein, antécédents de cancer du sein ou cancer du sein soupçonné;

- antécédents familiaux de cancer du sein;
- résultat de mammographie (radiographie des seins) anormal, bosses dans les seins ou saignement des mamelons;
- problèmes de reins;
- tension artérielle élevée;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC);
- antécédents de caillots de sang dans les bras, les jambes ou les poumons;
- migraines;
- asthme;
- épilepsie (convulsions ou crises convulsives);
- diabète;
- dépression ou antécédents de dépression;
- tout autre problème médical.

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, sachez que DEPO-PROVERA CI peut passer dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous utilisez DEPO-PROVERA CI.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

DEPO-PROVERA CI peut interagir avec d'autres médicaments, ce qui risque de causer des effets secondaires graves. Dans certains cas, il faut modifier la dose des autres médicaments pendant l'utilisation de DEPO-PROVERA CI.

Certains médicaments peuvent rendre DEPO-PROVERA CI moins efficace pour prévenir la grossesse, notamment ceux indiqués ci-dessous.

Il est particulièrement important d'aviser votre professionnel de la santé si vous prenez :

- des médicaments pour vous aider à dormir;
- du bosentan;
- des médicaments pour prévenir les crises convulsives;
- de la griséofulvine;
- des antibiotiques;
- des médicaments contre le VIH (sida);
- du millepertuis.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien avant de commencer à utiliser DEPO-PROVERA CI ou lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament.

Suivez les directives de votre professionnel de la santé s'il vous conseille d'utiliser une méthode de contraception additionnelle parce que vous prenez des médicaments qui pourraient réduire l'efficacité de DEPO-PROVERA CI.

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

DEPO-PROVERA CI peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- effet sur les os : voir « Quels renseignements importants dois-je connaître au sujet de DEPO-PROVERA CI? »;
- L'adolescence est la période de la vie la plus importante pour augmenter la solidité des os. La diminution de la quantité de calcium dans vos os est particulièrement préoccupante si vous êtes une adolescente ou dans les situations suivantes :
- vous avez une maladie des os;
 - vous avez un trouble alimentaire (anorexie mentale);
 - vous avez de lourds antécédents familiaux d'ostéoporose;
 - vous prenez un médicament qui peut réduire la quantité de calcium dans vos os (médicaments contre l'épilepsie ou stéroïdes);
 - vous buvez beaucoup d'alcool (plus de 2 verres par jour);
 - vous fumez.

Si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception pendant plus de 2 ans, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une autre méthode que DEPO-PROVERA CI au bout de cette période. Si vous décidez de continuer d'utiliser DEPO-PROVERA CI, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer un examen des os, surtout si vous présentez d'autres facteurs susceptibles d'accroître la fragilité de vos os.

Lorsque vous cesserez d'utiliser DEPO-PROVERA CI, il est possible que vos os recommencent à faire des réserves de calcium. Une étude menée auprès d'adolescentes a cependant montré que chez celles qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant plus de 2 ans, les os des hanches ne s'étaient pas complètement rétablis 5 ans après qu'elles ont arrêté d'utiliser DEPO-PROVERA CI. Il est possible qu'en prenant des suppléments de calcium et de vitamine D et en faisant de l'exercice tous les jours, vous parveniez à ralentir la perte de calcium dans vos os.

- augmentation possible du risque de cancer du sein; les femmes qui utilisent DEPO-PROVERA CI pourraient être exposées à un risque légèrement plus élevé de cancer du sein que celles qui ne l'utilisent pas;
- caillots de sang dans les bras, les jambes, les poumons ou les yeux;
- accident vasculaire cérébral (AVC);
- grossesse en dehors de l'utérus (grossesse ectopique); une grossesse ectopique est une urgence médicale qui nécessite souvent une intervention chirurgicale et qui peut causer une hémorragie interne, l'infertilité et même la mort;
- réactions allergiques; des réactions allergiques sévères ont été signalées chez des femmes recevant DEPO-PROVERA CI;

- perte de la vue ou autres problèmes oculaires;
- migraines;
- dépression;
- convulsions ou crises convulsives;
- problèmes de foie.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur vive à la poitrine, crachats sanglants, essoufflement soudain (cela pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons);
- apparition subite de maux de tête sévères, vomissements, étourdissements, perte de conscience, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe (il pourrait s'agir d'un accident vasculaire cérébral [AVC]);
- douleur ou enflure sévère au mollet (cela pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe);
- aveuglement (cécité) subit, partiel ou complet (cela pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins des yeux);
- saignements vaginaux anormalement abondants;
- douleur ou sensibilité sévère dans le bas de l'abdomen;
- douleur persistante, pus ou saignements à l'endroit où vous avez reçu l'injection;
- coloration jaune des yeux ou de la peau;
- urticaire;
- difficulté à respirer;
- enflure du visage, de la bouche, de la langue ou du cou.

Les effets secondaires les plus fréquents de DEPO-PROVERA CI incluent les suivants :

- saignements vaginaux irréguliers, comme des règles plus légères ou plus abondantes, ou encore des saignements continus;
- gain de poids; il est possible que vous preniez du poids pendant que vous utilisez DEPO-PROVERA CI. Environ les deux tiers des femmes qui ont reçu DEPO-PROVERA CI dans les études cliniques ont affirmé avoir pris environ 2,3 kg (5 lb) au cours de la première année d'utilisation. Il se peut que vous continuiez à prendre du poids au-delà de la première année d'utilisation. Les femmes qui ont utilisé DEPO-PROVERA CI pendant 2 ans ont pris en moyenne 3,6 kg (8 lb) au cours de ces 2 années;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- faiblesse;
- fatigue;
- nervosité;
- étourdissements.

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui persistent.

Ces effets secondaires ne sont pas tous les effets indésirables possibles de DEPO-PROVERA CI. Pour en savoir plus, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin concernant les effets secondaires. Vous pouvez signaler les effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Que dois-je savoir d'autre avant de décider d'utiliser DEPO-PROVERA CI?

- **Grossesse.** Si vous recevez votre injection de DEPO-PROVERA CI tous les 3 mois, il est très peu probable que vous deveniez enceinte. Vous pourriez ne pas avoir vos règles certains mois ou avoir des règles très légères sans être enceinte. Si vous n'avez pas vos règles durant un ou deux mois et que vous pensez qu'il est possible que vous soyez enceinte, voyez votre professionnel de la santé dès que possible. Vous ne devez pas utiliser DEPO-PROVERA CI si vous êtes enceinte. Sachez cependant que la prise accidentelle de DEPO-PROVERA CI durant la grossesse ne semble pas causer de malformations congénitales.
- **Allaitement.** Bien que DEPO-PROVERA CI puisse passer dans le lait maternel et, par conséquent, dans l'organisme du bébé, aucun effet néfaste pour le bébé n'a été constaté. DEPO-PROVERA CI n'empêche pas la production de lait maternel et peut donc être utilisé par les femmes qui allaitent. Cependant, pour réduire au minimum la quantité de DEPO-PROVERA CI qui peut être transmise au nourrisson au cours de ses premières semaines de vie, vous devriez attendre qu'il soit âgé de 6 semaines avant de commencer à utiliser DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception.

Quel effet DEPO-PROVERA CI aura-t-il sur mes règles?

- **Changement du cycle menstruel normal.** L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté par les femmes qui utilisent DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception est le changement de leur cycle menstruel normal. Durant votre première année d'utilisation de DEPO-PROVERA CI, vous pourriez présenter un ou plusieurs des changements suivants :
 - saignements ou saignotements irréguliers ou imprévisibles;
 - augmentation ou diminution de la quantité de sang menstruel;
 - **absence de saignements.** Dans les études cliniques sur DEPO-PROVERA CI, 55 % des femmes ont signalé ne plus avoir de règles (aménorrhée) au bout de 1 année d'utilisation et 68 % ont indiqué ne plus avoir de règles au bout de 2 années d'utilisation.
- **Absence occasionnelle de règles.** Pendant votre utilisation de DEPO-PROVERA CI comme méthode de contraception, il est possible que vous n'ayez pas vos règles certains mois ou que vos règles cessent complètement. Si vous recevez votre injection de DEPO-PROVERA CI régulièrement, c'est-à-dire tous les 3 mois,

vous n'êtes alors probablement pas enceinte. Vous devez cependant voir votre professionnel de la santé si vous croyez être enceinte.

Les saignements particulièrement abondants ou ininterrompus ne sont pas des effets habituels de DEPO-PROVERA CI. Si vous présentez de tels saignements, vous devez voir votre professionnel de la santé sans attendre.

La quantité de saignements diminue généralement à mesure que l'utilisation de DEPO-PROVERA CI se prolonge, et bon nombre de femmes finissent par ne plus avoir de règles du tout. Lorsque vous cesserez d'utiliser DEPO-PROVERA CI, vos règles reprendront et vos cycles menstruels redeviendront généralement normaux après un certain temps.

Et si je souhaite concevoir un enfant?

Comme DEPO-PROVERA CI est une méthode de contraception dont les effets sont prolongés, il faudra un certain temps après votre dernière injection avant que ces effets disparaissent. La plupart des femmes qui essaient de concevoir après avoir cessé d'utiliser DEPO-PROVERA CI deviennent enceintes dans les 18 mois qui suivent la dernière injection. La durée d'utilisation de DEPO-PROVERA CI n'a pas d'effet sur le temps qu'il vous faudra pour devenir enceinte après la dernière injection.

Renseignements généraux sur DEPO-PROVERA CI

Les médicaments sont parfois prescrits pour des maladies qui ne sont pas mentionnées dans le feuillet d'information à l'intention des patientes. Ce feuillet résume les renseignements les plus importants à connaître au sujet de DEPO-PROVERA CI. Pour obtenir plus d'information, consultez votre professionnel de la santé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé de vous remettre l'information sur DEPO-PROVERA CI qui a été rédigée à l'intention des professionnels de la santé.

Quels sont les ingrédients de DEPO-PROVERA CI?

Ingrédient actif : acétate de médroxyprogestérone.

Ingrédients inactifs : polyéthylèneglycol 3350, polysorbate 80, chlorure de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, eau pour injection. Au besoin, on a ajusté le pH avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, ou les deux.

Ce feuillet d'information à l'intention des patientes a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis.

Il est possible que le contenu du feuillet ait été mis à jour. Pour en obtenir la version la plus récente, visitez le www.pfizer.com.

Distributed by



Pharmacia & Upjohn Co

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0148-13.0

Révision : décembre 2020