

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka 150 mg co 3 miesiące.

Przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsnąć fiolkę do uzyskania jednolitej zawiesiny.

Produkt podaje się w głębokich, domięśniowych wstrzyknięciach do mięśnia pośladkowego wielkiego lub naramiennego. Aby zwiększyć pewność, że pacjentka nie będzie w ciąży w czasie podania pierwszej dawki, należy podawać ją:

- w ciągu pierwszych 5 dni prawidłowego cyklu miesięczkowego;
- w ciągu 5 dni od porodu, jeżeli pacjentka nie karmi piersią;
- w 6 tygodniu od porodu, jeżeli karmi piersią.

Kolejne dawki należy podawać co 12 tygodni. Jeżeli czas między kolejnymi wstrzyknięciami jest dłuższy niż 89 dni przed podaniem należy wykluczyć ciążę, a pacjentka powinna stosować dodatkowe (np. mechaniczne) środki antykoncepcyjne przez 14 dni po podaniu kolejnego wstrzyknięcia.

Zastąpienie innych metod antykoncepcyjnych produktem DEPO-PROVERA:

W przypadku zmiany innych metod antykoncepcyjnych na produkt DEPO-PROVERA, produkt DEPO-PROVERA powinien być podany w sposób zapewniający ciągłą ochronę antykoncepcyjną, biorąc pod uwagę mechanizm działania obu metod (np.: u pacjentek, które dotychczas stosowały doustne środki antykoncepcyjne, pierwsze wstrzyknięcie produktu DEPO-PROVERA powinno być podane w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej substancje czynne).

4.3. Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na medroksyprogesteronu octan lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciąża lub podejrzenie ciąży;

- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych (do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz wykluczenia nowotworu złośliwego narządów rodnych);
- rozpoznanie lub podejrzenie hormonozależnego nowotworu złośliwego piersi lub układu rozrodczego;
- ciężka niewydolność wątroby;
- czynne zakrzepowe zapalenie żył, bądź też aktualnie występujące lub podawane w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub choroba naczyń mózgowych.

Stosowanie medroksyprogesteronu octanu nie jest wskazane u kobiet przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. Dostępne są dane dotyczące stosowania u kobiet w wieku od 12 do 18 lat (patrz punkt 5.1. Zmiany BMD (*ang. Bone Mineral Density*) u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat). Przewiduje się, że pozostałe dane, oprócz informacji na temat wpływu na gęstość mineralną kości, bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności są takie same dla kobiet w okresie młodzieńczym po pierwszej miesiączce i dorosłych kobiet.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan;
- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem;
- Medroksyprogesteronu octan może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentek ze współistniejącymi chorobami takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjenta;
- Podczas leczenia medroksyprogesteronu octanem konieczna jest staranna obserwacja pacjentek z depresją w wywiadzie;
- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej;
- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteronu octan może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu;
- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego, należy poinformować histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu octanu;
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może zmniejszyć stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:
 - a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
 - b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. LH i FSH)
 - c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)
- Jeżeli u pacjentki wystąpi nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu i przeprowadzić dokładne badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu;
- Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu octanu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak, nie zaleca się stosowania medroksyprogesteronu octanu u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Zaleca się przerwanie leczenia medroksyprogesteronem octanu, w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

- Zmniejszenie gęstości mineralnej kości: Stosowanie medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach prowadzi do zmniejszenia stężenia estrogenów w osoczu i wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD), w miarę jak metabolizm kostny dostosowuje się do mniejszych wartości tego stężenia. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości ma szczególne znaczenie w okresie młodzieńczym oraz we wczesnym okresie młodzieńczym, które są krytyczne dla zwiększenia masy kostnej. Zmniejszenie gęstości kości jest tym większe, im dłużej stosowano produkt, przy czym może nie być w pełni odwracalne. Nie wiadomo, czy stosowanie medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach u młodszych kobiet zmniejsza maksymalną masę kostną i zwiększa ryzyko złamań osteoporotycznych w późniejszym wieku. Zarówno u dorosłych kobiet, jak i u kobiet w okresie młodzieńczym zmniejszenie wskaźnika BMD wydaje się przynajmniej częściowo odwracalne po zaprzestaniu stosowania wstrzyknięć medroksyprogesteronu octanu oraz po zwiększeniu wytwarzania estrogenów przez jajniki (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości). Obecnie prowadzone jest badanie oceniające odwracalność zmniejszenia gęstości mineralnej kości u kobiet w okresie młodzieńczym.

Medroksyprogesteronu octan w postaci do wstrzykiwań może być stosowany jako długotrwała (np. stosowana przez okres dłuższy niż 2 lata) metoda antykoncepcyjna lub jako długotrwale stosowany produkt działający na błonę śluzową macicy wyłącznie wówczas, gdy nie można zastosować innych metod antykoncepcji lub produktów działających na błonę śluzową macicy. W przypadku konieczności kontynuacji podawania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach przez dłuższy czas, należy wykonać badanie BMD. U kobiet w okresie dorastania w interpretacji wyników badania BMD należy uwzględnić wiek pacjentki i stopień dojrzałości jej układu kostnego.

U kobiet z czynnikami ryzyka osteoporozy w analizie stosunku ryzyka do korzyści ze stosowania medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań należy rozważyć zastosowanie innych metod antykoncepcyjnych lub produktów działających na błonę śluzową macicy. U kobiet z czynnikami ryzyka osteoporozy (np. choroba metaboliczna kości, przewlekłe nadużywanie alkoholu i (lub) tytoniu, jadłowstręt psychiczny, nasilona osteoporoza w wywiadzie rodzinnym lub przewlekłe stosowanie produktów, które mogą wywoływać zmniejszenie masy kostnej, takich jak produkty przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań może to ryzyko dodatkowo zwiększać.

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentek otrzymujących medroksyprogesteronu octan zapewnić odpowiednią dobową podaż wapnia i witaminy D.

- U większości kobiet otrzymujących medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań występują zaburzenia prawidłowego cyklu miesięczkowego (np. nieregularne lub nieprzewidywalne krwawienie i (lub) plamienie, nadmiernie obfite lub wydłużone krwawienie). W miarę kontynuowania stosowania medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u coraz mniejszej liczby kobiet stwierdza się nieregularne krwawienia i u coraz większej liczby dochodzi do zaniku miesiączki;
- W długotrwałych badaniach klinicznych o charakterze obserwacyjnym, obejmujących kobiety stosujące medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań stwierdzono niewielkie zwiększenie lub brak zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi, nie zaobserwowano zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia raka jajnika, wątroby lub szyjki macicy i stwierdzono długotrwały efekt ochronny zmniejszający ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy;
- Medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (domięśniowych 150 mg) wywiera długotrwale działanie antykoncepcyjne. Średnia długość okresu poprzedzającego zapłodnienie u kobiet, które zajądą w ciążę, wynosi 10 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu (długość tego okresu może wynosić od 4 do 31 miesięcy, przy czym wartość ta nie jest zależna od długości podawania produktu);
- Podczas stosowania medroksyprogesteronu octanu zaobserwowano możliwość zwiększenia masy ciała;
- Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku pojawienia się żółtaczki;

- Pacjentki należy poinformować, że produkt DEPO-PROVERA, w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Produkt DEPO-PROVERA zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216). Mogą one powodować reakcje alergiczne (może mieć charakter reakcji opóźnionej).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie aminoglutetymidu może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu i zmniejszyć skuteczność działania antykoncepcyjnego produktu DEPO-PROVERA.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu antykoncepcyjnego DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż rozpoczętych między pierwszym a drugim miesiącem od wstrzyknięcia produktu antykoncepcyjnego DEPO-PROVERA może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym. Ryzyko to jest bardzo małe, gdyż takie ciążę zdarzają się bardzo rzadko.

Istnieją jednak dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.

Należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu, jeżeli medroksyprogesteronu octan będzie stosowany podczas ciąży lub jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu.

Karmienie piersią

Medroksyprogesteronu octan i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Brak wystarczających danych sugerujących, że ich obecność może stanowić zagrożenie dla dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które były obserwowane i zgłaszane podczas stosowania medroksyprogesteronem octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań we wskazaniu do stosowania: antykoncepcja, wg częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu
	często	wzdęcia, nudności
	niezbyt często	wzdęcia brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe
	rzadko	krwawienie z odbytu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zapalenia pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt
	niezbyt często	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zatrzymanie płynów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle pleców
	niezbyt często	bóle stawowe, kurcze mięśni, bóle w kończynach dolnych
	nieznana	osteoporoza w tym złamania osteoporotyczne, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, obrzęk okolicy pachy, kurcze nóg
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bóle głowy
	często	zawroty głowy
	niezbyt często	senność, migrena, drgawki
	rzadko	porażenia
	nieznana	omdlenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	brak miesiączki, bolesność piersi, tkliwość piersi, krwawienia między cyklami miesiączkowymi, obfite nieregularne miesiączki, krwotok miesiączkowy, bóle w okolicy miednicy, obfite białe upławy
	niezbyt często	upławy, suchość sromu i pochwy, bolesne miesiączkowanie, zmiany wielkości gruczołów sutkowych, bolesność podczas stosunku, torbiele jajnikowe, zespół przedmiesiączkowy, zakażenia w obrębie układu moczowo-płciowego, przerost macicy
	rzadko	guzki w obrębie gruczołów sutkowych lub krwawienia z gruczołów brodawek sutkowych

	nieznana	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe), mlekotok, torbiele pochwy, brak laktacji, subiektywne objawy ciąży, brak powrotu płodności, zapalenie macicy, wydłużony okres braku owulacji
Zaburzenia naczyniowe	często	uderzenia gorąca
	niezbyt często	nadciśnienie, żylaki, zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość płucna
	nieznana	zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia serca	rzadko	tachykardia
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych, żółtaczką
	nieznana	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	trądzik, łysienie, wysypka
	niezbyt często	ostudy, zapalenia skóry, wybroczyny, hirsutyzm (nadmierne owłosienie), świąd, melanoderma, pokrzywka, obrzęki
	nieznana	rozstępy skórne, twardzina skóry, brak przyrostu włosów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, astenia (osłabienie), parestezje
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, gorączka
	rzadko	wzmoczone pragnienie, chrypka, porażenia,
	nieznana	porażenie nerwu twarzowego
Badania diagnostyczne	niezbyt często	nieprawidłowy rozmaz z szyjki macicy
	rzadko	zmniejszona tolerancja glukozy
Zaburzenia psychiczne	często	anorgazmia, depresja, nerwowość, zaburzenia emocjonalne, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia nastroju, nadpobudliwość, bezsenność
	niezbyt często	niepokój
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i	rzadko	rak piersi

polipy)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	niedokrwistość
	nieznana	skazy krwotoczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność

4.9. Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego.
Kod ATC: G03 AC06

Medroksyprogesteronu octan (17 α -hydroksy-6 α -metyloprogesteronu octan) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Mechanizm działania

Medroksyprogesteronu octan jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogennego progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnątrzwydzielniczy:

- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszanie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszanie stężenia testosteronu we krwi obwodowej;
- zmniejszanie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) we krwi obwodowej.

Medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych podawany kobietom, co 3 miesiące w zalecanej dawce hamuje wydzielanie gonadotropin, co uniemożliwia dojrzewanie pęcherzyków Graafa i owulację, a także prowadzi do zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy.

Badania kliniczne

Badania gęstości mineralnej kości

Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W kontrolowanym badaniu klinicznym u dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat w celach antykoncepcyjnych, stwierdzono zmniejszenie średniego wskaźnika BMD obszaru kręgosłupa i biodra o 5 - 6%, wobec braku istotnej statystycznie zmiany wskaźnika BMD w grupie kontrolnej.

Zmniejszenie wskaźnika BMD było bardziej zaznaczone w pierwszych dwóch latach stosowania produktu, zaś w kolejnych latach był mniejszy. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiły odpowiednio -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% i -5,38% po 1, 2, 3, 4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD całego biodra i szyjki kości udowej.

W okresie 2 lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) obserwowano częściowy powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych. Dłuższy okres stosowania produktu zmniejszał prędkość powrotu wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4).

Zmiany BMD u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat)

Wstępne wyniki otwartego badania klinicznego nad podawaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo co 12 tygodni przez okres do 240 tygodni [4,6 lat]) u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat) w celach antykoncepcyjnych wykazały, że stosowanie produktu wiąże się z istotnym zmniejszeniem wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie zmniejszenie wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiło 2,1% po 240 tygodniach, a w przypadku całego biodra i szyjki kości udowej – odpowiednio -6,4% i -5,4%. u pacjentek, które otrzymywały ≥ 4 iniekcje przez okres 60 tygodni. Średnie zmiany BMD obserwowane po zakończeniu leczenia wskazują, że wskaźnik BMD kręgosłupa lędźwiowego wrócił do wartości wyjściowych po około 1 roku, a wskaźnik BMD bioder po około 3 latach od przerwania leczenia. Natomiast w przypadku pacjentek, które nie były leczone, w 240 tygodniu średnie zwiększenie wskaźnika BMD wyniosło 6%, 1,7% i 1,9 % odpowiednio dla kręgosłupa lędźwiowego, całego biodra i szyjki kości udowej.

Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)

Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzonej terapii CEE (ang. Conjugated Equine Estrogens; skoniugowane estrogeny końskie) (0,625 mg)/ MPA (ang. Medroxyprogesterone Acetate; medroksyprogesteronu octan) (2,5 mg) zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50 - 79 lat z zachowaną macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Podstawowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główny niepożądany wynik leczenia. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone korzyści wpływające na wartości uwzględnione we „wskaźniku ogólnym” (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotne zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

Badanie Million Women Study (MWS)

Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których, w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT (z ang. terapia hormonalna) uwzględniono 828 923 kobiety z określonym czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4).

Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwale skutki stosowania doustnej terapii, ciągłego złożonego leczenia CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (Coronary Heart Disease, choroba wieńcowa serca) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4).

Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 dotychczas zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i

2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu domięśniowym, medroksyprogesteronu octan uwalnia się powoli, co zapewnia niewielkie, lecz długo utrzymujące się stężenie produktu w osoczu. Natychmiast po wstrzyknięciu domięśniowym medroksyprogesteronu octan w dawce 150 mg/ml stężenia w osoczu wynosiły $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Dwa tygodnie później jego stężenia wynosiły $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia po podaniu dawki domięśniowej wynosi około 4 do 20 dni. Stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu stopniowo zmniejsza się i utrzymuje na względnie stałym poziomie około 1 ng/ml przez 2–3 miesiące. Oznaczalne stężenia można wykryć nawet przez 7 do 9 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dystrybucja: Medroksyprogesteronu octan wiąże się z białkami osocza w około 90–95%. Objętość względna dystrybucji wynosi 20 ± 3 litry. Medroksyprogesteronu octan przechodzi przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (zob. punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (zob. punkt 4.6), które otrzymywały ten produkt w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm: Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Wydalenie: Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 6 tygodni. Medroksyprogesteronu octan jest wydalany przede wszystkim z kałem, do którego przedostaje się z żółcią. Około 30% dawki domięśniowej jest wydalone z moczem po 4 dobach od podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności

Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie doustne medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej szczurom i myszom wywierało działanie rakotwórcze. Medroksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. Medroksyprogesteronu octan w dużych dawkach jest produktem hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżać płodność do chwili zaprzestania leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Polisorbat 80
Makrogol 3350
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka po 1 ml

10 fiolek po 1 ml

1 ampułko-strzykawka po 1 ml

Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta gumowym korkiem w tekturowym pudełku.

Ampułko-strzykawka wraz ze sterylną igłą w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsnąć do uzyskania jednolitej zawiesiny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7686

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.05.1998 r./ 04.07.2003 r./08.07.2008 r./12.12.2008r./22.09.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO