

## 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*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216).

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

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg co 3 miesiące.

Przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsnąć fiolkę do uzyskania jednolitej zawiesiny.

Produkt leczniczy 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 leczniczym DEPO-PROVERA:

W przypadku zmiany innych metod antykoncepcyjnych na produkt leczniczy DEPO-PROVERA, produkt leczniczy 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 leczniczego DEPO-PROVERA powinno być podane w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej substancje czynne).

### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- 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 bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego jest takie samo 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 leczniczego 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 pacjentki.
- 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 leczniczego.
- 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 nagle częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu leczniczego i przeprowadzić dokładne badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu leczniczego.
- 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 medroksyprogesteronu octanem, w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).
- Zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD): Stosowanie medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach prowadzi do zmniejszenia stężenia estrogenów w osoczu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym 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 kości może być tym większe, im dłużej stosowano produkt leczniczy, przy czym u niektórych kobiet może nie być w pełni odwracalne. Nie wiadomo, czy stosowanie medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach w okresie młodzieńczym i wczesnej dorosłości, krytycznym dla przyrostu masy kostnej okresie życia, zmniejsza szczytową masę kostną. Zarówno u dorosłych kobiet, jak i u kobiet w okresie młodzieńczym zmniejszenie wskaźnika BMD wydaje się znacznie odwracalne po zaprzestaniu stosowania wstrzyknięć medroksyprogesteronu octanu oraz po zwiększeniu wytwarzania estrogenów przez jajniki (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości). Po zaprzestaniu wstrzykiwania produktu leczniczego DEPO-PROVERA u kobiet w okresie młodzieńczym całkowity powrót średnich wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych wymagał 1 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 3,4 roku w szyjce kości udowej (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u kobiet w okresie młodzieńczym). Wartości wskaźnika BMD obserwowano przez okres 2 lat po zakończeniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach u dorosłych kobiet. Częściowy powrót średnich wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych zaobserwowano w całym biodrze, w szyjce kości udowej oraz w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Zmiany u dorosłych kobiet). Wyniki szeroko zakrojonego badania obserwacyjnego z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wykazały, że stosowanie produktu leczniczego Depo-Provera we wstrzyknięciach nie miało wpływu na ryzyko występowania u nich złamań osteoporotycznych ani innych niż osteoporotyczne (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym). 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 leczniczych działających na błonę śluzową macicy. U kobiet z czynnikami ryzyka osteoporozy (np. choroba metaboliczna kości, przewlekłe nadużywanie alkoholu i (lub) tytoniu, jądłowstręt psychiczny, nasilona osteoporoza w wywiadzie rodzinnym lub przewlekłe stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywoływać zmniejszenie masy kostnej, takich jak produkty lecznicze 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 długotrwałe 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 leczniczego).
- Podczas stosowania medroksyprogesteronu octanu zaobserwowano możliwość zwiększenia masy ciała.
- Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku pojawienia się żółtaczki.
- Pacjentki należy poinformować, że produkt leczniczy DEPO-PROVERA, w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Produkt leczniczy 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 leczniczego DEPO-PROVERA.

Medroksyprogesteronu octan (MPA) jest metabolizowany w warunkach *in vitro* głównie dzięki hydroksylacji za pośrednictwem CYP3A4. Szczegółowe badania oceniające efekty kliniczne interakcji lekowych MPA z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 nie zostały przeprowadzone, a zatem efekty kliniczne działania induktorów lub inhibitorów CYP3A4 nie są znane.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie antykoncepcyjnego produktu leczniczego DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż rozpoczętych między pierwszym, a drugim miesiącem od wstrzyknięcia antykoncepcyjnego produktu leczniczego 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 leczniczych 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 leczniczego.

#### 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 leczniczego DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu medroksyprogesteronu octanu wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 10\%$ ), często ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), niezbyt często ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), rzadko ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), bardzo rzadko ( $< 0,01\%$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                               | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | niezbyt często               | zakażenia w obrębie układu moczowo-płciowego                                                             |
|                                                                      | rzadko                       | zapalenie śluzówki macicy, ropień w miejscu wstrzyknięcia                                                |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | rzadko                       | rak piersi                                                                                               |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | rzadko                       | niedokrwistość, zaburzenia krwi                                                                          |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | niezbyt często               | nadwrażliwość na lek                                                                                     |
|                                                                      | rzadko                       | reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna                                                         |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         | rzadko                       | wydłużony okres braku owulacji                                                                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | niezbyt często               | zwiększenie łaknienia<br>zmniejszenie łaknienia                                                          |
| Zaburzenia psychiczne                                                | bardzo często                | nerwowość                                                                                                |
|                                                                      | często                       | depresja, zmniejszenie popędu płciowego                                                                  |
|                                                                      | niezbyt często               | bezsensowność                                                                                            |
|                                                                      | rzadko                       | anorgazmia, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia psychiczne o afektywnym podłożu, nadpobudliwość, niepokój |

|                                                                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | bardzo często  | ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                | często         | zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | niezbyt często | drgawki, senność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                | rzadko         | migrena, porażenia, omdlenia, parestezje, porażenie nerwu VII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | rzadko         | zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia serca                                               | niezbyt często | tachykardia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | często         | żylaki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                | niezbyt często | uderzenia gorąca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                | rzadko         | nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zator i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | niezbyt często | duszność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                | rzadko         | dysfonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | często         | ból brzucha, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, nudności, wzdęcia brzucha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                | rzadko         | zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | niezbyt często | zaburzenia czynności wątroby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                | rzadko         | żółtaczką                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | często         | trądzik, łysienie, wysypka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | niezbyt często | nadmierne owłosienie, świąd, ostuda, pokrzywka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                | rzadko         | obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, wybroczyny, rozstępy skórne, lipodystrofia nabyta*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | często         | ból pleców                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | rzadko         | kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w kończynach, osteoporoza*, złamania osteoporotyczne*, obrzęk okolicy pachy, twardzina skóry                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | często         | upławy, tkliwość piersi, bolesne miesiączkowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                | niezbyt często | nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe, plamienie miesiączkowe), bolesność podczas stosunku, bóle w okolicy miednicy, mlekotok, brak laktacji                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                | rzadko         | brak miesiączki, bolesność piersi, krwotok maciczny, obfite nieregularne miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, suchość sromu i pochwy, zmiany wielkości gruczołów sutkowych, torbiele jajnika, zespół napięcia przedmiesiączkowego, rozrost błony śluzowej macicy, guzki w obrębie gruczołów sutkowych, krwawienia z gruczołów brodawek sutkowych, torbiele pochwy, subiektywne objawy ciąży, zapalenia pochwy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | często         | astenia, zatrzymanie płynów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                | niezbyt często | ból w klatce piersiowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | rzadko         | reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia*, utrzymująca się atrofia/wgłębienie w miejscu wstrzyknięcia*, guzek w miejscu wstrzyknięcia*, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, wzmożone pragnienie                                                                                                                                                                                   |
| Badania diagnostyczne                                          | bardzo często  | zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|  |        |                                                                                                                                                                                   |
|--|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | rzadko | zmniejszenie wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD), zmniejszenie tolerancji glukozy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, nieprawidłowy rozmaz z szyjki macicy |
|--|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **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 $\alpha$ -hydroksy-6 $\alpha$ -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 podawany pozajelitowo kobietom w zalecanej dawce, hamuje wydzielanie gonadotropin, co uniemożliwia dojrzewanie pęcherzyków Graafa i owulację, a także prowadzi do zmniejszenia grubości błony śluzowej endometrium oraz powoduje zwiększenie gęstości śluzu szyjkowego, co uniemożliwia przedostanie się plemników do macicy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Badania gęstości mineralnej kości

#### Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W nierandomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym, które miało na celu porównanie dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat w celach antykoncepcyjnych do kobiet, które wybrały stosowanie antykoncepcji niehormonalnej, 42 kobiety stosowały medroksyprogesteronu octan przez okres 5 lat i zostały poddane co najmniej 1 pomiarowi kontrolnemu wskaźnika BMD po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu. Wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan wartość wskaźnika BMD zmniejszyła się w pierwszych dwóch latach stosowania produktu leczniczego, natomiast w kolejnych latach zmniejszała się nieznacznie. 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. Nie stwierdzono istotnych zmian w wartości wskaźnika BMD u kobiet z grupy kontrolnej obserwowanych w tym samym okresie.

#### Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u dorosłych kobiet

W tej samej badanej populacji obserwowano częściowy powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych w okresie 2 lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo).

Po 5-letnim okresie stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) średnie procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły odpowiednio -5,4%, -5,2% oraz -6,1% w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej, natomiast u kobiet z grupy kontrolnej, które nie stosowały tego produktu leczniczego, obserwowanych w tym samym okresie, procentowe zmiany w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły +/- 0,5% lub mniej w tych samych częściach szkieletu. Dwa lata po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach średnia wartość wskaźnika BMD wzrosła we wszystkich 3 częściach szkieletu, jednakże deficyty w dalszym ciągu pozostały. Ich wartości wynosiły odpowiednio: -3,1%, -1,3% i -5,4, w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. W tym samym punkcie czasowym średnie zmiany w wartościach wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych u kobiet z grupy kontrolnej wynosiły 0,5%, 0,9% i -0,1% odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej.

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

Wpływ stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) na wartość wskaźnika BMD oceniano w otwartym nieporównawczym badaniu klinicznym prowadzonym przez okres do 240 tygodni (4,6 roku) z udziałem 159 kobiet w wieku młodzieńczym (12–18 lat), które zdecydowały się na rozpoczęcie stosowania medroksyprogesteronu octanu; 114 ze 159 uczestniczek badania stosowało medroksyprogesteronu octan nieprzerwanie (4 wstrzyknięcia w każdym z 60-tygodniowych okresów) i było poddawanych pomiarowi wskaźnika BMD w tygodniu 60. W ciągu pierwszych 2 lat stosowania tego produktu leczniczego wartość wskaźnika BMD zmniejszyła się, natomiast w ciągu kolejnych lat zmiany były nieznaczne. Po okresie 60 tygodni stosowania medroksyprogesteronu octanu średnie procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły odpowiednio -2,5%, -2,8% i -3,0% w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Ogółem 73 kobiety kontynuowały stosowanie medroksyprogesteronu octanu przez okres 120 tygodni; średnie procentowe zmiany wartości BMD w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły: -2,7%, -5,4% i -5,3%, odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Ogółem 28 kobiet kontynuowało stosowanie medroksyprogesteronu octanu przez okres 240 tygodni; średnie procentowe zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły: -2,1%, -6,4% i -5,4%, odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej.

#### Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u kobiet w okresie młodzieńczym

W tym samym badaniu 98 uczestniczek w okresie młodzieńczym otrzymało co najmniej 1 wstrzyknięcie medroksyprogesteronu octanu i zostało poddanych co najmniej 1 pomiarowi kontrolnemu wartości wskaźnika BMD po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu, przy czym medroksyprogesteronu octan stosowany był przez co najmniej 240 tygodni (co jest równoznaczne z 20 wstrzyknięciami medroksyprogesteronu octanu), a poterapeutyczny okres kontrolny został wydłużony do 240 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu medroksyprogesteronu octanu. Średnia liczba wstrzyknięć podanych w czasie fazy leczenia wyniosła 9. W okresie ostatniego wstrzyknięcia medroksyprogesteronu octanu procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły odpowiednio: -2,7%, -4,1% i -3,9%, w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Wraz z upływem czasu po zakończeniu stosowania medroksyprogesteronu octanu średnie wartości deficytów BMD całkowicie wyrównały się do wartości wyjściowych. Pełny powrót do wartości wyjściowych wymagał 1 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 3,4 roku w szyjce kości udowej. Dłuższy okres stosowania tego produktu leczniczego oraz palenie wyrobów tytoniowych wiązały się z wolniejszym powrotem do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4 - Zmniejszenie gęstości mineralnej kości).

Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym.

Retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ustalenie związku pomiędzy stosowaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach a częstością występowania złamań kości przeprowadzono w Wielkiej Brytanii z udziałem 312 395 kobiet stosujących antykoncepcję. Częstość występowania złamań porównywano przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu stosowania medroksyprogesteronu octanu, a także pomiędzy kobietami stosującymi medroksyprogesteronu octan i kobietami, które stosowały inne środki antykoncepcyjne, ale nie odnotowano u nich stosowania medroksyprogesteronu octanu. Wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan nie zaobserwowano związku pomiędzy stosowaniem medroksyprogesteronu octanu a zwiększonym ryzykiem złamań [względna częstość zdarzeń (ang. *incident rate ratio*, IRR) = 1,01, 95% CI 0,92–1,11, porównując okres kontrolny badania z maksymalnie 2-letnim okresem obserwacyjnym przed rozpoczęciem stosowania medroksyprogesteronu octanu]. Jednakże u kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan odnotowano więcej przypadków złamań niż u kobiet, które nie stosowały tego produktu leczniczego, i nie tylko po pierwszym zastosowaniu antykoncepcji (IRR = 1,23, 95% CI 1,16–1,30), ale również przed pierwszym zastosowaniem antykoncepcji (IRR = 1,28, 95% CI 1,07–1,53).

Ponadto częstość złamań w określonych częściach szkieletu charakterystycznych dla podatności na złamanie osteoporotyczne (kręgosłup, biodro, miednica) nie była większa wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan niż wśród kobiet, które nie stosowały tego produktu leczniczego (IRR = 0,95, 95% CI 0,74–1,23). Nie było również żadnych dowodów na to, że dłuższe stosowanie medroksyprogesteronu octanu (2 lata lub dłużej) wiąże się z większym ryzykiem złamań w porównaniu do krótszego niż 2 lata stosowania tego produktu leczniczego.

Dane te wykazują, że u kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan występuje z natury inny profil ryzyka złamań niż u kobiet niestosujących tego produktu leczniczego.

Maksymalny okres kontrolny w niniejszym badaniu wynosił 15 lat. W związku z tym nie można określić potencjalnych następstw, które wystąpiłyby po upływie 15 lat od zakończenia okresu kontrolnego.

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 lecznicze 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 długotrwałe 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 leczniczego 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  $20 \pm 3$  litry. Medroksyprogesteronu octan przechodzi przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (patrz punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (patrz punkt 4.6), które otrzymywały ten produkt leczniczy w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm: Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja: Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu leczniczego 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 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 leczniczym 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**

Nie dotyczy.

### **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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.05.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**