

3. august 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Depo-Provera, injektionsvæske, suspension

0. D.SP.NR.
3221

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Depo-Provera

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Medroxyprogesteronacetat 50 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, suspension
Hvid suspension med pH 3,0-7,0

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svangerskabsforebyggelse. Depo-Provera bør kun anvendes, hvis andre svangerskabsforebyggende metoder findes uegnede eller uønskede.

Der bør imidlertid tages højde for, at der i gennemsnit kan gå 10 måneder fra seneste injektion, før fertiliteten (ovulation) vender tilbage (se pkt. 4.4).

Tab af knogletæthed kan forekomme hos kvinder i alle aldre, som anvender Depo-Provera i længere tid (se pkt. 4.4). Inden administration af Depo-Provera bør der udføres en risk/benefit-vurdering, hvor der også tages højde for reduktion i knogletæthed, som forekommer under graviditet og/eller amning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne:

150 mg i.m. hver 3. måned (12.-13. uge). Første injektion skal gives inden for de første 5 dage af en normal menstruationsperiode.

Post partum:

Såfremt moderen ikke ammer, skal første injektion gives inden for de første 5 dage efter fødsel. Hvis moderen derimod ammer, kan Depo-Provera anvendes fra 6 uger efter fødsel.

Hvis der går mere end 13 uger mellem injektionerne, bør graviditet udelukkes, inden den næste injektion gives.

Ved overgang fra andre kontraceptionsmetoder

Ved overgang fra anden kontraception, bør Depo-Provera gives på en måde, som sikrer fortsat kontraception baseret på begge metoders virkningsmekanisme (f.eks. ved overgang fra oral kontrceptiva, bør den første injektion af MPA gives inden for 7 dage efter den sidste p-pille).

Pædiatrisk population:

Depo-Provera er ikke indiceret før menarche (se pkt. 4.1). Der foreligger data for unge kvinder (12-18 år) for i.m. administration af MPA (se pkt. 4.4 og 5.1). Ud over bekymringer vedrørende tab af knogletæthed forventes sikkerheden og virkningen af Depo-Provera at være den samme for unge efter menarche som for voksne kvinder.

Nedsat nyrefunktion:

Justering af dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Den renale clearance af medroxyprogesteronacetat er ubetydelig.

Nedsat leverfunktion:

Depo-Provera er kontraindiceret hos patienter med alvorlig sygdom i leveren (se pkt. 4.3). Hos patienter med nedsat leverfunktion i let til moderat grad, bør en lavere dosis eller et længere dosisinterval overvejes.

Administration

Depo-Provera injektionsvæske, suspension omrystes grundigt før brug, for at sikre, at den injicerede dosis er homogen.

Depo-Provera bør gives som dyb intramuskulær injektion, fortrinsvist i gluteal- eller deltoidea musklen.

4.3 Kontraindikationer

Depo-Provera er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for det aktive stof medroxyprogesteronacetat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Cancer eller mistanke om cancer i bryster eller kønsorganer.
- Graviditet eller mistanke om graviditet (se pkt. 4.6).
- Udiagnosticeret vaginal blødning.
- Alvorligt nedsat leverfunktion.
- Tidligere eller aktuel venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom.
- Osteoporose.
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt af læge under behandlingen.

Tab af knogletæthed:

Brug af depot-medroxyprogesteronacetat intramuskulært (DMPA i.m.) sænker østrogenniveauet i serum og er forbundet med signifikant tab af knogletæthed, som skyldes den kendte virkning af østrogenmangel på knoglernes remodelleringsproces. Knogletabet bliver større, jo længere lægemidlet anvendes, men knogletætheden synes at øges, efter at DMPA i.m. er seponeret, og produktionen af østrogen i ovarierne stiger.

Dette tab af knogletæthed er særligt bekymrende i ungdommen og tidligt i voksenlivet – en afgørende periode for knoglevækst. Det vides ikke, om brugen af DMPA i.m. hos yngre kvinder vil reducere den maksimale knoglemasse og øge risikoen for fraktur senere i livet, dvs. efter overgangsalderen.

Et studie til vurdering af virkningen af DMPA i.m. på knogletætheden hos unge kvinder viste, at brugen af det var forbundet med en statistisk signifikant nedgang i knogletætheden i forhold til baseline. Efter seponering af DMPA i.m. hos unge tog det 1,2 år i columna lumbalis, 4,6 år i hele hoften og 4,6 år i collum femoris for den gennemsnitlige knogletæthed at vende tilbage til baselineværdier (se pkt. 5.1). Hos nogle deltagere vendte knogletætheden dog ikke helt tilbage til baseline under opfølgning, og resultatet på lang sigt er ikke kendt i denne gruppe. Depo-Provera kan anvendes hos unge, men kun efter at andre antikonceptionsmetoder har været drøftet med patienterne og er blevet vurderet uegnede eller uacceptable.

Et stort observationsstudie med hovedsageligt voksne kvinder som brugte antikonception viste, at brug af DMPA i.m. ikke øgede risikoen for knoglefrakturer. Det er vigtigt at bemærke, at dette studie ikke kunne afgøre, om brug af DMPA har en virkning på frakturhyppigheden senere i livet (se pkt. 5.1 – Forholdet mellem frakturforekomst og brug af DMPA i.m. (150 mg) hos kvinder i den fødedygtige alder).

Hos kvinder i alle aldre bør der foretages en omhyggelig re-evaluering af risici og fordele ved behandlingen for dem, der ønsker at fortsætte brugen i mere end 2 år. Især hos kvinder med signifikant risiko for osteoporose på grund af livsstil og/eller medicinske faktorer bør andre antikonceptionsmetoder overvejes inden brug af Depo-Provera.

Signifikante risikofaktorer for osteoporose omfatter:

- Alkoholmisbrug og/eller brug af tobak
- Kronisk brug af lægemidler, der kan reducere knoglemassen, f.eks. antiepileptika eller kortikosteroider
- Lavt BMI eller spiseforstyrrelse, f.eks. anoreksi eller bulimi
- Tidligere lavenergifraktur
- Metabolisk knoglesygdom
- Anamnese med familiær forekomst af osteoporose

Se pkt. 5.1 for at få yderligere oplysninger om ændringer i knogletætheden hos både voksne og unge kvinder. Tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin, enten via kosten eller som tilskud, er vigtigt for knoglesundheden hos kvinder i alle aldre.

Cancerrisici:

Patienter, som anvender gestagener, bør informeres om risiko for brystcancer.

Før behandling med Depo-Provera bør der foretages grundig gynækologiske undersøgelser for at udelukke maligne sygdomme.

Maligne lidelser bør udelukkes ved uterinblødninger af ukendt ætiologi.

Langtidsbehandling med Depo-Provera forøger ikke risikoen for ovarie-, lever- eller cervixcancer. Der er fundet ingen eller let forøget risiko for brystcancer ved langtidsbehandling. Der er set en beskyttende virkning på risiko for endometriecancer, som strækker sig ud over behandlingsperioden.

Menstruationsforstyrrelser:

De fleste kvinder, der anvender Depo-Provera, vil opleve ændringer i deres menstruationscyklus, f.eks. uregelmæssig blødning, oligomenorré, menoragi eller kontinuerlig blødning. Ændret blødningsmønster i behandlingsforløbet bør undersøges nærmere. Over længere tid oplever færre kvinder uregelmæssig blødning, men flere oplever amenorré.

Tilbagevendende fertilitet:

Kvinder, der anvender Depo-Provera bør informeres om, at der efter behandling med Depo-Provera kan gå adskillige måneder, før fertiliteten vender tilbage. Tiden er individuel og uafhængig af behandlingsvarighed og er i gennemsnit 10 måneder fra seneste injektion af Depo-Provera (4-31 måneder).

Vægtændringer:

Kvinder i behandling med Depo-Provera har en tendens til vægtøgning. Inden for de første 1-2 års behandling er der set en gennemsnitlig vægtøgning på 2,5-4 kg.

Væskeretention:

Da medroxyprogesteronacetat kan forårsage væskeretention, bør forsigtighed udvises ved tilstande såsom astma, migræne, epilepsi, hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens.

Psykiske forstyrrelser:

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Kulhydrat/metabolisme:

Diabetiske patienter i behandling med Depo-Provera bør kontrolleres, da enkelte patienter har udvist nedsat glukosetolerans.

Laboratorietest:

Visse laboratorieresultater kan påvirkes ved brug af Depo-Provera. Disse inkluderer:

- undersøgelse af endometriel eller endocervikal væv, gonadotropin (nedsættes),
- plasma progesteron (nedsættes),
- pregnandiol i urinen (nedsættes),
- plasma østrogen (nedsættes),
- plasma kortisol (nedsættes),
- leverfunktionstest (kan øges),
- thyroid funktionstest (proteinbundet iod kan øges og T3 uptake kan nedsættes),
- koagulationstest for prothrombin (Faktor II) og Faktor VII, VIII, IX og X (kan øges).

Beskyttelse mod seksuelt overførte infektioner

Kvinder skal rådgives om, at Depo-Provera ikke beskytter mod seksuelt overførte infektioner, herunder hiv-infektion (AIDS). Dog er depotformuleret medroxyprogesteron (DMPA) en steril injektion, som ikke udsætter dem for seksuelt overførte infektioner, hvis den anvendes som anvist. Sikker sex, herunder korrekt og konsekvent brug af kondom, nedsætter overførslen af seksuelt overførte infektioner, herunder hiv-infektion, gennem seksuel kontakt.

Fordele og risici ved antikonception skal vurderes individuelt for hver kvinde.

Perikum:

Patienter i behandling med Depo-Provera bør ikke samtidig anvende produkter/medicin, der indeholder Hypericum perforatum (prikbladet perikum), da der er risiko for, at dette reducerer plasmakoncentrationerne med nedsat klinisk effekt af Depo-Provera til følge (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling bør overvejes ved:

- førstegangsforekomst af migræneagtig hovedpine eller hyppig forekomst af usædvanlig kraftig hovedpine,
- akutte synsforstyrrelser,
- tegn på tromboflebit eller tromboemboliske forekomster,
- icterus (kolestase),
- kraftig blodtryksstigning,
- indtrådt svangerskab,
- pulmonær emboli,
- cerebrovaskulær sygdom,
- retinal trombose.

Vigtig information om hjælpestoffer

- Indeholder methyl- og propylparahydroxybenzoat. Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).
- Indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aminogluthetimid

Samtidig indgift af aminogluthetimid og Depo-Provera kan nedsætte biotilgængeligheden af medroxyprogesteronacetat signifikant. Brugere af høj-dosis medroxyprogesteronacetat bør informeres om risiko for nedsat virkning ved samtidig brug af aminogluthetimid.

Antiepileptika og antimikrobielle midler

Metaboliseringen af gestagener kan blive øget ved samtidig brug af stærkt CYP 3A4 enzyminducerende lægemidler som antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antimikrobielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Perikum

Patienter i behandling med Depo-Provera bør ikke samtidig anvende naturlægemidler, der indeholder Hypericum Perforatum (prikbladet perikum), da dette eventuelt kan føre til nedsat virkning af Depo-Provera og ændringer i livmoderens blødningsprofil. Den

hæmmende effekt af Hyperikum Perforatum skyldes at planten øger mængden af lægemiddelmetaboliserende enzymer med øget metabolisering af gestagener til følge. Denne perikumeffekt kan vare i mindst 1-2 uger efter at perikumbehandlingen er ophørt.

Sulfonylurinstoffer

Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Depo-Provera er kontraindiceret under graviditet og ved mistanke om graviditet.

Lægen bør kontrollere, at patienten ikke er gravid inden første injektion af Depo-Provera og ligeledes, hvis opfølgende injektioner administreres mere end 89 dage (12 uger og 5 dage) efter den forudgående injektion.

Bør seponeres ved evt. graviditet på grund af risiko for virilisering af pigefostre og hypospadias hos drengefostre.

Spædbørn fra ikke-planlagte graviditeter, der er opstået 1-2 måneder efter injektion af Depo-Provera kan muligvis have øget risiko for lav fødselsvægt, hvilket er forbundet med risikoforøgning for neonatal død. Den absolutte risiko er lav, fordi graviditet meget sjældent opstår under behandling med Depo-Provera.

Børn udsat for medroxyprogesteronacetat *in utero* og fulgt til teenagealder viste ingen tegn på påvirkninger af helbredet herunder deres fysiske, intellektuelle, seksuelle eller sociale udvikling.

Amning:

Kan anvendes 6 uger efter fødsel (se pkt. 4.2).

Medroxyprogesteronacetat og dets metabolitter udskilles i modermælk. Der er dog intet der tyder på at dette udgør en risiko for barnet. Spædbørn der blev udsat for medroxyprogesteronacetat gennem modermælk, er blevet undersøgt for udviklings- og adfærdsmæssige påvirkninger frem til puberteten uden nogen påvirkninger er blevet påvist.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Depo-Provera kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkninger, hvor hyppigheden er baseret på data fra samlet kausalitet fra kliniske forsøg, der omfattede flere end 4200 kvinder, der tog DMPA som svangerskabsforebyggelse i op til 7 år.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (>5%) er vægtstigning (69%), vægttab (25%), hovedpine (16%), nervøsitet (11%), abdominale smerter eller gener (11%), svimmelhed (6%) og nedsat libido (6%). Patienter i behandling med Depo-Provera kan forvente fald i knogledensitet.

Blod og lymfesystem Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Anæmi, blod dyskrasi
Immunsystemet Ikke almindelig ($> 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Overfølsomhedsreaktioner Anafylaktiske reaktioner, anafylaktoide reaktioner og angioødem
Det endokrine system Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Forlænget anovulation (efter behandling)
Psykiske forstyrrelser Meget almindelig ($> 1/10$) Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($> 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Nervøsitet Depression, nedsat libido Søvnløshed Anorgasme
Nervesystemet Meget almindelig ($> 1/10$) Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($> 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Hovedpine Svimmelhed Kramper, søvnighed, paræstesier Synkope, paralyse, ansigtslammelser
Vaskulære sygdomme Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($> 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Åreknuder Hedeture Tromboser og embolier, inkl. dyb venetrombose og tromboflebit
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($> 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Dyspnø Pulmonær emboli, dysfoni

Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($>1/10$) Almindelig ($>1/100$ og $<1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Abdominale smerter eller gener Kvalme, oppustethed Rektal blødning
Lever og galdeveje Ikke almindelig ($>1/1000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Påvirkning af leverfunktionen Icterus
Hud og subkutane væv Almindelig ($>1/100$ og $<1/10$) Ikke almindelig ($>1/1000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Alopecia, akne, udslæt Hirsutisme, urticaria, pruritus, chloasma Erhvervet lipodystrofi ved injektionsstedet
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($>1/100$ og $<1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Rygsmarter Osteoporose (hos patienter der modtager langtidsbehandling med medroxyprogesteronacetat i.m.), sclerodermi artralgi, muskelspasmer
Det reproduktive system og mammae Almindelig ($>1/100$ og $<1/10$) Ikke almindelig ($>1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Brystspænding, udflåd fra skeden, dysmenorré Unormal uterin blødning (uregelmæssig, øget, nedsat eller pletblødning), galaktorré, smerter i pelvis, dyspareuni, hæmmet laktation Vaginitis, amenorré, mastodyn, vaginale cyster, ændringer i bryststørrelse, brystknode, blodigt sekret fra brystvorten, infertilitet, endometriehyperplasi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($>1/100$ og $<1/10$) Ikke almindelig ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Væskeretention/ødem, asteni Brystsmerter

Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Feber, træthed, tørst, reaktioner på injektionsstedet*, vedvarende atrofi/fordybning/ hudindtrækning ved injektionsstedet*, knude/bule på injektionsstedet*, smerter/ømhed ved injektionsstedet*
Undersøgelser Meget almindelig ($> 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Vægtstigning (øget fedtdepoter ved behandling med medroxyprogesteron som injektionsvæske), vægttab Fald i knogledensiteten, nedsat glucosetolerans, unormale laboratorieresultater.

*Set efter markedsføring

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Toksicitet:

Orale doser op til 3 g/dag er veltolererede.

Symptomer:

Symptomerne på overdosering svarer stort set til bivirkningsprofilen.

Behandling:

Behandling er støttende og symptomatisk.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-Kode: G 03 AC 06. Hormonale antikonceptiva til systemisk brug, medroxyprogesteron.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Når DMPA anvendes parenteralt hos kvinder i anbefalede doser, er udskillelsen af gonadotropiner hæmmet. Dette resulterer i, at follikelmodning og ovulation er forhindret og cervikalslimen bliver tykkere, hvilket hæmmer sædcellerne i at trænge ind i uterus.

Pearl-index (antal graviditeter pr. 100 kvindeårs brug) er omkring 0,3.

Ændringer i knogletætheden hos voksne kvinder:

Et studie, der sammenlignede ændringer i knogletætheden hos kvinder, der brugte DMPA s.c., med kvinder, der brugte DMPA i.m., viste tilsvarende tab af knogletæthed i de to grupper efter to års behandling. De gennemsnitlige ændringer i knogletæthed i procent i DMPA s.c.-gruppen er anført i tabel 1.

Tabel 1. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95 %-konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos voksne kvinder, der bruger DMPA s.c., efter område på skelettet

Tid på behandling	Columna lumbalis		Hele hoften		Collum femoris	
	N	Gns. % - ændring (95 % CI)	N	Gns. % -ændring (95 % CI)	N	Gns. % -ændring (95 % CI)
1 år	166	-2,7 (-3,1 til -2,3)	166	-1,7 (-2,1 til -1,3)	166	-1,9 (-2,5 til -1,4)
2 år	106	-4,1 (-4,6 til -3,5)	106	-3,5 (-4,2 til -2,7)	106	-3,5 (-4,3 til -2,6)

CI = Konfidensinterval

I et andet kontrolleret klinisk studie udviste voksne kvinder, der brugte DMPA i.m. i op til 5 år, et gennemsnitligt fald i knogletætheden i columna og hofte på 5-6 % sammenlignet med ingen signifikant ændring i knogletætheden hos kontrolgruppen. Faldet i knogletætheden var mest udtalt i løbet af de første to års brug, med mindre fald de følgende år. Der blev observeret gennemsnitlige ændringer i columna lumbalis-knogletætheden på -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % og -5,4 % efter henholdsvis 1, 2, 3, 4 og 5 år. Der var lignende fald i knogletætheden for hele hoften og collum femoris. Se tabel 2 nedenfor for at få yderligere oplysninger.

Efter ophør med brug af DMPA i.m. blev knogletætheden forøget mod baseline-værdierne i perioden efter behandlingen. En længere behandlingsvarighed var forbundet med en langsommere genvinding af knogletætheden.

I samme kliniske studie blev et begrænset antal kvinder, som havde anvendt DMPA i.m. i 5 år, fulgt i 2 år efter seponering af DMPA i.m. Knogletætheden steg mod baselineværdier i den 2-årige periode efter behandling. 2 år efter seponering af DMPA-injektioner var den gennemsnitlige knogletæthed øget for alle 3 områder på skelettet, men der forblev en reduktion (se tabel 2 herunder).

Tabel 2. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95 %-konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos voksne efter område på skelettet og kohorte efter 5 års behandling med DMPA i.m. og efter en 2-års periode efter behandlingen eller 7 års observation (kontrol)

Tid i studiet	Columna		Hele hoften		Collum femoris	
	DMPA	Kontrol	DMPA	Kontrol	DMPA	Kontrol
5 år*						
n	33	105	21	65	34	106
Gennemsnit	-5,4 %	0,4 %	-5,2 %	0,2 %	-6,1 %	-0,3 %
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95 % CI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 år**						
n	12	60	7	39	13	63
Gennemsnit	-3,1 %	0,5 %	-1,3 %	0,9 %	-5,4 %	-0,0 %
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95 % CI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

*Behandlingsgruppen bestod af kvinder, der fik DMPA i.m. i 5 år, og kontrolgruppen bestod af kvinder, der ikke brugte en hormonal kontraception i denne periode.

**Behandlingsgruppen bestod af kvinder, der fik DMPA i.m. i 5 år og derefter fik opfølgning i 2 år efter brugen, og kontrolgruppen bestod af kvinder, der ikke brugte en hormonal kontraception i 7 år.

SD = Standardafvigelse

CI = Konfidensinterval

Ændringer i knogletætheden hos unge kvinder (12-18 år)

Resultaterne fra et open-label, ikke-randomiseret klinisk studie af medroxyprogesteronacetat-injektion (150 mg i.m. hver 12. uge i op til 240 uger (4,6 år), efterfulgt af målinger efter behandlingen) hos unge kvinder (12-18 år) viste også, at medroxyprogesteronacetat i.m. var forbundet med et signifikant fald i knogletætheden fra baseline. Blandt forsøgspersoner, der fik ≥ 4 injektioner/60-ugers periode, var det gennemsnitlige fald i columna lumbalis-knogletætheden -2,1 % efter 240 uger (4,6 år). Det gennemsnitlige fald for hele hoften og collum femoris var henholdsvis -6,4 % og -5,4 %. Se tabel 3. I modsætning hertil viste en ikke-sammenlignelig kohorte af ikke-matchede, ubehandlede forsøgspersoner med knogleparametre ved baseline, der var forskellige fra DMPA-brugernes, gennemsnitlige stigninger i knogletætheden ved 240 uger på 6,4 %, 1,7 % og 1,9 % for henholdsvis columna lumbalis, hele hoften og collum femoris.

Tabel 3. Gennemsnitlig procent-ændring (med 95 %-konfidensintervaller) fra baseline i knogletætheden hos unge, som får ≥ 4 injektioner/60 ugers periode, efter område på skelettet

Behandlingsvarighed	DMPA i.m.	
	N	Gns. %-ændring [95 % CI]
Knogletæthed i hele hoften		
Uge 60 (1,2 år)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Uge 120 (2,3 år)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Uge 180 (3,5 år)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Uge 240 (4,6 år)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
Knogletæthed i collum femoris		
Uge 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Uge 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Uge 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Uge 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
Knogletæthed i columna lumbalis		
Uge 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Uge 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Uge 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Uge 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

CI = Konfidensinterval

Opfølgning efter behandlingen hos unge deltagere fra det samme studie, som fik mindst 1 DMPA-injektion og fik foretaget mindst 1 opfølgende måling af knogletæthed efter seponering af DMPA i.m., er vist i tabel 4. Medianantallet af injektioner under behandlingsfasen for denne kohorte var 9. På tidspunktet for den sidste DMPA-injektion var de procentvise ændringerne i knogletæthed fra baseline i denne kohorte på -2,7 %, -4,1 % og -3,9 % i henholdsvis columna, hele hoften og collum femoris. Disse gennemsnitlige fald i knogletæthed vendte tilbage til baseline over tid efter seponering af DMPA i.m. Det tog 1,2 år i columna lumbalis, 4,6 år i hele hoften og 4,6 år i collum femoris at vende tilbage til baseline. Det er dog vigtigt at bemærke, at et stort antal forsøgspersoner udgik i forsøget, og disse resultater er derfor baseret på et mindre antal forsøgspersoner, og nogle forsøgspersoner havde stadig nedsat knogletæthed i hele hoften efter 240 uger efter behandlingens ophør. Længere behandlingsvarighed og rygning var forbundet med langsommere restitution. Se tabel 4 nedenfor.

Tabel 4. Gennemsnitlig procentændring (med 95 %-konfidensintervaller) fra baseline i knogletæthed hos unge efter seponering af DMPA

Uge efter Seponering af DMPA	N	Median antal injektioner	Gns. %-ændring (SE) fra baseline til afslutning af behandlingen	95 % CI	Gns. %-ændring (SE) fra baseline til post-DMPA-besøg	95 % CI
Knogletæthed i hele hoften						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
Knogletæthed i collum femoris						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
Knogletæthed i columna lumbalis						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standardfejil

CI = Konfidensinterval

Forholdet mellem frakturforekomst og brug af DMPA i.m. (150 mg) hos kvinder i den fødedygtige alder

Et stort retrospektivt kohortestudie med data fra General Practice Research-databasen (GPRD) omfattede N = 41.876 kvinder, som brugte DMPA til antikonception og havde data tilgængelige fra 6-24 måneder før deres første brug af DMPA og i gennemsnit 5,5 år efter deres første DMPA-injektion. Den observerede risiko for frakturer var generelt højere i DMPA-kohorten ved sammenligning med ikke-brugere både "før" og "efter" DMPA-brug. Risikoen for frakturer i perioden "efter" den første DMPA-injektion blev sammenlignet med perioden "før" den første injektion: Incidensrateforhold = 1,01 (95 % CI: 0,92, 1,11), der tyder på, at DMPA ikke øgede risikoen for knoglefraktur.

Den maksimale opfølgning i dette studie var 15 år, og derfor kan eventuelle virkninger af DMPA, der strækker sig ud over 15 års opfølgning, ikke afgøres. Det er vigtigt at bemærke, at dette studie ikke kunne afgøre, om brugen af DMPA har en virkning på frakturhyppigheden senere i livet, dvs. efter overgangsalderen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter dyb intragluteal injektion absorberes medroxyprogesteronacetat over en periode på 3 måneder. Eliminationen er bifasisk med en plasmahalveringstid på ca. 30 timer i slutfasen. Metabolisering sker i leveren ved hydroxylering. Udskilles hovedsageligt med galden, en mindre del udskilles gennem nyrerne som sulfater og glukuronider.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Macrogol 3350
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
Hætteglasset skal opbevares stående.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

07867

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. februar 1977

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. august 2022