

1. A GYÓGYSZER NEVE

Depo-Provera 150 mg/ml szuszpenziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg medroxiprogesztéron-acetátot tartalmaz milliliterenként.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.

Fehér színű, steril szuszpenzió im. alkalmazásra.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Fogamzásgátlás (ovuláció gátlása révén):

- hosszú távon (a menstruációs ciklus felfüggesztése, a teljes fertilitás visszatérésének késleltetése);
- rövid távon (védekezés az egyik vagy másik partner sterilizálása előtti időszakban).

Figyelembe kell venni, hogy a termékenység (ovuláció) visszatérése akár egy évig is elhúzódhat a Depo-Provera alkalmazásának befejezése után (lásd 4.4 pont).

Hosszú távú alkalmazás

Mivel a hosszú távú medroxiprogesztéron-acetát- (MPA-) kezelés a csont ásványianyag-sűrűségének (Bone Mineral Density, BMD) csökkenéséhez vezethet a nők minden korosztályában (lásd 4.4 pont), az előny/kockázat arány mérlegelése javasolt, figyelembe véve azt is, hogy terhesség és/vagy szoptatás alatt is csökken a csont ásványianyag-sűrűsége.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Közvetlenül a felhasználás előtt, a beadandó dózis homogenitásának biztosítása céljából, a medroxiprogesztéron-acetát szuszpenziós injekciót alaposan fel kell rázni.

Az ajánlott dózis 150 mg medroxiprogesztéron-acetát-injekció 12-13 hetenként (háromhavonként), a glutealis vagy a deltoid izomzatba adott intramuscularis injekcióként alkalmazva. Az intramuscularis szuszpenziós injekció subcutan alkalmazott injekcióként nem adható.

Az első injekció

Az első injekciót a normál menstruációs ciklus kezdetét követő első 5 nap folyamán kell beadni, vagy a szülést követően 5 napon belül, ha nem szoptat, vagy a szülést követően 6 hét múlva, ha szoptat az anya.

A második és az azt követő injekciók

Ha az intramuscularis injekciók alkalmazása között eltelt időszak hosszabb mint 13 hét, a terhességet ki kell zárni a következő im. injekció alkalmazása előtt.

Egyéb fogamzásgátló módszerről történő áttérés

Egyéb fogamzásgátló módszerről történő áttérés esetén az im. alkalmazott MPA-t úgy kell alkalmazni, hogy a két fogamzásgátló módszer hatásmechanizmusa alapján biztosítva legyen a folyamatos fogamzásgátlás (például a *per os* fogamzásgátlóról áttérő nőknek az utolsó aktív tablettá bevételét követő 7 napon belül kell megkapniuk az első injekciót).

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az MPA im. injekció alkalmazása a menarche előtt nem javasolt (lásd 4.1 pont).

Rendelkezésre állnak az MPA im. alkalmazására vonatkozó adatok serdülőkorú nőknél (12-18 évesek) (lásd 4.4 és 5.1 pont). A BMD csökkenésére vonatkozókon kívül, a Depo-Provera biztonságossága és hatásossága a menarche után lévő serdülő lányok és felnőtt nők esetében várhatóan azonos.

Májkárosodás

Nincsenek a májbetegségnek az MPA farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő klinikai vizsgálatok. Azonban az MPA majdnem kizárólag hepaticus metabolizmus útján eliminálódik – valószínű, hogy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél a szteroidhormonok igen kis mértékben metabolizálódnak (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Nincsenek a vesebetegségnek az MPA farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő klinikai vizsgálatok. Mivel az MPA azonban majdnem kizárólag hepaticus metabolizmus útján eliminálódik, súlyos veseelégtelenségben szenvedő nőknél nem szükséges az adagolás módosítása.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Ismert vagy feltételezett malignus emlődaganat.
- Fennálló terhesség vagy terhesség gyanúja.
- Tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzés.
- Súlyos májműködési zavar.
- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő meningeoma.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

- Az MPA-kezelés alatt jelentkező váratlan hüvelyi vérzést ki kell vizsgálni.
- Az MPA bizonyos fokú folyadékretenciót okozhat, ezért kellő körültekintéssel adható olyan betegeknél, akiknek meglévő betegségét a folyadékretenció hátrányosan befolyásolhatja.
- Korábban depresszió miatt kezelt betegeket az MPA-kezelés alatt szoroson ellenőrizni kell.
- Egyes, MPA-kezelésben részesülő betegeknél csökkent glükóztolerancia alakulhat ki. A diabeteses betegeket az MPA-kezelés alatt szoroson ellenőrizni kell.
- Amennyiben endometrialis vagy cervix-szövetet küldenek szövettani vizsgálatra, a patológust (laboratóriumot) tájékoztatni kell arról, hogy a beteg MPA-kezelésben részesül (lásd 4.8 pont).
- A kezelőorvost, illetve a laboratóriumot tájékoztatni kell arról, hogy az MPA csökkentheti az alábbi endokrin biomarkerek szintjét:
 - a. plazma/vizelet szteroidok (pl. kortizol, ösztrogén, pregnandiol, progeszteron, tesztoszteron);
 - b. plazma/vizelet gonadotropinok (pl. LH és FSH);
 - c. szexhormon-kötő globulin.

Csökkenhet a glükóztolerancia testértéke, míg növekedhetnek a metirapon-teszt, pajzsmirigyfunkciós teszt, koagulációs teszt, protrombin (II. faktor), VII., VIII., IX., X. faktor értékei.

- Amennyiben hirtelen részleges vagy teljes látásvesztés, exophthalmus, kettőslátás vagy migrén

alakul ki, akkor a vizsgálatok elvégzéséig nem szabad a gyógyszert újra alkalmazni. Ha a vizsgálatok papilloedemát vagy vascularis retinalesiókat igazolnak, a gyógyszer adása nem folytatható.

- Az MPA-t nem hozták ok-okozati összefüggésbe thromboticus vagy thromboemboliás megbetegedések kialakulásával, azonban az MPA alkalmazása nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében vénás thromboembolia (VTE) szerepel. Az MPA-kezelés megszakítása javasolt azoknál a betegeknél, akiknél az MPA-kezelés során alakul ki VTE.

A depresszív hangulat és a depresszió a hormonális fogamzásgátló alkalmazásának közismert, nemkívánatos hatásai (lásd 4.8 pont). A depresszió súlyos is lehet, és a szuicid viselkedés és az öngyilkosság szempontjából jól ismert kockázati tényezőt jelent. A nőknek tanácsolni kell, hogy hangulatváltozások és depresszív, akár közvetlenül a kezelés megkezdését követően jelentkező tünetek esetén vegyék fel a kapcsolatot kezelőorvosukkal.

A csont ásványianyag-sűrűségének csökkenése (Bone Mineral Density, BMD)

A medroxiprogesztéron-acetát (MPA) injekció használata csökkenti a szérumszteroid-hormon-szinteket és a BMD szignifikáns csökkenésével jár az ösztrogénhiány csontátépülésre gyakorolt, ismert hatása miatt. A csontvesztés fokozódik az injekcióhasználat időtartamának növekedésével, bár úgy tűnik, hogy a BMD növekedésnek indul a Depo-Provera alkalmazásának abbahagyását és az ovarium ösztrogéntermelésének növekedését követően.

Ez a BMD-vesztés különös jelentőségű serdülőkorban és fiatal felnőtteknél, a csontfejlődés kritikus időszakában. Nem ismert, hogy az intramuscularis MPA-injekció – a csontfejlődés kritikus időszakában történő – alkalmazása fiatal nőknél csökkenti-e a csont maximális tömegét, és ezáltal növeli-e a csonttörések kockázatát a későbbi élet folyamán, például a menopausa után.

Serdülőkorú nőknél végzett, az intramuscularis MPA BMD-re gyakorolt hatását értékelő vizsgálatban az MPA alkalmazása a BMD statisztikailag jelentős csökkenésével járt a kiinduláshoz képest. A serdülőknél az intramuscularis MPA abbahagyását követően a BMD átlagértékének kiindulási szintre történő visszaállításához szükséges idő a gerinc lumbalis szakasza esetében 1,2 év, a teljes csípőnél és a combnyaknál pedig egyaránt 4,6 év volt (lásd 5.1 pont). Mindazonáltal, egyes résztvevőknél a BMD nem állt vissza a kiindulási szintre az utánkövetés során, és a hosszú távú kimenetek ennél a csoportnál nem ismertek. Serdülőknél is alkalmazható a Depo-Provera, de csak abban az esetben, ha az orvossal történt konzultáció során az a döntés születik, hogy a felmerülő más fogamzásgátló módszerek nem alkalmasak vagy nem elfogadhatók.

Egy fogamzásgátlást alkalmazó, elsősorban felnőtt nők körében végzett kiterjedt, megfigyeléses vizsgálat azt mutatta, hogy az intramuscularis MPA alkalmazása nem fokozta a csonttörések kockázatát. Fontos, hogy ez a tanulmány nem tudta meghatározni, hogy az MPA használata befolyásolja-e a csonttörések arányát az élet későbbi szakaszában (lásd 5.1 pont, „A csonttörés előfordulási gyakorisága és az intramuscularis MPA (150 mg) alkalmazása közötti kapcsolat fogamzóképes korú nőknél”).

Bármely életkorban lévő nőnél a kezelés kockázatainak és előnyeinek alapos újraértékelésére van szükség azoknál, akik a kezelést 2 évet meghaladó időtartamban kívánják folytatni. Különösen az osteoporosis jelentős életmódbeli és/vagy orvosi kockázataival rendelkező nők esetében fontos, hogy vegyenek fontolóra más fogamzásgátló módszert a Depo-Provera használata előtt.

Az osteoporosis jelentős kockázati tényezői közé tartoznak az alábbiak:

- Alkoholfogyasztás és/vagy dohányzás.
- A csonttömeget csökkentő gyógyszerek hosszú távú alkalmazása, pl. antiepileptikumok vagy kortikoszteroidok.
- Alacsony testtömegindex (Body Mass Index, BMI) vagy táplálkozási zavar, például anorexia nervosa vagy bulimia.
- Korábbi, kis trauma okozta törés.
- A családi anamnézisben szereplő osteoporosis.

A BMD felnőtt és serdülő nőknél történő változásairól további információk találhatóak az 5.1 pontban.

Akár a szokásos étrendben, akár a táplálékkiegészítők formájában fogyasztott megfelelő mennyiségű kalcium és D-vitamin fontos a csontok egészsége szempontjából bármely életkorú nőnél.

- A legtöbb MPA-injekciós kezelésben részesülő nő a menstruációs vérzési ciklus megváltozását észleli (például szabálytalan vagy nem kiszámítható vérzés/pecsételő vérzés, ritkán erős vagy folyamatos vérzés). Az MPA-injekció folytatása során egyre kevesebben észlelnek szabálytalan vérzést és egyre többen amenorrhoeát. A rendszertelen, erős, elhúzódó vérzés átmenetileg ösztrogén együttdadásával kezelhető.
- Az MPA-injekciót alkalmazó nők hosszú távú, esetkontrollos surveillance-e során összességében az emlődaganat kockázata nem vagy kis mértékben növekedett és nem nőtt összességében az ovarium-, máj- és cervixcarcinoma kockázata, míg az endometrium-carcinoma vonatkozásában elnyújtott, protektív hatású kockázatsökkenést találtak. Ennek ellenére a terápia megkezdése előtt az előny/kockázat arányt mérlegelni kell.
- Az MPA intramuscularis szuszpenziós injekciónak elnyújtott fogamzásgátló hatása van. Az utolsó injekció után eltelt átlagos fogamzásgátlási idő azoknál a betegeknél, akik teherbe szeretnének esni, 10 hónap (4-31 hónap között egyénileg változó), s ez nem függ a kezelés időtartamától.
- Az MPA-kezelés során testtömeg-gyarapodásra való hajlamot figyeltek meg.
- Ha sárgaság alakul ki, mérlegelni kell, hogy a gyógyszer ismételt alkalmazható-e.
- A nőket tájékoztatni kell arról, hogy az MPA-injekció nem véd a nemi úton terjedő fertőzésektől, beleértve a HIV-fertőzést is (AIDS), ugyanakkor mivel az MPA egy steril injekció, ha az utasításoknak megfelelően alkalmazzák, nem okozhatja nemi úton terjedő fertőzések átvitelét. A biztonságos szex érdekében alkalmazott védekezési módszerek, beleértve a gumióvszer helyes és következetes alkalmazását, csökkentik a nemi úton terjedő fertőzések, többek között a HIV átadásának kockázatát szexuális érintkezés során.

Egyénileg kell mérlegelni a fogamzásgátlási módszerek előnyeit és kockázatait minden egyes nő esetében.

Nincs kielégítő adat a vér koleszterin-, triglicerid- és LDL-szintjének változásáról.

Emlődaganat

Néhány epidemiológiai vizsgálat során az emlődaganat tekintetében, összességében nem találtak emelkedett kockázatot a depo-progesztogén-injekciókat (pl. MPA-t) alkalmazó betegeknél az azokat nem alkalmazókkal összehasonlítva. Relatív kockázatnövekedést találtak azonban azoknál a nőknél, akik aktuálisan, vagy csak néhány évvel korábban alkalmaztak depo-progesztogén injekciót. Ezekből az adatokból nem lehet arra következtetni, hogy az MPA-t aktuálisan alkalmazók között az emlődaganat diagnózisának megemelkedett aránya vajon az aktuálisan kezelt fokozott ellenőrzésének, vagy az injekcióban adott progesztogének biológiai hatásának, vagy az okok kombinációjának a következménye-e.

Meningeoma

A medroxiprogesteron-acetáttal hosszabb ideig (több évig) kezelt betegeknél meningeomás eseteket (egy- vagy többszörös érintettség) jelentettek. A medroxiprogesteron-acetáttal kezelt betegeknél a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni a meningeoma jeleit és tüneteit. Ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak, a medroxiprogesteron-acetát-kezelést elővigyázatosságból le kell állítani.

Egyes esetekben a meningeoma zsugorodását figyelték meg a depó medroxiprogesteron-acetát-kezelés leállítását követően.

A Depo-Provera propil-parahidroxibenzoátot és metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz segédanyagként. A propil-parahidroxibenzoát és a metil-parahidroxibenzoát allergiás reakciókat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek) és kivételes esetben hörgőgörcsöt okozhat.

A Depo-Provera kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nagy dózisú MPA-val egyidejűleg alkalmazott aminoglutetimid jelentősen csökkentheti a medroxiprogesteron-acetát szérumkoncentrációját. A nagy dózisú, *per os* alkalmazott MPA-t szedőket figyelmeztetni kell arra, hogy aminoglutetimid egyidejű adásakor az MPA hatékonysága csökkenhet.

Az MPA *in vitro* elsődlegesen hidroxiláció útján, a CYP3A4 segítségével metabolizálódik. Az MPA és a CYP3A4-induktorok vagy -inhibitorok klinikai hatását vizsgáló specifikus gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek, ezért a CYP3A4-induktorok és -inhibitorok klinikai hatása ismeretlen.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az MPA alkalmazása terhes nőknél ellenjavallt.

Egyes esetismertetések – adott körülmények között – a terhesség első trimeszterében progesztogén gyógyszerekkel történő intrauterin expozíció, valamint a magzatoknál a genitáliák fejlődési rendellenességei közti kapcsolatra utalnak.

Nem tervezett, az MPA injekció (150 mg) adását követő 1-2 hónapon belül bekövetkező terhességekből születő újszülöttek az alacsony születési testtömeg megnövekedett kockázatának lehetnek kitéve, ami viszont az újszülöttkori halálozás magasabb kockázatával jár. A tényleges kockázat azonban alacsony, mivel MPA-kezelés során a teherbe esés nem gyakori.

Ha a nő a kezelés alatt terhes lesz, tájékoztatni kell őt a lehetséges magzati veszélyekről.

Szoptatás

Az MPA és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy ez bármilyen veszélyt jelentene a csecsemőre (lásd 5.2 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A medroxiprogesteron-acetát hatását a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre nem vizsgálták szisztematikusan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi táblázatban a klinikai vizsgálatokban észlelt, minden nemkívánatos esemény figyelembevételével meghatározott mellékhatások kerültek felsorolásra, a gyakoriságok feltüntetésével. A klinikai vizsgálatokban 4200 nő vett részt, akik MPA-t kaptak fogamzásgátlás céljából legfeljebb 7 évig. A leggyakrabban (>5%) jelentett mellékhatások a következők voltak: testtömeg-növekedés (69%), testtömegcsökkenés (25%), fejfájás (16%), idegesség (11%), abdominalis fájdalom vagy diszkomfortérzés (11%), szédülés (6%) és csökkent libido (6%).

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok					Meningeoma
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-hypersensitivitas	Anaphylaxiás reakció, anaphylactoid reakció, angiooedema	
Endokrin betegségek és tünetek				Hosszan tartó anovulatio	
Pszichiátriai kórképek	Idegesség	Depresszió, csökkent libido	Insomnia	Anorgasmia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés	Görcsroham, somnolentia		
Érbetegségek és tünetek			Hőhullámok	Embolisatio és thrombosis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom, abdominális diszkomfort-érzés	Nausea, abdominális distensio			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség	Sárgaság	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Alopecia, acne, kiütés	Hirsutismus, urticaria, viszketés	Szerzett lipodystrophia*	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás		Arthralgia, izomgörcsök	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Hüvelyi váladékozás, emlőérzékenység	Dysfunctionális méhvézés (szabálytalan, erős, csökkent, peccsételő), galactorrhoea, kismencedei fájdalom	Vaginitis amenorrhoea, emlőfájdalom	

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100	Ritka ≥1/10 000 – <1/1 000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Folyadékretenció asthenia	Pyrexia	Kimerültség, reakció az injekció helyén*, tartós atrophia/bemélyedés/ gödröcske az injekció helyén*, nodulus/dudor az injekció helyén*, fájdalom/érzékenység az injekció helyén*	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés		Rendellenes májfunkciós értékek	Csontsűrűség-csökkenés, csökkent glükóztolerancia	

* A forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatás

A forgalomba hozatalt követően jelentett további mellékhatások

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során ritkán osteoporosisos esetekről, köztük osteoporosisos törésekről számoltak be im. MPA-injekciót alkalmazó betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem igényel más beavatkozást, mint a terápia megszakítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: hormonális szisztémás fogamzásgátlók, ATC-kód: G03AC06

A medroxiprogesteron-acetát (17-alfa-hidroxi-6-alfa-metilprogesteron-acetát) a progesteron származéka.

Hatásmechanizmus

Az MPA szintetikus progesztogén molekula (az endogén progesteronhormon strukturális analógja), amelyről kimutatták, hogy több farmakológiai hatása van az endokrin rendszerre.

- A hypophysis gonadotropinjainak gátlása (FSH, LH);
- az ACTH és a hidrokortizon vérszintjének csökkentése;
- a keringő tesztoszteron csökkentése;
- a keringő ösztrogén csökkentése (ez az FSH-gátlás és a hepaticus reduktáz enzim indukciójának együttes következménye, ami a tesztoszteron fokozott kiürüléséhez és következésképpen az

androgén-ösztrogén átalakulás csökkenéséhez vezet).

Mindezek a hatások az alábbiakban felsorolt farmakológiai hatásokhoz vezetnek.

Fogamzásgátlás

Az MPA, javasolt adagban történő parenterális alkalmazása esetén nőknél gátolja a gonadotropinok kiválasztását, ami viszont gátolja a tüszőérést és az ovulációt, és hatására sűrűbbé válik a méhnyaknyák, ami akadályozza a sperma méhbe történő bejutását.

Klinikai vizsgálatok

A csont ásványianyag-sűrűségére vonatkozó (Bone Mineral Density, BMD) vizsgálatok

A BMD változása felnőtt nőknél

Egy nők körében végzett, az MPA sc., illetve im. alkalmazását összehasonlító vizsgálatban a két csoport között a BMD-veszteség megegyezik, két évnyi kezelést követően. A BMD százalékban kifejezett átlagos változását az sc. MPA csoport esetében az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A BMD százalékban kifejezett átlagos változása (95%-os konfidenciaintervallum) a kiinduláshoz képest az MPA-t sc. alkalmazó felnőtt nőkben, csontterületenként

A kezelés kezdete óta eltelt idő	Gerinc lumbalis szakasza		Teljes csípő		Combnyak	
	N	Változás átlaga (%) (95%-os CI)	N	Változás átlaga (%) (95%-os CI)	N	Változás átlaga (%) (95%-os CI)
1 év	166	-2,7 (-3,1; -2,3)	166	-1,7 (-2,1; -1,3)	166	-1,9 (-2,5; -1,4)
2 év	106	-4,1 (-4,6; -3,5)	106	-3,5 (-4,2; -2,7)	106	-3,5 (-4,3; -2,6)

CI (confidence interval): konfidenciaintervallum

Egy másik, kontrollós klinikai vizsgálatban az MPA felnőtt nőknél, fogamzásgátlás céljából 5 évig történő im. alkalmazása a gerinc és a csípő 5-6%-os átlagos BMD-csökkenését mutatta, összehasonlítva a kontrollcsoport nem szignifikáns BMD-változásával. A csont ásványianyag-sűrűségének csökkenése a kezelés első két évében volt kifejezettebb, és kisebb mértékben csökkent az azt követő években. A gerinc lumbalis szakasza ásványianyag-sűrűségének átlagos csökkenése az első évet követően -2,9%, a második évet követően -4,1%, a harmadik évet követően -4,9%, a negyedik évet követően -4,9% és az ötödik évet követően -5,4% volt. A teljes csípő és a combnyak átlagos BMD-csökkenése hasonló volt. A további részleteket lásd alább, a 2. táblázatban.

Az im. MPA-injekció alkalmazásának abbahagyását követően, a kezelést követő időszakban a BMD növekedett, megközelítve a kiindulási értékeket. A hosszabb időtartamú kezelés a BMD lassabb helyreállításával járt (lásd 4.4 pont).

Ugyanebben a klinikai vizsgálatban im. MPA-t 5 éven át alkalmazó, korlátozott számú nőt az im. MPA alkalmazásának abbahagyása után még további 2 éven át követtek nyomon. A BMD a 2 éves kezelés utáni időszakban növekedett, a kiindulási értékeket közelítve. Két évvel az MPA-injekciók abbahagyását követően a BMD mindhárom csontterületen növekedett, ám hiány továbbra is fennállt (lásd alább, a 2. táblázatban).

2. táblázat: A BMD százalékban kifejezett átlagos változása (95%-os konfidenciaintervallum) a kiinduláshoz képest felnőttekben csontterületenként és kohorszontként 5 évnyi im. MPA-kezelést és 2 éves kezelés utáni időszakot követően, illetve 7 évnyi megfigyelést követően (a kontroll esetében)

A kezelés kezdete óta eltelt idő	Gerinc	Teljes csípő	Combnyak

	MPA	kontroll	MPA	kontroll	MPA	kontroll
5 év*						
n	33	105	21	65	34	106
átlag	-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%-os 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 év**						
n	12	60	7	39	13	63
átlag	-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%-os 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

*A kezelési csoport olyan nőkből állt, akik 5 éven át medroxiprogesztéron-acetát injekcióban részesültek (150 mg im.), a kontrollcsoport pedig olyan nőkből állt, akik nem alkalmaztak hormonális fogamzásgátlást ebben az időszakban.

**A kezelési csoport olyan nőkből állt, akik 5 éven át medroxiprogesztéron-acetát injekcióban részesültek (150 mg im.), majd a kezelést követően 2 éven át utánkövezték; a kontrollcsoport pedig olyan nőkből állt, akik nem alkalmaztak hormonális fogamzásgátlást 7 éven keresztül.

SD (standard deviation): szórás

CI (confidence interval): konfidenciaintervallum

A BMD változása serdülő lányoknál (12–18 év)

Egy serdülőkorú (12-18 éves) nők bevonásával végzett nyílt, nem randomizált klinikai vizsgálatban, melyet medroxiprogesztéron-acetát injekcióval (150 mg im. 12 hetente, 240 héten (4,6 éven) át, ahol a vizsgálatokra a kezeléseket követően került sor) végeztek, szintén kimutatta, hogy az im. MPA alkalmazása a BMD szignifikáns csökkenésével társult a kiindulási értékhez képest. Azoknál, akik legalább 4 injekciót kaptak a 60 hetes periódus alatt, a BMD átlagos csökkenése -2,1% volt a gerinc lumbális szakaszára, -6,4% a teljes csípőre, illetve -5,4% a combnyakakra vonatkoztatva. Lásd alább, a 3. táblázatban.

3. táblázat: A BMD százalékban kifejezett átlagos változása (95%-os konfidenciaintervallum) a kiinduláshoz képest, 60 hetes időszakonként legalább 4 injekcióban részesülő serdülőknél, csontterületenként

A kezelés időtartama	MPA im.	
	N	Átlagos változás (%), 95%-os CI
Teljes csípő – BMD		
60. hét (1,2 év)	113	-2,7 (-3,27; -2,12)
120. hét (2,3 év)	73	-5,4 (-6,16; -4,64)
180. hét (3,5 év)	45	-6,4 (-7,38; -5,37)
240. hét (4,6 év)	28	-6,4 (-8,56; -4,24)
Combnyak – BMD		
60. hét	113	-2,9 (-3,72; -2,15)
120. hét	73	-5,3 (-6,23; -4,37)
180. hét	45	-6,0 (-7,31; -4,59)
240. hét	28	-5,4 (-7,81; -3,00)
Lumbalis gerinc – BMD		
60. hét	114	-2,5 (-2,95; -1,98)
120. hét	73	-2,7 (-3,57; -1,91)
180. hét	44	-2,7 (-3,99; -1,35)
240. hét	27	-2,1 (-4,16; -0,07)

CI (confidence interval): konfidenciaintervallum

Az ugyanebben a vizsgálatban utánkötésben részt vevő azon serdülők adatai, akik legalább 1 MPA-injekcióban részesültek és legalább 1 utánkötéses BMD-mérésben vettek részt az MPA alkalmazásának abbahagyását követően, a 4. táblázatban található. A kezelési szakaszban kapott injekciók mediánértéke ebben a kohorszban 9 volt. Az utolsó MPA-injekció beadásának idején a BMD %-ban kifejezett változása ebben a kohorszban a kiinduláshoz képest -2,7% a gerinc, -4,1% a teljes csípőre, illetve -3,9% a combnyakra vonatkoztatva. Az im. MPA abbahagyását követően ezek az átlag BMD-hiányok visszaálltak az alapértékre. Az alapértékre történő visszaálláshoz szükséges idő a gerinc lumbalis szakasza esetében 1,2 év, a teljes csípő és a combnyak esetében pedig egyaránt 4,6 év volt. Fontos azonban megjegyezni, hogy nagyszámú résztvevő kikerült a vizsgálatból, ezért ezek az eredmények kis számú vizsgálati alany adatain alapulnak, továbbá, hogy néhány betegnél még 240 hét után is fennállt BMD-hiány a teljes csípő esetében. A hosszabb kezelési időtartam és a dohányzás lassabb helyreállással járt. Lásd alább, a 4. táblázatban.

4. táblázat: A BMD százalékban kifejezett átlagos változása (95%-os konfidenciaintervallum) a kiinduláshoz képest serdülőkben az MPA abbahagyását követően

Az MPA abbahagyása után eltelt hét	N	Az injekciók mediánja	Átlagos %-os változás (SE) a kiindulástól a kezelés végéig	95%-os CI	Átlagos %-os változás (SE) a kiindulástól az MPA-t követő vizitig	95%-os CI
BMD – teljes csípő						
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 (0,5,6)	[-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]
BMD – combnyak						
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]
BMD – gerinc lumbalis szakasza						
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]

CI (confidence interval): konfidenciaintervallum

SE (standard error): standard hiba

A csonttörés előfordulási gyakorisága és az intramuscularis MPA (150 mg) alkalmazása közötti kapcsolat fogamzóképes korú nőknél

Az orvosi körzetek adatbázisából (General Practice Research Database, GPRD) származó adatok felhasználásával végzett kiterjedt, retrospektív vizsgálatba 41 876 olyan nőt vontak be, akik fogamzásgátlás céljára MPA-t alkalmaztak és 6-24 hónappal az MPA első alkalmazását megelőzően, illetve átlagosan 5,5 évvel az első MPA-injekciót követően is rendelkeztek elérhető adatokkal. A csonttörés kockázata összességében magasabb volt az MPA-kohorszban az MPA-t nem használókkal összehasonlítva, mind az MPA alkalmazása „előtt”, mind „után”. A csonttörés kockázatát

összevetették az első MPA-injekció „utáni” időszakkal, valamint az első injekció „előtti” időszakkal: Az előfordulási kockázati arány = 1,01 (95%-os CI: 0,92; 1,11), ami arra utal, hogy az MPA nem fokozza a csonttörés kockázatát.

A maximális utánkövetési vizsgálat 15 évig tartott, így nem határozhatók meg az MPA-nak azok a lehetséges hatásai, amelyek túlnyúlhatnak a 15 éves utánkövetésen. Fontos megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban nem volt megállapítható, hogy az MPA-nak van-e hatása a csonttörésre a későbbi élet folyamán, például a menopauza után.

Meningeomával kapcsolatos vizsgálat

Egy francia, epidemiológiai eset–kontroll vizsgálat eredményei alapján összefüggést állapítottak meg a medroxiprogesztéron-acetát-kezelés és a meningeoma kialakulása között. Ez a vizsgálat a franciaországi egészségügyi nyilvántartó rendszerből (Système National des Données de Santé, SNDS) származó adatokon alapult; populációi 18 061, meningeoma miatt intracranialis műtéten átesett nőből, illetve 90 305 olyan nőből álltak, akiknél meningeoma nem volt igazolható. A 150 mg/3 ml koncentrációjú injektálható medroxiprogesztéron-acetát-készítmény expozícióját a meningeoma miatt intracranialis műtéten átesett nők és a nem meningeomás nők között hasonlították össze. Az elemzések a 150 mg/3 ml koncentrációjú medroxiprogesztéron-acetát alkalmazása esetén a meningeoma többletkockázatát mutatták ki (9/18 061 [0,05%] versus 11/90 305 [0,01%]; OR: 5,55 [95%-os CI: 2,27–13,56]). Úgy tűnik, hogy ezt a többletkockázatot elsősorban a medroxiprogesztéron-acetát tartós (legalább 3 évi) alkalmazása okozza.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Intramuscularis adagolás után az MPA lassan szabadul fel, ami alacsony, de tartós vérszintet eredményez. Közvetlenül 150 mg/ml MPA intramuscularis beadása után a plazmaszint $1,7 \pm 0,3$ nmol/l volt. Két héttel később a plazmaszint $6,8 \pm 0,8$ nmol/l volt. Intramuscularis adagolás után a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges átlagos idő 4-20 nap. A szérum medroxiprogesztéron-acetát-szintje fokozatosan lecsökken és viszonylag állandó, körülbelül 1 ng/ml marad 2-3 hónapon keresztül. Keringő gyógyszer szint kimutatható marad az intramuscularis adagolás után akár 7-9 hónappal is.

Eloszlás

Az MPA kb. 90-95%-a kötődik fehérjéhez. Az eloszlási térfogata 20 ± 3 l. Az MPA átmegy a vér-agy gáton és a placentán (lásd 4.6 pont). 150 mg MPA intramuscularis adagolása után szoptató nők anyatejében alacsony MPA-szintet mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Biotranszformáció

Az MPA a májban metabolizálódik.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő egy egyszeri intramuscularis injekció adása után körülbelül 6 hét. A medroxiprogesztéron-acetát elsődlegesen a széklettel ürül, epével történő kiválasztás útján. Az intramuscularisan alkalmazott adag körülbelül 30%-a választódik ki a vizeletbe 4 nap után.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Carcinogenesis, mutagenesis, fertilitás csökkenése

Beagle kutyáknál az MPA hosszú távú intramuscularis alkalmazása során emlődagánatokat észleltek. Patkányoknál és egereknél *per os* MPA-adagolás után karcinogén hatás nem mutatkozott. A medroxiprogesztéron-acetát több *in vitro* vagy *in vivo* genetikai toxicitási vizsgálatban sem bizonyult mutagénnek. Az MPA nagy dózisban csökkenti a fertilitást és ezért várható, hogy nagy dózisban csökkenti a termékenységet mindaddig, amíg a kezelés tart.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

propil-parahidroxibenzoát
metil-parahidroxibenzoát
poliszorbát 80
nátrium-klorid
makrogol 3350
nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz)
sósav (pH-beállításhoz)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az elkészített szuszpenziós injekcióhoz semmilyen más gyógyszert keverni nem szabad.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml szuszpenzió, lila színű műanyag védőlappal ellátott, gumidugóval és rolnizott alumíniumkupakkal lezárt, színtelen injekciós üvegbe töltve.
1 injekciós üveg dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A szuszpenziós injekció csak egyszer alkalmazható, a fennmaradó mennyiséget használat után meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: **II./1 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Kft.
1123 Budapest
Alkotás u. 53.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-6120/01

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. január 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. november 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2025. január 5.