

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Depo-Provera 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Medroksyprogesteronacetat 150 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metyl- og propylparahydroksybenzoat (E218 og E216) 1,4 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon. Endometriose.

Det bør tas i betraktning at gjenoppretting av fertilitet (eggløsning) kan bli forsinket i gjennomsnitt 10 måneder etter avsluttet behandling med Depo-Provera (se pkt. 4.4).

Ettersom reduksjon av benmineraltetthet (BMD) kan forekomme hos kvinner i alle aldre som får langtidsbehandling med Depo-Provera (se pkt. 4.4), bør en nytte/risikovurdering foretas. I vurderingen bør det også tas hensyn til den reduksjon av BMD som forekommer under graviditet og/eller amming.

Bruk hos ungdom etter menarke (12-18 år)

Depo-Provera kan brukes hos ungdom, men kun etter at andre antikonsepsjonsmetoder har vært diskutert med pasienten og at disse anses å være uegnete eller uakseptable pga. ukjente langtidsvirkninger av bentap som er forbundet med Depo-Provera i den kritiske perioden for dannelse av benvev (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Suspensjonen skal omrystes godt rett før bruk for å sikre at dosen som gis er fra en homogen suspensjon.

Dosen bør gis dypt intramuskulært. Nøyaktighet bør utvises for å forsikre seg om at depotinjeksjonen blir satt i muskelvev, fortrinnsvis i setemuskelen, men også annet muskelvev som deltoidmuskelen kan benyttes.

Som antikonsepsjonsmiddel

150 mg i.m. 1 gang hver 3. måned (hver 12.-13. uke). Første injeksjon bør gis innen 5. dag av menstruasjonsperioden. Etter fødselen bør injeksjonen gis innen 5 dager til kvinner som ikke ammer. Dersom kvinnen ammer bør injeksjonen gis etter 6. uke etter fødselen. Det bør da benyttes en barrieremetode de første 7 dagene etter injeksjonen.

Ved endometriose

50 mg pr. uke eller 100 mg hver annen uke i.m. i minst 6 måneder. Behandlingen bør institueres av spesialist.

Bytte fra andre antikonsepsjonsmidler

Ved bytte fra andre antikonsepsjonsmidler til depot-medroksyprogesteronacetat i.m. (DMPA-IM), skal det doseres slik at man sikrer kontinuerlig antikonsepsjonell effekt basert på virkningsmekanismen til begge preparater (f.eks. bør pasienter som bytter fra oral antikonsepsjon få første injeksjon med DMPA-IM innen 7 dager etter inntak av siste tablett med virkestoff).

Depo-Provera er ikke indisert før menarke.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen kliniske studier har vurdert hvilken effekt nedsatt leverfunksjon har på farmakokinetikken til medroksyprogesteronacetat (MPA). Imidlertid elimineres MPA nesten utelukkende via metabolisme i leveren, og metabolismen av steroidhormoner kan bli redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen kliniske studier har vurdert hvilken effekt nedsatt nyrefunksjon har på farmakokinetikken til MPA. Imidlertid elimineres MPA nesten utelukkende via metabolisme i leveren, og det burde derfor ikke være nødvendig med dosejustering hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

DMPA-IM er ikke indisert før menarke (se pkt. 4.1).

Data for unge kvinner (12–18 år) er tilgjengelig for intramuskulær administrasjon av MPA (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1). Bortsett fra bekymringer knyttet til tap av BMD, er sikkerheten og effekten til Depo-Provera forventet å være den samme for ungdom etter menarke og for voksne kvinner.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig leversykdom, udiagnostisert vaginalblødning, kjent eller mistenkt graviditet (se pkt. 4.6). Pga. langtidsvirkningen anbefales ikke preparatet ved sekundær amenoré eller funksjonelle blødningsforstyrrelser. Alternativ kan være peroral behandling med Provera.

Meningeom eller tidligere meningeom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reduksjon av benmineraltetthet (BMD)

Bruk av depot-medroksyprogesteronacetat intramuskulært (DMPA-IM) reduserer serum-østrogennivåer og er forbundet med et statistisk signifikant tap av BMD som følge av den kjente effekten av østrogenmangel på benremodelleringsystemet. Bentapet er større ved økende behandlingsslengde, mens BMD ser ut til å øke etter at DMPA-IM seponeres og ovarieøstrogenproduksjonen øker.

Et slikt tap av BMD er av spesiell betydning hos ungdom og unge voksne, som er i en kritisk periode når det gjelder dannelse av benvev. Det er ukjent om bruk av DMPA-IM hos yngre kvinner vil redusere den maksimale benmassen (peak bone mass) og øke risikoen for frakturer senere i livet, dvs. etter menopause.

En studie som vurderte BMD-effekter av DMPA-IM hos unge kvinner, viste at bruken var forbundet med en statistisk signifikant reduksjon i BMD fra baseline. Etter seponering av DMPA-IM hos ungdom tok det 1,2 år for lumbalcolumna å komme tilbake til baselineverdier, 4,6 år for hofta og 4,6 år for lårhals (se pkt. 5.1). Hos enkelte deltakere kom imidlertid ikke BMD helt tilbake til baseline under oppfølgingsperioden, og det langsiktige resultatet er ikke kjent for denne gruppen.

Depo-Provera kan brukes hos ungdom, men kun etter at andre prevensjonsmidler er diskutert med pasientene og vurdert å være uegnede eller uakseptable.

En stor observasjonsstudie av hovedsakelig voksne kvinner som brukte prevensjonsmidler, viste at bruken av DMPA-IM ikke økte risikoen for benfrakturer. Denne studien viste derimot ikke hvorvidt bruk av DMPA har effekt på frakturforekomst senere i livet (se pkt. 5.1 – Sammenligning av frakturforekomst ved bruk av DMPA-IM hos kvinner i fertil alder).

Hos kvinner i alle aldre, bør en nøye revurdering av nytte/risiko ved behandlingen utføres for de som ønsker behandling i mer enn 2 år. Før bruk av Depo-Provera bør andre metoder for prevensjon vurderes, spesielt hos kvinner med betydelig livsstils- og/eller medisinske risikofaktorer for osteoporose. Signifikante risikofaktorer for osteoporose inkluderer:

- Misbruk av alkohol og/eller bruk av tobakk
- Kronisk bruk av legemidler som kan redusere benmassen, for eksempel antikonvulsiva eller kortikosteroider
- Lav kroppsmasseindeks (BMI) eller spiseforstyrrelser, for eksempel anorexia nervosa eller bulimi
- Tidligere fraktur med lite traume
- Familiær historie med osteoporose

For mer informasjon om BMD-endringer hos både voksne og unge kvinner, se pkt. 5.1. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D, enten fra kosthold eller kosttilskudd, er viktig for benhelsen hos kvinner i alle aldre.

Før behandling må malignitet i mammae utelukkes. Ved uterinblødning av ukjent etiologi bør ev. malign lidelse utelukkes.

Det er ikke avklart om bruk av medroksyprogesteronacetat øker forekomst av brystkreft og ovarialkreft (se pkt 5.1).

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter med diabetes (enkelte pasienter kan utvikle redusert glukosetoleranse), tromboemboliske sykdommer og pågående leversykdom.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kvinner som har opplevd nedsatt stemningsleie ved behandling med gestagener eller p-piller må følges opp under behandlingen.

Preparatet er ikke indisert før menarke og anbefales ikke til unge kvinner som ikke har fått regelmessig menstruasjon eller til kvinner med svært sjeldne menstruasjoner.

Dersom pasienten opplever plutselig tap av synet (helt eller delvis), eksoftalmus, diplopi eller migrene, må Depo-Provera seponeres. Før reintroduksjon må papillødem og vaskulære lesjoner i retina utelukkes.

Med preparats høye antikonseptive effekt kan pasienten forsikres om at amenoré ikke er et tegn på graviditet. Etter avsluttet behandling vil perioden med amenoré og infertilitet opprettholdes i gjennomsnitt 10 måneder (alt fra 4 til 31 måneder er observert, uavhengig av behandlingsvarigheten) pga. preparatets depoteffekt. Medroksyprogesteronacetat kan gi noe væskeretensjon og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med tilstander som kan påvirkes av væskeretensjon

Ved prøvetaking av vev fra endometriet eller endocervix for undersøkelse bør patologen (laboratoriet) informeres om at pasienten bruker medroksyprogesteronacetat.

Legen/laboratoriet bør informeres om at bruk av medroksyprogesteronacetat kan redusere nivåene på følgende biologiske markører:

- plasma/urin steroider (kortisol, østrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
- plasma/urin gonadotropiner (LH og FSH)
- Kjønnshormonbindende globulin
- Glukosebelastningsprøve
- Metyraponprøve

Hvis pasienten utvikler gulsott ved behandling med medroksyprogesteronacetat, bør det ikke gis gjentatte injeksjoner med preparatet.

Meningeom

Tilfeller av meningeom (enkeltstående og multiple) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med medroksyprogesteronacetat over en lengre periode (flere år). Pasienter som behandles med medroksyprogesteronacetat bør overvåkes for tegn og symptomer på meningeom i samsvar med klinisk praksis. Behandlingen med medroksyprogesteronacetat må stoppes dersom en pasient får diagnosen meningeom, som et forsiktighetsiltak. I noen tilfeller ble det observert krymping av meningeom etter at behandlingen med medroksyprogesteronacetat depot ble avsluttet.

Beskyttelse mot seksuelt overførbare infeksjoner

Kvinner bør informeres om at Depo-Provera ikke gir beskyttelse mot seksuelt

overførbare infeksjoner, inkludert HIV-infeksjon (AIDS). Depo-Provera, som er en steril injeksjon, vil heller ikke eksponere kvinnene for seksuelt overførbare infeksjoner ved korrekt bruk. Sikker seksuell aktivitet, inkludert korrekt og konsekvent bruk av kondom, reduserer faren for seksuelt overførbare infeksjoner, inkludert HIV, ved seksuell kontakt.

Nytten og risikoen ved ulike prevensjonsmetoder må vurderes individuelt for hver enkelt kvinne.

Depo-Provera inneholder parahydroksybenzoater. De kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund), og unntaksvis bronkospasmer.

Depo-Provera inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Medroksyprogesteronacetat metaboliseres *in vitro* primært ved hydroksylering via CYP3A4. Det er ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier som vurderer den kliniske effekten av CYP3A4-indusere eller -hemmere på medroksyprogesteronacetat. De kliniske effektene av CYP3A4-hemmere eller -indusere er derfor ukjent. Sterkt enzyminduserende legemidler som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og rifampicin øker derfor trolig metabolismen av gestagener.

Aminoglutetimid administrert samtidig med medroksyprogesteronacetat kan gi sterkt reduserte serumkonsentrasjoner av medroksyprogesteronacetat. Pasienter bør informeres om at effekten av medroksyprogesteronacetat kan reduseres ved samtidig bruk med aminoglutetimid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Passerer placenta. Risiko ved bruk under graviditet er ikke fullstendig avklart. Det er rapportert tilfeller av misdannelser hos barn eksponert for progestogener *in utero*.

Data fra et begrenset antall studier viser at barn unnfanget 1-2 måneder etter injeksjon med medroksyprogesteronacetat kan ha en forhøyet risiko for lav fødselsvekt, som igjen er assosiert med økt risiko for neonatal død. Preparatet skal ikke brukes av gravide (se pkt. 4.3).

Amming

Går over i morsmelk, men risiko for påvirkning av barnet er lite sannsynlig med terapeutiske doser. Preparatet bør likevel ikke brukes under amming uten samråd med legen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet påvirker ikke evne til bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

ANTI-KONSEPSJON (150 mg hver 3. måned):

For uregelmessige blødninger eller spotting, som gjerne går over til amenoré, ved fortsatt behandling med preparatet: Hvis den neste injeksjonen gis innen 90 dager kan uregelmessige blødninger som oftest kontrolleres. Hvis unormale blødninger vedvarer bør tilstrekkelige undersøkelser gjøres for å utelukke organisk patologi.

Tabellen under gir en oversikt over bivirkninger med frekvens basert på data fra kliniske studier (uansett årsak) som inkluderte mer enn 4200 kvinner som fikk DMPA som antikonsepsjon i inntil 7 år. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst (> 5 %), var vektøkning (69 %), hodepine (16 %), nervøsitet (11 %), magesmerter eller urolig mage (11 %), svimmelhet (6 %) og nedsatt libido (6 %).

Organklass esystem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					Meningeom
Forstyrrelse r i immun- systemet			Hypersensitivitet	Anafylakt oid reaksjon, anafylaktis k reaksjon	
Endokrine sykdommer				Forlenget anovulasjo n	
Psykiatrisk e lidelser	Nervøsitet	Nedstemthet, nedsatt libido	Insomni	Anorgasm e	
Nevrologisk e sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Kramper, somnolens		
Kar- sykdommer			Hetetokter	Embolism e og trombose	
Gastro- intestinale sykdommer	Magesmerter, urolig mage	Oppblåst mage, kvalme			
Sykdommer i lever og galleveier			Lever sykdom	Gulsott	
Hud- og underhuds- sykdommer		Akne, alopeci, utslett	Hirsutisme, pruritus, urticaria	Angioøde m	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		Skjelettsm erter, artralgi, muskelkra mper, osteoporos e, osteoporot iske frakturer	

Organklass esystem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Lidelser i kjønns- organer og bryst- sykdommer		Vaginal utfloed, ømme bryster	Dysfunksjonell livmorblødning (uregelmessig, økning, reduksjon, spotting), galaktorré, smerter i bekkenet	Amenoré, smerter i brystene, vaginitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administra- sjons-stedet		Væskeretensj on/ ødem, asteni		Pyreksi, reaksjon på injeksjons- stedet*, smerte/ ømhet på injeksjonss tedet*, vedvarend e atrofi/ indentasjo n/groper på injeksjons- stedet*, nodul/kul på injeksjons- stedet*, ervert lipodystrof j*	
Undersøkel ser	Vektøkning,			Redusert glukosetol eranse, tap av bentetthet (se pkt. 4.4), påvirkning på laboratorie tester (se pkt. 4.4)	
* Bivirkninger rapportert etter markedsføring					

ENDOMETRIOSE (50 mg/uke eller 100 mg/2.uke):

Tabellen nedenfor gir en oversikt over bivirkninger med frekvens (uansett årsak) basert på data fra fase 3-kliniske studier som vurderte effekten og sikkerheten til DMPA ved gynekologiske indikasjoner. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst (> 5 %), var dysfunksjonell livmorblødning (19 %), hodepine (12 %) og kvalme (10 %):

Organklasse- system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
------------------------	-------------------------	-------------------------------	--	---

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Meningeom
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer				Forlenget anovulasjon
Psykiatriske lidelser		Nedstemthet, insomni, nervøsitet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		Somnolens
Karsykdommer				Embolisme og trombose
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme			
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott, kolestatisk gulsott
Hud- og underhuds-sykdommer		Acne, alopeci, pruritus, urticaria	Hirsutisme	Angiødem, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Osteoporose*, osteoporotiske frakturer*
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Dysfunksjonell livmorblødning (uregelmessig, økning, reduksjon, spotting)	Utfloed fra livmorhalsen, smerter i brystene, ømme bryster	Galaktorré	Amenoré, erosjon av livmorhalsen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Reaksjon på injeksjonsstedet*, pyreksi	Væskeretensjon, ødem, smerte/ømheth på injeksjonsstedet*, nodul/kul på injeksjonsstedet*, vedvarende atrofi/indentasjon/groper på injeksjonsstedet*,	Ervervet lipodystrofi*
Undersøkelser		Vektøkning		Redusert glukosetoleranse
*Bivirkninger rapportert etter markedsføring				

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kvalme, dyspepsi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikonsepsjon/progestogener.
ATC-kode: G03A C06 / G03D A02.

Antikonsepsjon: Hemmer follikkelmodning i eggstokkene, og dermed eggøsning, og gjør cervixsekretet tykkere, slik at spermene ikke kommer inn i livmoren. Sikkerheten er høy sammenliknbar med p-piller av kombinasjonstypen.

BMD-endringer hos voksne kvinner

En studie som sammenlignet endringer i BMD hos kvinner som brukte DMPA-SC, med kvinner som brukte DMPA-IM, viste lignende BMD-tap mellom de to gruppene etter to år med behandling. Gjennomsnittlige prosentvise endringer i BMD i DMPA-SC-gruppen er angitt i tabell 1.

Tabell 1. Gjennomsnittlig prosentvis endring (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline i BMD hos voksne kvinner som bruker DMPA-SC, etter sted i skjelettet

Behandlings-tid	Lumbalcolumna		Hofte		Lårhals	
	N	Gjennom-snittlig prosentvis endring (95 % KI)	N	Gjennom-snittlig prosentvis endring (95 % KI)	N	Gjennom-snittlig prosentvis endring (95 % KI)
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)

KI = konfidensintervall

I en annen kontrollert klinisk studie der voksne kvinner brukte DMPA-IM i inntil 5 år, viste gjennomsnittlig BMD i hofte og lårhals reduksjoner på 5–6 % sammenlignet med ingen signifikant endring i BMD i kontrollgruppen. Reduksjonen i BMD var mer markant de to første årene av behandlingen, med mindre reduksjoner i de påfølgende årene. Gjennomsnittlig endring i BMD i lumbalcolumna var -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % og -5,4 % etter henholdsvis 1, 2, 3, 4 og 5 år. Gjennomsnittlig reduksjon i BMD i hofte og lårhals var tilsvarende (se tabell 2 under for detaljer).

Etter å ha avsluttet bruk av DMPA-IM økte BMD mot baselineverdier i perioden etter behandling. En lengre behandlingsvarighet ble forbundet med en langsommere gjenvinning av BMD.

I den samme kliniske studien ble et begrenset antall kvinner som hadde brukt DMPA-IM i 5 år, fulgt opp i 2 år etter at de hadde avsluttet bruk av DMPA-IM. BMD økte mot baselineverdier i løpet av den 2 år lange perioden etter behandling. To år etter seponering av

DMPA-injeksjoner hadde gjennomsnittlig BMD økt på alle 3 steder i skjelettet, men underskudd i skjelettet vedvarte (se tabell 2 under).

Tabell 2. Gjennomsnittlig prosentvis endring (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline i BMD hos voksne etter sted i skjelettet og kohort etter 5 års behandling med DMPA-IM og etter 2 år etter avsluttet behandling eller 7 år med observasjon (kontroll).

Tid i studie	Lumbalcolumna		Hofte		Lårhals	
	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll
5 år*						
n	33	105	21	65	34	106
Gjennomsnitt	-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 % KI	-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
Gjennomsnitt	-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 % KI	-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 besto av kvinner som fikk DMPA-IM i 5 år, og kontrollgruppen besto av kvinner som ikke brukte hormonelle prevensjonsmidler i denne tidsperioden.

**Behandlingsgruppen besto av kvinner som fikk DMPA-IM i 5 år, og de fikk deretter oppfølging i 2 år etter avsluttet behandling, og kontrollgruppen besto av kvinner som ikke brukte hormonelle prevensjonsmidler i 7 år.

SD = standardavvik

KI = konfidensintervall

BMD-endringer hos ungdom (kvinner 12-18 år)

Resultatene fra en åpen, ikke-randomisert, klinisk studie av DMPA-IM (150 mg IM hver 12. uke i opptil 240 uker (4,6 år), etterfulgt av oppfølgingskontroll) hos unge kvinner (12-18 år) viste også at bruk av DMPA-IM var forbundet med signifikant reduksjon i BMD fra baseline. Blant pasientene som fikk ≥ 4 injeksjoner i en 60-ukersperiode, var gjennomsnittlig prosentvis BMD-endring i lumbalcolumna -2,1 % etter 240 uker (4,6 år), gjennomsnittlig endring i hofte og lårhals var henholdsvis -6,4 % og -5,4 % (se tabell 3).

Tabell 3: Gjennomsnittlig prosentvis endring (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline i BMD hos ungdom som får ≥ 4 injeksjoner i en 60-ukersperiode, etter sted i skjelettet

Behandlingsvarighet	DMPA-IM	
	N	Gjennomsnittlig prosentvis endring [95 % KI]
BMD i hofte		
Uke 60 (1,2 år)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Uke 120 (2,3 år)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Uke 180 (3,5 år)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Uke 240 (4,6 år)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD i lårhals		
Uke 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Uke 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Uke 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Uke 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD i lumbalcolumna		
Uke 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Uke 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Uke 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Uke 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

KI = konfidensintervall

Behandlingskontroll av unge voksne fra den samme studien som fikk minst 1 DMPA-injeksjon og minst 1 oppfølgingskontroll med BMD-måling etter seponering av DMPA-IM, er vist i tabell 4). Median antall injeksjoner som ble mottatt under behandlingsfasen var 9. På tidspunktet for den siste DMPA-injeksjonen var BMD-enderinger fra baseline i % på -2,7 %, -4,1 % og -3,9 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals. Over tid ble disse gjennomsnittlige BMD-underskuddene gjenvunnet etter at DMPA-IM ble seponert. Gjenvinning til baseline tok 1,2 år i lumbalcolumna, 4,6 år i hofte og 4,6 år i lårhals. Imidlertid, forlot et stort antall pasienter studien, derfor er disse resultatene basert på et lite antall personer, og noen personer hadde fremdeles underskudd i skjelettet etter 240 uker. Lengre behandlingstid og røyking ble forbundet med saktere gjenvinning (se tabell 4 under). I motsetning til dette viste en ikke-sammenlignbar kohort av unmatched, ubehandlede pasienter med forskjellige baseline benparametere enn pasienter som fikk DMPA, en gjennomsnittlig prosentvis økning i BMD ved 240 uker på henholdsvis 6,4 %, 1,7 % og 1,9 % for lumbalcolumna, hofte og lårhals.

Tabell 4: Gjennomsnittlige prosentvise endringer (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline i BMD hos ungdom etter seponering av DMPA

Uker etter seponering av DMPA	N	Median antall injeksjoner	Gjennomsnittlig endring i % (SE) fra baseline til behandlings-slutt	95 % KI	Gjennomsnittlig endring i % fra baseline til kontroll etter DMPA	95 % KI
BMD i hofte						
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]
BMD i lårhals						
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 i lumbalcolumna						
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 = standardfeil

KI = konfidensintervall

Endringer i BMD hos voksne kvinner etter 6 måneders endometriose-behandling

I to kliniske studier med 573 voksne kvinner med endometriose, ble effektene av 6 måneders behandling med DMPA-SC sammenlignet med 6 måneders leuprolid-behandling. Kvinnene ble fulgt opp i ytterligere 12 måneder etter avsluttet behandling.

Andelen pasienter med reduksjon i BMD på $\geq 5\%$ var statistisk signifikant større i leuprolid-gruppen sammenlignet med DMPA-SC på hvert måletidspunkt (tabell 5 under).

Tabell 5: Andel pasienter med en reduksjon i BMD på ≥ 5 % fra baseline etter 6 måneders behandling med DMPA-SC eller leuprolid, og 6 måneder etter avsluttet behandling.

BMD Parameter	DMPA-SC n/N (%)*	Leuprolid n/N (%)*	p-verdi**
Ved behandlingsslutt (6 måneders behandling)			
Ryggrad	12/208 (5,8 %)	85/229 (37,1 %)	<0,001
Hofte	1/207 (0,5 %)	25/227 (11,0 %)	<0,001
Ved 12-måneders kontroll (6 måneder etter behandlingsslutt)			
Ryggrad	8/166 (4,8 %)	32/178 (18,0 %)	<0,001
Hofte	3/166 (1,8 %)	25/178 (14,0 %)	<0,001

* n = antall pasienter med reduksjon i BMD ≥ 5 %; N = totalt antall pasienter med BMD målinger; (%) = andel pasienter med en reduksjon i BMD på ≥ 5 % fra baseline

** chi-kvadrat

Sammenligning av frakturforekomst ved bruk av DMPA-IM (150 mg) hos kvinner i fertil alder

En stor retrospektiv kohortstudie, der det ble brukt data fra General Practice Research Database (GPRD), inkluderte N = 41 876 kvinner som brukte DMPA som prevensjonsmiddel, og som hadde tilgjengelige data for 6–24 måneder før første bruk av DMPA og gjennomsnittlig 5,5 år etter første DMPA-injeksjon. Frakturrisiko ble observert å være generelt høyere i DMPA-kohorten ved sammenligning med ikke-brukere både «før» og «etter» DMPA-bruk. Perioden «etter» første DMPA-injeksjon ble sammenlignet med perioden «før» første injeksjon mht. frakturrisiko: Insidensraten for risiko = 1,01 (95 % KI: 0,92; 1,11), noe som antyder at DMPA ikke økte risikoen for benfraktur.

Maksimal oppfølgingstid i denne studien var 15 år, derfor kan mulige effekter av DMPA som kan strekke seg utover 15 års oppfølging, ikke fastslås.

Det er viktig å understreke at denne studien ikke kunne fastslå om bruken av DMPA har hatt en effekt på frakturforekomst senere i livet, dvs. etter menopause.

Brystkreft

I flere epidemiologiske studier ble det ikke funnet forhøyet risiko for brystkreft hos kvinner som bruker injiserbare depot-progestogener i forhold til ikke-brukere. I en studie ble det imidlertid sett en økt relativ risiko hos kvinner som brukte injiserbare depot-progestogener for første gang i de 5 år før brystkreftdiagnosen (RR= 2,0; 95 % KI 1,5 – 2,8). Det ikke mulig å konkludere om den økte forekomsten av brystkreftdiagnoser hos brukerne skyldes økt overvåking av disse personene, de biologiske effektene av injiserbare progestogener, eller en kombinasjon av årsaker.

Ovarialkreft

Bruk av kun østrogen eller østrogen pluss progestin-produkter hos postmenopausale kvinner i 5 år eller mer, har blitt assosiert med økt risiko for ovarialcancer i noen epidemiologiske studier. Personer som tidligere har brukt østrogen eller østrogen

pluss progestin-produkter hadde ingen økt risiko for ovarialcancer. Andre studier viste ingen signifikant assosiasjon. WHI CCE/MPA-studien rapporterte at østrogen pluss progestin økte risikoen for ovarialcancer, men risikoen var ikke statistisk signifikant. I en studie har kvinner som bruker HRT (Hormone Replacement Therapy) økt risiko for fatal ovarialcancer.

Meningeom

Basert på resultater fra en fransk epidemiologisk kasus-kontrollstudie, er det observert en sammenheng mellom medroksyprogesteronacetat og meningeom. Denne studien var basert på data fra det franske nasjonale helsedatasystemet (SNDS – Système National des Données de Santé) og inkluderte en populasjon på 18 061 kvinner som hadde gjennomgått intrakraniell kirurgi for meningeom og 90 305 kvinner uten meningeom. Eksposeringen for medroksyprogesteronacetat 150 mg/3 ml parenteralt ble sammenlignet mellom kvinner som hadde gjennomgått intrakraniell kirurgi for meningeom og kvinner uten meningeom. Analysene viste en økt risiko for meningeom ved bruk av medroksyprogesteronacetat 150 mg/3 ml (9/18 061 (0,05 %) vs. 11/90 305 (0,01 %), OR 5,55 (95 % KI 2,27 til 13,56)). Denne økte risikoen ser ut til å være primært på grunn av langvarig bruk (≥ 3 år) av medroksyprogesteronacetat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

På grunn av sin lave løselighet har Depo-Provera en svært god depoteffekt. Etter engangsinjeksjon av 150 mg i.m. har MPA kunnet påvises i opp til 9 måneder. Halveringstiden er 5-6 uker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Makrogol 3350
Polysorbat 80
Natriumklorid
Metyl- og propylparahydroxybenzoat (E 218 og E 216)
Natriumhydroksid eller saltsyre (til pH justering)
Vann (til injeksjonsvæsker)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass 1ml

Engangssprøyte 1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Suspensjonen omrystes godt før injeksjon. Siden Depo-Provera utskilles svært langsomt fra fettvev er det viktig at preparatet injiseres dypt intramuskulært.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6426

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. februar 1979

Dato for siste fornyelse: 26. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

27.11.2024