

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPO-PROVERA 150 mg/ml steril aköz süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Medroksiprogesteron asetat 150 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Metilparaben (E218) 1,35mg

Propilparaben (E216) 0,15mg

Sodyum klorür 3,38mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, enjeksiyonluk steril süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Progesteron: Doğum kontrolü için.

DEPO-PROVERA, uzun dönemli kontraseptif ajan olup, menstrüel bozukluk ihtimali açısından uygun şekilde gözden geçirilmiş kadınlarda, tam fertiliteye geçişin geciktirilme potansiyeli için kullanılır.

DEPO-PROVERA aşağıdaki durumlarda kısa dönemli doğum kontrolü için de kullanılabilir:

- 1) Vazektomiye giren erkeklerin partnerlerinde, vazektomi etki gösterene dek koruma sağlamak için.
- 2) Kızamıkçığa karşı aşı yapılan kadınlarda, virüsün etkin olduğu sürece gebeliğin önlenmesi için.
- 3) Sterilizasyon bekleyen kadınlarda.

DEPO-PROVERA enjeksiyonunu uzun dönemli kullanan her yaştaki kadında kemik mineral yoğunluğu (BMD) azalabileceğinden (bakınız Bölüm 4.4), gebelik ve/veya emzirme sırasında oluşan BMD azalmasını da hesaba katan bir risk/fayda değerlendirmesi DEPO-PROVERA enjeksiyonu verilmeden önce dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (12-18 yaş)

Ergenlerde, **sadece** ebeveynlerle konuşularak diğer doğum kontrolü yöntemlerinin uygun

olmadığı veya kabul edilemeyeceği kanaatine varılınca DEPO-PROVERA kullanılabilir.

Ürünün uzun dönemli doğasının, olası yan etkilerinin ve her enjeksiyonun etkilerinin hemen tersine dönmesinin imkansızlığının potansiyel kullanıcılara yeterince anlatılması, her hastanın bu açıklamaları tam olarak anladığından emin olunması için tüm çabaların gerçekleştirilmesi çok önemlidir. Hastalara yönelik kullanma talimatları üretici tarafından sağlanmaktadır. Doktorun DEPO-PROVERA enjeksiyon uygulamadan önce bu kullanma talimatlarını anlaması konusunda hastaya yardımcı olması önerilmektedir.

İyi klinik uygulama doğrultusunda, DEPO-PROVERA uygulamasından önce ve daha sonrasında düzenli aralıklarla genel tıbbi ve jinekolojik muayene gerçekleştirilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Steril aköz DEPO-PROVERA süspansiyonu, DEPO-PROVERA süspansiyon dozunun eşit dağılımını sağlamak için kullanımdan hemen önce iyice çalkalanmalıdır.

Uygulama şekli:

Enjeksiyon öncesinde standart yöntemler kullanılarak enjeksiyon bölgesi temizlenmelidir. Dozlar derin kas içi enjeksiyonla verilmelidir. Depot enjeksiyonun kas dokularına, tercihen gluteus maksimusa yapılmasını sağlamak için dikkat edilmez, fakat deltoid gibi diğer kas dokuları kullanılabilir.

Yetişkinler:

İlk enjeksiyon: İlk kullanım döngüsünde kontraseptif etki sağlamak için, 150 mg IM enjeksiyon normal menstrüel döngünün ilk beş gününde verilmelidir. Enjeksiyon bu talimatlara göre yapıldığında hiçbir ek kontraseptif yöntem gerekmemektedir.

Post Partum: İlk uygulama sırasında hastanın hamile olmadığından iyice emin olmak için bu enjeksiyon emzirmeyen kadına post partum 5 gün içinde verilmelidir.

Erken puerperium döneminde DEPO-PROVERA reçete edilmiş kadınların uzun süreli ve ağır kanama yaşayabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle ilaç puerperiumda dikkatli kullanılmalıdır. Doğum veya gebeliğin sonlanmasının hemen ardından ürünü kullanmayı düşünen kadınlara ağır veya uzun süreli kanama riskinin yükselebileceği bildirilmelidir. Doktorlar aklında tutmalıdır ki emzirmeyen post partum hastada ovülasyon 4. hafta gibi erken dönemde olabilir.

Eğer puerperal kadın emzirecekse, başlangıç enjeksiyonu bebeğin enzim sisteminin tam olarak geliştiği post partum 6 haftadan sonra uygulanmalıdır. Sonraki dozlar 12 haftalık aralıklarla verilmelidir.

Sonraki dozlar: 12 haftalık aralıklarla verilmelidir, bununla birlikte, enjeksiyon ilk beş gün içinde uygulandıysa hiçbir ek kontraseptif önlem (örneğin bariyer) gerekmemektedir (Vazektomi gerçekleştirilen erkeklerin eşleri için, partnerin sperm sayısının sifıra düşmediği hastaların az bir kısmında ilkinden 12 hafta sonra ikinci 150 mg IM enjeksiyon gerekli olabilir). Eğer önceki enjeksiyondan sonraki aralık herhangi bir nedenle 89 günden (12 hafta

ve beş gün) daha fazlaysa, sonraki enjeksiyon verilmeden önce gebelik ekarte edilmelidir ve hasta bu ardışık enjeksiyon sonrasındaki 14 gün boyunca ek kontraseptif önlem (örneğin bariyer) kullanılmalıdır.

Diğer doğum kontrol yöntemlerinden geçiş DEPO-PROVERA sürekli kontraseptif etkinlik sağlayacak şekilde verilmelidir. Bu, diğer yöntemlerin etki mekanizmasına dayanmalıdır (örneğin oral kontraseptiflerden geçiş yapan hastalar son aktif haplarını aldıktan sonra 7 gün içinde ilk DEPO-PROVERA enjeksiyonunu uygulamalıdır).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik hastalığın DEPO-PROVERA farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. DEPO-PROVERA büyük oranda hepatik eliminasyona uğradığından, şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında yetersiz şekilde metabolize olabilir (bakınız Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

Renal hastalığın DEPO-PROVERA farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Renal yetmezliği olan kadınlarda hiçbir doz ayarı gerekmecektir, çünkü DEPO-PROVERA neredeyse tamamen hepatik metabolizma ile elimine edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

DEPO-PROVERA menarş öncesi kullanılmaz (bakınız Bölüm 4.1).

Hasta ile diğer kontraseptif yöntemlerin konuşulduğu ancak bu yöntemlerin uygun olmadığı veya kabul edilmediği ergen kadın hastalarda (12-18 yaş) kullanılabilir (bakınız Bölüm 4.4).

BMD kaybı hakkındaki endişeler dışında, DEPO-PROVERA güvenlik ve etkinliğinin menarş sonrası ergenler ve yetişkin kadınlarda aynı olması beklenmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımı uygun değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPO-PROVERA, medroksiprogesteron asetat (MPA) veya bu ilacın bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir bileşenine hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

DEPO-PROVERA, gebelik sırasında teşhis veya tedavi amacıyla kullanılmamalıdır.

DEPO-PROVERA, meme veya genital organlarında hormona bağlı olduğu bilinen veya şüphelenilen malignansilerde kontraseptif olarak belirtilen dozajda kontrendikedir.

DEPO-PROVERA, karaciğer fonksiyon testleri normale dönmeyen şiddetli hepatik hastalık mevcudiyeti veya öyküsü olan hastalarda kontrendikedir

DEPO-PROVERA ister tek başına, ister östrojen ile kombinasyonda, anormal uterin kanaması olan hastalarda kesin tanı saptanana ve genital sistem malignansisi ihtimali ortadan kaldırılana dek kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kemik Mineral yoğunluğu kaybı:

DEPO-PROVERA kullanımı serum östrojen seviyelerini düşürmektedir ve östrojen eksikliğinin kemik yeniden modelleme sistemi üzerindeki bilinen etkisi nedeniyle BMD'nin önemli derecede kaybı ile ilişkilidir. Kullanım süresi uzadıkça kemik kaybı artar; bununla birlikte DEPO-PROVERA kesildikten ve ovaryen östrojen üretimi arttıktan sonra BMD artış göstermektedir.

BMD'nin bu kaybı kemik gelişimi için kritik bir periyot olan ergenlik ve erken yetişkinlik sırasında önemli bir sorundur. Daha genç kadınlarda DEPO-PROVERA kullanımının pik kemik kütlelerini azaltıp azaltmadığı ve daha ileri yaşta kırık riskini yükseltip yükseltmediği bilinmemektedir.

Ergen kadınlarda medroksiprogesteron asetat IM (DEPO-PROVERA, DMPA) uygulamasının BMD etkilerini değerlendiren bir çalışmaya göre, kullanımı başlangıçtan itibaren BMD'de önemli bir düşüş ile ilişkilidir. Takip edilen az sayıda kadında tedavinin kesilmesinden sonraki 1-3 ay içinde ortalama BMD yaklaşık başlangıç değerlerine geri dönmüştür. Ergenlerde, DEPO-PROVERA sadece diğer doğum kontrol yöntemleri hastalarla konuşulduktan ve uygunsuz veya kabul edilemez olarak değerlendirildikten sonra kullanılabilir.

Her yaşta kadında 2 yıldan uzun süreli kullanım isteyenlerde tedavinin risk ve faydaları dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmelidir. Özellikle, osteoporoz için önemli yaşam tarzı ve/veya tıbbi risk faktörlerine sahip kadınlarda DEPO-PROVERA kullanımı öncesi diğer doğum kontrolü yöntemleri değerlendirilmelidir.

Osteoporoz için önemli risk faktörleri şunlardır:

- Alkol suistimali ve/veya tütün kullanımı
- Antikonvülsanlar veya kortikosteroidler gibi kemik kütleleri azaltabilecek ilaçların kronik kullanımı
- Anoreksiya nervoza veya bulimia gibi yeme bozuklukları veya düşük vücut kütle endeksi
- Önceki düşük travma kırığı
- Osteoporoz aile öyküsü

Genel Uygulama Araştırma Veritabanından (GPRD) elde edilen verileri kullanan bir retrospektif kohort çalışmaya göre, MPA enjeksiyonları (DMPA) kullanan kadınlar hiçbir kayıtlı DMPA kullanımı olmayan kontraseptif kullanıcılara kıyasla daha yüksek kırık riskine sahiptir (beş yıllık takip periyodu süresince vaka oranı 1,41, %95 CI 1,35-1,47); bunun nedeninin DMPA mı yoksa kırılma oranı üzerinde etkisi olan diğer yaşam tarzı faktörleri mi olduğu bilinmemektedir. Tam tersine, DMPA kullanan kadınlarda DMPA başlangıcı öncesi ve sonrası kırık riski yükselmemiştir (görecek risk 1,08 , %95 CI 0,92-1,26). İşin önemli tarafı, bu çalışma DMPA kullanımının ileri yaşlarda kırık oranı üzerinde etkisi olup olmadığını belirleyememiştir.

Yetişkin ve ergen kadınlarda BMD değişimleri hakkında daha fazla bilgi için, yakın tarihli klinik çalışmalarda bildirildiği gibi, bölüm 5.1'e bakınız. Diyetten ve takviyelerden yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı her yaşta kadında kemik sağlığı için önemlidir.

Menstrüel düzensizlik: DEPO-PROVERA uygulaması genellikle normal menstrüel döngünün

bozulmasına neden olmaktadır. Kanama kalıpları arasında amenore (ilk 3 ayda kadınların %30 kadarında mevcut iken 12. ayda %55 ve 24. ayda %68'e yükselmiştir); düzensiz kanama ve lekelenme; uzun süreli (>10 gün) kanama epizotları ilk 3 ayda kadınların %33 kadarında mevcut iken 12. ayda %12'ye düşmüştür) yer almaktadır. Nadiren, ağır kanama ortaya çıkabilir. Kanıtlara göre, tedavi gerektiren uzun süreli veya ağır kanama her yıl 100 kadında 0,5-4 oranındadır. Eğer anormal kanama inatçıysa veya ağırsa, organik patoloji ihtimalini ekarte etmek için uygun tetkikler yapılmalıdır ve gerek duyulursa uygun tedavi başlatılmalıdır. Aşırı veya uzun süreli kanama eşzamanlı östrojen uygulamasıyla kontrol altına alınabilir. Oral kontraseptif hapla kombinasyonda düşük doz uygulanabileceği gibi (30 mikrogram östrojen) östrojen replasman tedavisi, örneğin konjuge ekuin östrojen (0,625-1,25 mg her gün) şeklinde de uygulanabilir. Östrojen tedavisinin 1-2 döngü tekrarlanması gerekebilir. Östrojen ile uzun dönemli eş zamanlı uygulama önerilmez.

Fertilitenin dönmesi: DEPO-PROVERA'nın kalıcı kısırlığa neden olduğuna dair kanıt yoktur. Bir önceki enjeksiyon sonrasında 14 hafta gibi erken bir tarihte hamilelikler görülmüştür, bununla birlikte, klinik çalışmalarda, ovülasyon dönüşünün ortalama süresi önceki enjeksiyonu takiben 5,3 aydır. Kadınlar, kullanım süresinden bağımsız olarak, yöntem kullanımını takiben tam fertiliteye dönüşte gecikme potansiyeli konusunda bilgilendirilmelidir, bununla birlikte kadınların %83 kadarının ilk "atlanan" enjeksiyonu takiben 12 ay içinde döllenmesi beklenebilir (örneğin uygulanan son enjeksiyondan 15 ay sonra). Döllenmeye kadar geçen ortalama süre son enjeksiyondan 10 ay sonrasındadır (aralık 4-31).

Kanser Riskleri: DEPO-PROVERA kullanıcılarının uzun dönemli vaka kontrollü sürveyansı over, karaciğer veya servikal kanser genel riskinin arttığını göstermemiştir, kullanıcı popülasyonunda endometrial kanser riskini düşürmek açısından uzun dönemli, koruyucu etki bulunmuştur.

40 yaş altı kadınlarda meme kanseri hormonal kontraseptifler kullansa da kullanmasa da seyrekir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar hiç kullanmayanlara kıyasla şu anda ve yakın tarihte kullananlarda hastalık riskinde ufak bir risk farkı göstermektedir. Mevcut veya yakın tarihte DMPA kullanıcılarında, özellikle genç kadınlarda (aşağıya bakınız) meme kanseri genel riski azdır ve son kullanımdan 10 yıl sonra saptanmamıştır. Kullanım süresi önemli gözükmemektedir.

Enjeksiyonluk progestojenlerin kesilmesinden sonraki 10 yıla dek teşhis edilmiş ek meme kanseri vakalarının olası sayısı*

DMPA son kullanım yaşı	Hiç kullanmayan 10.000 kadın başına vaka sayısı	10.000 DMPA kullanıcısı başına olası ek vakalar
20	1'den az	1'den çok az
30	44	2-3
40	160	10

* 5 yıl boyunca kullanıma dayalı"

Kilo Artışı: DEPO-PROVERA tedavisinde iken kadınlarda kilo artışı eğilim vardır. Çalışmalara göre, ilk 1-2 yıllık kullanımda ortalama kilo artışı 2,27-3,63 kg kadardır. Tedavinin 4-6 yılını tamamlayan kadınlarda ağırlık ortalama 6,35-7,48 kg artmıştır. Ağırlığın yağ artışı sonucu arttığı ve anabolik etki veya sıvı retansiyonuna bağlı olmadığına dair kanıtlar mevcuttur.

Anafilaksi: Anafilaktik yanıt raporları (anafilaktik reaksiyonlar, anafilaktik şok, anafilaktoid reaksiyonlar) alınmıştır.

Tromboembolik Bozukluklar: DEPO-PROVERA alırken hastada pulmoner embolizm, serebrovasküler hastalık veya retinal tromboz ortaya çıkarsa ilaç tekrar verilmemelidir.

Psikiyatrik Bozukluklar: Endojen depresyon öyküsüne sahip hastalar dikkatlice takip edilmelidir. Bazı hastalar DEPO-PROVERA tedavisi sırasında premenstrüel-tip depresyondan şikayetçi olabilirler.

Apse oluşumu: Herhangi bir kas içi enjeksiyon sırasında, özellikle doğru uygulanmamışsa, enjeksiyon bölgesinde tıbbi ve/veya cerrahi müdahale gerektirebilen apse oluşumu riski mevcuttur.

Tedbirler:

Aşağıdaki rahatsızlıkların öyküsü veya mevcudiyeti dikkatlice değerlendirme ve uygun araştırma gerektirmektedir: migren veya alışılmadık şiddette baş ağrısı, her tip akut görsel bozukluklar, karaciğer fonksiyonu ve hormon seviyelerinde patolojik değişiklikler.

Tromboembolik veya koroner vasküler hastalığı olanlar DEPO-PROVERA kullanımından önce dikkatlice değerlendirilmelidir.

Progesteronlar ile tedavi edilen bazı hastalarda glikoz toleransında azalma görülmüştür. Bu azalmanın mekanizması belirsizdir. Bu nedenle, diyabetik hastaları progesteron tedavisi altındayken dikkatlice takip edilmelidir.

DEPO-PROVERA kullanımı ile seyrek tromboembolizm vakaları bildirilmiştir, fakat nedensellik bulunmamıştır.

Lipid metabolizma üzerinde medroksiprogesteron asetatın etkileri incelenmiş ve hiçbir belirgin etki görülmemiştir. Çalışmalarda toplam kolesterol, trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde artışlar ve düşüşler gözlemlenmiştir.

DEPO-PROVERA kullanımı, kadınları kardiyovasküler hastalıklardan koruyabilecek serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinde %15-20 azalma ile ilişkili gözükmemektedir. Bu gözlemin klinik sonuçları bilinmemektedir. Kullanım öncesi koroner hastalık risk artışı potansiyeli değerlendirilmelidir.

Doktorlar yakın tarihli trofoblastik hastalarında insan koryonik gonadotropin seviyeleri normale dönmeden önce DEPO-PROVERA kullanımını dikkatlice değerlendirmelidir.

Eğer muayene için endometrial veya endoservikal doku alınacaksa, doktorlar hastanın DEPO-PROVERA kullanımı hakkında patologları bilgilendirmelidir.

Bazı laboratuvar test sonuçları DEPO-PROVERA kullanımından etkilenebilir. Bunlar arasında gonadotropin seviyeleri (azalmış), plazma progesteron seviyeleri (azalmış), üriner pregnanediol seviyeleri (azalmış), plazma östrojen seviyeleri (azalmış), plazma kortizol seviyeleri (azalmış), glikoz tolerans test, metiparon test, karaciğer fonksiyon testleri (artabilir), tiroit fonksiyon testleri (protein bağlı iyot seviyeleri artabilir ve T3 alım seviyeleri

azalabilir) yer almaktadır. Protrombin (Faktör II), ve Faktör VII, VIII, IX ve X için koagülasyon test değerleri yükselebilir.

Kadınlar, DEPO-PROVERA 'nın HIV enfeksiyonu (AIDS) dahil cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara (CYBE) karşı koruma sağlamadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Prezervatiflerin doğru bir şekilde ve düzenli olarak kullanımı dahil olmak üzere, daha güvenli cinsel birleşme, cinsel yolla bulaşan hastalıkların (HIV enfeksiyonu dahil) bulaşmasını azaltmaktadır.

Kontraseptif seçeneklerinin riskleri ve yararları, her kadın için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

DEPO-PROVERA yardımcı madde olarak metilparaben (E218) ve propilparaben (E216) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve olağanüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

DEPO-PROVERA her 1 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DEPO-PROVERA ile eşzamanlı uygulanan aminoglutetimid DEPO-PROVERA biyoyararlanımını önemli oranda baskılayabilir.

Diğer tıbbi tedavilerle (oral antikoagülasyon gibi) etkileşimler nadiren bildirilmiştir, fakat nedensellik saptanmamıştır. Diğer ilaçlarla eşzamanlı tedavi alan hastalarda etkileşim ihtimali akılda tutulmalıdır.

Medroksiprogesteron asetat klerensi yaklaşık olarak hepatik kan akışı hızına eşittir. Bu nedenle, hepatik enzimleri indükleyen ilaçların medroksiprogesteron asetat kinetiğini önemli oranda etkilemesi olasılık dışıdır. Bu nedenle, hepatik metabolize edici enzimleri etkilediği bilinen ilaçları alan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

MPA, CYP3A4 aracılığıyla öncelikle hidroksilasyon ile *in vitro* metabolize edilmektedir. MPA üzerinde CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörlerinin klinik etkilerini değerlendiren özel ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir ve bu nedenle CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörlerin klinik etkileri bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

DEPO-PROVERA menarş öncesi kullanılmaz (bakınız Bölüm 4.1).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi : X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doktorlar, DEPO-PROVERA başlangıç enjeksiyonu öncesi hastaların hamile olup olmadığını

veya ardışık bir enjeksiyon uygulamasının 89 gün (12 hafta ve beş gün) sonrasına ayarlanıp ayarlanmadığını kontrol etmelidirler.

Gebelik dönemi

DEPO- PROVERA enjeksiyonundan 1-2 ay sonra saptanan istenmeyen gebelikler, düşük doğum ağırlığı riski, dolayısıyla artmış yenidoğan ölüm riski taşıyabilir. İlgili risk düşüktür, çünkü bu tür hamilelikler yaygın değildir.

Medroksiprogesteron asetatı *in utero* maruz kalan ve ergenlikte takip edilen çocuklarda fiziksel, zihinsel, cinsel ve sosyal gelişimler dahil sağlıkları üzerinde advers etkiye dair hiç kanıt görülmemiştir.

Laktasyon dönemi

Medroksiprogesteron asetat ve/veya metabolitleri anne sütü ile atılmaktadır, fakat bu durumun çocuğa zararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Anne sütü ile medroksiprogesteron asetatı maruz kalan çocuklarda gelişimsel ve davranışsal puberte etkileri incelenmiştir. Hiçbir advers etki bildirilmemiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DEPO-PROVERA baş ağrısı ve baş dönmesine neden olabilir. Etkilenen hastaların araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

DEPO-PROVERA ile 7 yıla kadar tedavi olan 3900'den fazla kadınla gerçekleştirilen geniş çaplı bir klinik çalışmada aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir.

Aşağıdaki advers etkiler yaygın olarak (gönüllülerin %5'ten fazlasında) bildirilmiştir: Menstrüel düzensizlikler (kanama ve/veya amenore), kilo değişiklikleri, baş ağrısı, asabiyet, karın ağrısı veya sancısı, baş dönmesi, asteni (halsizlik veya yorgunluk).

DEPO-PROVERA kullanan gönüllülerin %1 ila %5 kadarında bildirilen advers etkiler: Azalmış libido veya anorgazmi, sırt ağrısı, bacak krampları, depresyon, bulantı, insomnia, lökore, akne, vajinit, pelvik ağrı, meme ağrısı, kıl gelişmemesi veya alopesi, şişlik, döküntü, ödem, sıcak basması.

Advers etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın : Vajinit

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Seyrek : Meme kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek : Anemi
Bilinmiyor : Kan diskrazisi

Başıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Hipersensitivite reaksiyonları (örneğin anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın : İştah azalması, iştah artması
Yaygın olmayan : Kilo artışı, kilo azalması, sıvı retansiyonu

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın : Anorgazmi, depresyon, asabiyet, duygusal bozukluk, libido azalması, duygudurum bozukluğu, irritabilite, insomnia
Yaygın olmayan : Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Baş dönmesi
Yaygın olmayan : Somnolans, migren, konvülsiyonlar
Seyrek : Paralizi
Bilinmiyor : Senkop

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek : Taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın : Sıcak basması
Yaygın olmayan : Hipertansiyon, varikoz venler, tromboflebit, pulmoner embolizm
Bilinmiyor : Tromboembolik bozukluklar, derin ven trombozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın : Karın ağrısı veya sancısı
Yaygın : Şişlik, bulantı
Yaygın olmayan : Abdominal şişlik, gastrointestinal bozukluklar
Seyrek : Rektal kanama

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan : Anormal karaciğer enzimleri, sarılık
Bilinmiyor : Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın	: Akne, alopesi, döküntü
Yaygın olmayan	: Kloazma, dermatit, ekimoz, hirsutizm, pruritus, melasma, ürtiker, ödem
Bilinmiyor	: Deride çatlaklar, skleroderma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın	: Sırt ağrısı
Yaygın olmayan	: Artralji, kas krampları, uzuvlarda ağrı
Bilinmiyor	: Osteoporotik kırıkları içeren osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu kaybı, aksiller şişme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın	: Amenore, meme ağrısı/hassasiyet, intermenstrüel kanama, menometroraji, menoraji, pelvik ağrı, lökore
Yaygın olmayan	: Vajinal akıntı, vulvovaginal kuruluk, dismenore, meme boyutunda değişiklik, disparöni, over kisti, premenstrüel sendrom, genitoüriner enfeksiyon, uterin hiperplazi
Seyrek	: Memede kitle veya memebaşında kanama
Bilinmiyor	: Anormal uterin kanama (düzensiz, artmış, azalmış), galaktore, vajinal kistler, emzirmenin önlenmesi, gebelik hissi, fertilitenin dönmemesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın	: Yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin ağrı veya apse), asteni, paraestezi
Yaygın olmayan	: Göğüs ağrısı, pireksi
Seyrek	: Susuzluk, ses kısıklığı, paralizi
Bilinmiyor	: Fasiyal palsi

Araştırmalar:

Yaygın olmayan	: Anormal servikal smear
Seyrek	: Azalmış glukoz toleransı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tedavi kesilmesi dışında hiçbir pozitif tedbir gerekmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik Hormonal Kontraseptifler
ATC kodu: G03AC06

Medroksiprogesteron asetat anti-östrojenik, anti-androjenik ve antigonadotropik etkiler göstermektedir.

Etki mekanizması

Kadınlara önerilen dozda parenteral olarak uygulandığında DMPA gonadotropin sekresyonunu inhibe etmektedir, neticesinde foliküler olgunlaşma ve ovülasyonu engellemekte, uterusu sperm girişini inhibe eden servikal mukusun kalınlaşmasına neden olmaktadır.

Yetişkin Kadınlarda BMD Değişimleri

DEPO-PROVERA kullanan kadınlarda BMD'deki değişikliklerini medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM) kullanan kadınlarla karşılaştıran bir çalışma iki yıllık tedavi sonrası iki grup arasında BMD kaybı açısından hiçbir önemli farklılık göstermemiştir. DEPO-PROVERA grupta BMD'deki ortalama yüzde değişimi Tablo 1 içinde listelenmektedir.

Tablo 1. İskelet bölgesine göre DEPO-PROVERA Kullanan Kadınlarda BMD'de Başlangıçtan itibaren Ortalama Yüzde Değişimi

Tedavi Süresi	Lumbar omurga		Total kalça		Femoral boyun	
	N	Ortalama % Değişimi (%95 CI)	N	Ortalama % Değişimi (%95 CI)	N	Ortalama % Değişimi (%95 CI)
1 yıl	166	-2,7 (-3,1 ila -2,3)	166	-1,7 (-2,1 ila -1,3)	166	-1,9 (-2,5 ila -1,4)
2 yıl	106	- 4,1 (-4,6 ila -3,5)	106	-3,5 (-4,2 ila -2,7)	106	-3,5 (-4,3 ila -2,6)

Başka bir kontrollü, klinik çalışmada 5 yıla dek medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM) kullanan yetişkin kadınlar %5-6 oranında omurga ve kalça ortalama BMD düşüşü göstermiştir, kontrol grubundaki BMD'de hiçbir önemli değişim olmamıştır. BMD'de düşüş kullanımın ilk iki yılında daha belirgindir, sonraki yıllarda daha düşük düşmüştür. 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl sonra lumbar omurga BMD'de sırasıyla % -2,86, -4,11, -4,89, -4,93 ve -5,38 ortalama değişim gözlemlenmiştir. Total kalça ve femoral boyun BMD'de ortalama düşüşler benzerdir. Daha fazla detay için lütfen aşağıdaki Tablo 2'ye bakınız.

Medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM) kullanımının kesilmesinden itibaren BMD tedavi sonrası periyot süresince başlangıç değerlerine artmıştır. Tedavinin daha uzun olması daha yavaş BMD onarımı ile ilişkilidir.

Tablo 2. Yetişkinlerde 5 yıllık medroksiprogesteron asetat 150 mg IM tedavisi sonrası iskelet bölgesine ve kohorta göre BMD'de başlangıçtan itibaren ortalama yüzde değişimi ve tedavi sonrası 2 yıl veya 7 yıllık gözlem değerleri (kontrol)

Çalışma Süresi	Omurga		Total Kalça		Femoral Boyun	
	Medroksipro-	Kontrol	Medroksipro-	Kontrol	Medroksipro-	Kontrol

	gesteron asetat		gesteron asetat		gesteron asetat	
5 yıl*	n=33 -%5,38	n=105 %0,43	n=21 -%5,16	n=65 %0,19	n=34 -%6,12	n=106 -%0,27
7 yıl**	n=12 -%3,13	n=60 %0,53	n=7 -%1,34	n=39 %0,94	n=13 -%5,38	n=63 -%0,11

* Tedavi grubu 5 yıl boyunca medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM) alan kadınlar ve bu zaman periyodu süresince hormonal doğum kontrolü kullanmayan kontrol grubu kadınlardan oluşmaktadır.

** Tedavi grubu 5 yıl boyunca medroksiprogesteron asetat enjeksiyonu (150 mg IM) alan ve kullanım sonrası 2 yıl takip edilen kadınlar ve 7 yıl boyunca hormonal kontraseptif kullanmayan kontrol grubu kadınlardan oluşmaktadır.

Ergen Kadınlarda BMD Değişimleri (12-18 yaş)

Ergen kadınlarda (12-18 yaş) medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM 12 haftada bir, 240 hafta boyunca (4,6 yıl), ardından tedavi sonu ölçümler) ile açık etiketli, randomize olmayan, klinik çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, medroksiprogesteron asetat IM kullanımını başlangıçtan itibaren BMD'de önemli bir düşüşle ilişkilidir. ≥ 4 enjeksiyon/60 hafta boyunca alan gönüllüler arasında, lumbar omurga BMD'de ortalama düşüş 240 hafta (4,6 yıl) sonra %2,1, total kalça ve femoral boyun için sırasıyla %-6,4 ve -5,4 kadardır. Tedavi sonrası takip bulgularına göre, ortalama değerlere dayanılarak, lumbar omurga BMD tedavinin sonlanmasından 1 yıl kadar sonra, kalça BMD tedavinin sonlanmasından 3 yıl kadar sonra başlangıç seviyelerine dönmüştür. Bununla birlikte, çok sayıda gönüllünün çalışmaya devam etmediğini, bu nedenle bu bulguların az sayıda gönüllüye dayandığını (tedavi kesintisi sonrası 60 haftada n=71 ve 240 haftada n=25) belirtmek önemlidir. Tam tersine DMPA kullanıcılarından farklı başlangıç kemik parametrelerine sahip eşleşmemiş, tedavi edilmemiş gönüllülerin karşılaştırılamayan bir kohortu lumbar omurga, total kalça ve femoral boyun için 240 haftada sırasıyla %6,4, 1,7 ve 1,9 ortalama BMD artışları göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntramüsküler olarak uygulandığından ilacın tümü hemen vücuda aktarılmış olur. Parenteral medroksiprogesteron asetat uzun etkili progestasyonel steroiddir. Uzun etki süresi enjeksiyon bölgesindeki yavaş emiliminden kaynaklanmaktadır.

Dağılım:

150 mg/ml MPA enjeksiyonun hemen ardından, plazma seviyeleri 1.7 ± 0.3 nmol/l kadardır. İki hafta sonra, seviyeler 6.8 ± 0.8 nmol/l kadardır. Konsantrasyonlar 12 hafta sonunda başlangıç seviyelerine düşmüştür. Daha düşük dozlarda MPA plazma seviyeleri uygulanan dozla doğrudan ilişkilidir. Zamanla serum birikimi gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:

DEPO-PROVERA büyük oranda hepatik eliminasyona uğrar.

Eliminasyon:

Medroksiprogesteron asetat fekal ve üriner atılım ile elimine edilmektedir. Plazma yarı ömrü tek bir kas içi enjeksiyon sonrası yaklaşık altı haftadır. En az 11 metabolit bildirilmiştir. Tümü

idrar ile atılmıştır, bazısı konjuge olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metilparaben (E218)

Polietilen glikol 3350

Polisorbat 80

Propilparaben (E216)

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15 - 30°C arasında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 ml tıpalı ve uç kapaklı flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PFIZER İLAÇLARI LTD. ŞTİ.

34347 Ortaköy-İSTANBUL

Tel : (0-212) 310 70 00

Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

136/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ