

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Depo-Provera 50 mg/ml stungulyf, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Medroxýprógesterónasetat 50 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 1,30 mg af metýlparahýdroxýbensóat (E218)

Hver ml inniheldur 0,14 mg af própýlparahýdroxýbensóat (E216)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Hvít dreifa með sýrustigi 3,0-7,0

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Getnaðarvörn. Eingöngu má nota Depo-Provera þegar notkun annarra getnaðarvarna hentar ekki eða er óæskileg.

Hafa skal í huga að liðið geta að meðaltali 10 mánuðir frá síðustu inndælingu þar til frjósemi (egglos) verður aftur eðlileg (sjá kafla 4.4).

Beinþéttni getur minnkað hjá konum á öllum aldri sem nota Depo-Provera í langan tíma (sjá kafla 4.4). Áður en gjöf Depo-Provera er hafin á að leggja mat á áhættu og ávinning, þar sem einnig er tekið tillit til minnkunar beinþéttni sem kemur fram á meðgöngu og/eða við brjóstgjöf.

Notkun hjá börnum og unglingum (12-18 ára)

Eingöngu má nota Depo-Provera hjá unglingum þegar aðrar getnaðarvarnaraðferðir eru ekki taldar henta eða eru óásættanlegar, vegna óþekktra langtímaáhrifa á beinþéttni sem tengjast notkun Depo-Provera á tímabili sem er mikilvægt fyrir beinmyndun (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

150 mg í vöðva á þriggja mánaða fresti (12-13 vikna fresti). Hefja skal meðferð á fyrstu 5 sólarhringum eðlilegs tíðahrings.

Eftir fæðingu

Ef móðirin er ekki með barnið á brjósti skal gefa fyrstu Depo-Provera gjöf á fyrstu 5 sólarhringum eftir fæðingu. Hins vegar ef móðirin er með barnið á brjósti má byrja að gefa Depo-Provera 6 vikum eftir fæðingu.

Útiloka þarf þungun áður en næsta inndæling er gefin ef meira en 13 vikur líða á milli inndælinga lyfsins.

Þegar skipt er frá annarri tegund getnaðarvarna

Þegar skipt er frá annarri tegund getnaðarvarna skal gefa Depo-Provera á þann hátt að áframhaldandi getnaðarvörn sé tryggð með því að taka mið af báðum verkunarháttum (t.d. þegar skipt er frá getnaðarvörnum til inntöku skal gefa fyrstu inndælingu medroxýprógesterónasetats á fyrstu 7 sólarhringum frá inntöku síðustu getnaðarvarnartöflu).

Börn

Depo-Provera er ekki ætlað til notkunar fyrir fyrstu tíðablæðingar (sjá kafla 4.1). Fyrirliggjandi eru upplýsingar varðandi unglingsstúlkur (12-18 ára) um gjöf MPA í vöðva (sjá kafla 4.4 og 5.1). Fyrir utan áhyggjur af minnkaðri beinþéttni er talið að öryggi og verkun Depo-Provera séu eins hjá unglingsstúlkum, sem byrjaðar eru að hafa tíðablæðingar og hjá fullorðnum konum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Úthreinsun medroxýprógesterónasetats um nýru er óveruleg.

Skert lifrastarfsemi

Depo-Provera má ekki gefa sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikla skerðingu á lifrastarfsemi skal íhuga að minnka skammta eða lengja skammtabil.

Lyfjagjöf

Hristið Depo-Provera dreifuna vel fyrir notkun til þess að tryggja að skammturinn sem gefinn er sé einsleitur.

Gefa á Depo-Provera djúpt í vöðva, helst í þjövöðva (gluteus maximus) eða axlarvöðva.

4.3 Frábendingar

Depo-Provera má ekki gefa þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir medroxýprógesterónasetati eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Krabbamein eða grun um krabbamein í brjóstum eða kynfærum.
- Heilahimnuæxli eða sögu um heilahimnuæxli.
- Þungun eða grun um þungun (sjá kafla 4.6).
- Blæðingu frá leggöngum af óþekktum orsökum.
- Verulega skerta lifrastarfsemi.
- Segarek í bláæðum eða slagæðum eða sögu um slíkt.
- Efnaskiptasjúkdóma í beinum, svo sem beinþynningu.
- Purpuraveiki/porfýríu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar þurfa að vera undir reglulegu eftirliti hjá lækni meðan á meðferð stendur.

Minnkuð beinþéttni

Notkun medroxýprógesterónasetat forðalyfs (DMPA) í vöðva lækkar gildi estrógens í sermi og tengist verulegri minnkun á beinþéttni, sem stafar af þekktum áhrifum estrógenskorts á endurmyndun beina. Beintap eykst með aukinni meðferðarlengd, en beinþéttni virðist aukast eftir að notkun DMPA er hætt og myndun estrógens eykst í eggjastokkum.

Slík minnkun beinþéttni er einkum áhyggjuefni hjá unglingsstúlkum og ungum fullorðnum konum – á tímabili sem er mikilvægt fyrir beinmyndun. Ekki er vitað hvort notkun DMPA í vöðva hjá ungum konum dregur úr hámarksbeinmassa og eykur hættu á beinbrotum seinna á ævinni, þ.e. eftir breytingaskeiðið.

Rannsókn sem gerð var til að meta áhrif gjafar DMPA í vöðva á beinþéttni hjá ungum konum sýndi að notkun lyfsins tengdist tölfraðilega marktækri minnkun beinþéttni frá upphafi meðferðarinnar. Eftir að notkun DMPA í vöðva var hætt hjá ungum konum náði meðalbeinþéttni aftur upphaflegum gildum á 1,2 árum í lendhrygg, 4,6 árum í mjaðmargrind og 4,6 árum í lærleggshálsi (sjá kafla 5.1). Hjá sumum þátttakendum náði beinþéttni ekki aftur upphafsgildum að fullu meðan þeim var fylgt eftir og langtímaníðurstöður liggja ekki fyrir varðandi þennan hóp. Nota má Depo-Provera handa ungum konum, en ekki nema aðrar getnaðarvarnir hafi áður verið ræddar við þær og metnar óhentugar eða óásættanlegar.

Stór áhorfsrannsókn hjá konum, aðallega fullorðnum, sem notuðu getnaðarvarnir, sýndi að notkun DMPA í vöðva jók ekki hættu á beinbrotum. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að þessi rannsókn gat ekki skorið úr um hvort notkun DMPA hafði áhrif á tíðni beinbrota seinna á ævinni (sjá kafla 5.1 – Tengsl milli beinbrota og notkunar DMPA í vöðva (150 mg) hjá konum á barneignaraldri).

Endurmeta á áhættu og ávinning af meðferðinni vandlega hjá konum á öllum aldri sem vilja halda notkun áfram lengur en í 2 ár. Hjá konum í marktækri hættu á beinþynningu vegna lífsstíls og/eða af læknisfræðilegum ástæðum er sérstaklega mikilvægt að íhuga aðrar getnaðarvarnir áður en notkun Depo-Provera er hafin.

Meðal mikilvægra áhættuþátta fyrir beinþynningu eru:

- Misnotkun áfengis og/eða reykingar
- Langvarandi notkun lyfja sem geta dregið úr beinþéttni, t.d. flogaveikilyfja eða barkstera
- Lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) eða átröskun, t.d. lystarstol (anorexia) eða lotugræðgi (bulimia)
- Saga um beinbrot við lítið álag
- Efnaskiptakvilli í beinum
- Fjölskyldusaga um beinþynningu

Sjá frekari upplýsingar um breytingar á beinþéttni hjá bæði fullorðnum og ungum konum í kafla 5.1. Næg inntaka kalks og D-vítamíns, í fæðu eða fæðubótarefnum, er mikilvæg fyrir beinheilsu kvenna á öllum aldri.

Hætta á krabbameini

Gera skal sjúklingum sem nota gestagen grein fyrir áhættunni á brjóstakrabbameini.

Áður en meðferð með Depo-Provera hefst skal kvensjúkdómalæknir framkvæma nákvæma læknisskoðun til að útloka illkynja sjúkdóma.

Útloka skal illkynja sjúkdóma þegar um blæðingar frá legi af óþekktri örsök er að ræða.

Langtímameðhöndlun með Depo-Provera eykur ekki hættuna á krabbameini í eggjastokkum, lifur eða leghálsi. Áhrif langtímanotkunar á brjóstakrabbamein eru engin eða lítilsháttar aukin áhætta. Komið hafa fram verndandi áhrif gagnvart hættu á krabbameini í legslímu meðan á meðferð stendur.

Heilahimnuæxli

Tilkynnt hefur verið um heilahimnuæxli (stök eða mörg) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með medroxýprógesterónasetati í langan tíma (nokkur ár). Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með medroxýprógesterónasetati með tilliti til teikna og einkenna um heilahimnuæxli í samræmi við klínískt verklag. Ef heilahimnuæxli greinist hjá sjúklingi skal í varúðarskyni stöðva meðferð með medroxýprógesterónasetati.

Í sumum tilfellum hefur heilahimnuæxli minnkað eftir að meðferð með medroxýprógesterónasetati á forðalyfjaformi var hætt.

Segarekssjúkdómar

Þrátt fyrir að ekki hafi fundist orsakasamband milli MPA og blóðstorku- eða segarekssjúkdóma, ættu sjúklingar sem fá slíka kvilla, t.d. lungnarek, heila- og æðasjúkdóm, segamyndun í sjónhimnu eða

segamyndun í djúplægum bláæðum, meðan þeir fá meðferð með Depo-Provera, ekki að hefja meðferð á ný með Depo-Provera. Konur með sögu um segarekssjúkdóma hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum og engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun Depo-Provera hjá þessum hóp.

Röskun á tíðablæðingum

Hjá flestum konum sem nota Depo-Provera verður truflun á tíðahringnum, t.d. óreglulegar blæðingar, fátíðir, miklar eða samfelldar blæðingar. Rannsaka á breytingar sem verða á blæðingarmynstri meðan á meðferð stendur. Eftir að meðferð er haldið áfram í nokkurn tíma hafa færri konur óreglulegar blæðingar, en fleiri fá tíðateppu.

Endurkoma frjósemi

Gera á konum grein fyrir því að nokkrir mánuðir geta liðið frá því að notkun Depo-Provera er hætt, þar til frjósemi verður eðlileg aftur. Einstaklingsbundið er hversu langan tíma það tekur og er óháð meðferðarlengd og tekur að meðaltali 10 mánuði (4-31 mánuð) frá síðustu Depo-Provera gjöf.

Bráðaofnæmi og bráðaofnæmislík viðbrögð

Ef bráðaofnæmisviðbragð kemur fram skal hefja viðeigandi meðferð. Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð krefjast bráðrar læknismeðferðar.

Augnsjúkdómar

Ef skyndilegt tap á sjón á sér stað, að hluta eða algjört, eða útstæð augu, tvísýni eða mígreni koma skyndilega fram má ekki gefa lyfið aftur fyrr en rannsókn hefur verið gerð. Ef rannsókn leiðir í ljós doppubjúg eða æðaskemmdir í sjónhimnu má ekki gefa lyfið aftur.

Breytingar á líkamsþyngd

Konur sem fá meðferð með Depo-Provera hafa tilhneigingu til að þyngjast. Á fyrstu 1-2 árum meðferðar er meðalþyngdaraukning 2,5-4 kg.

Vökvasöfnun

Sýnt hefur verið fram á að gestagen geta orsakað vökvauppsöfnun að vissu marki og því ber að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem fyrir eru með sjúkdóm sem verður fyrir neikvæðum áhrifum af vökvauppsöfnun, svo sem astma, mígreni, flogaveiki, hjartabilun og nýrnabilun.

Geðraskanir

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshæðun og sjálfsvíg. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

Efnaskipti kolvetna

Hjá sumum sjúklingum sem fá gestagen getur komið fram skert sykurþol. Hafa skal náið eftirlit með sykursýkissjúklingum sem fá slíka meðferð.

Lifrarstarfsemi

Ef kona sem fær meðferð með Depo-Provera fær gulu skal íhuga að gefa henni ekki aftur lyfið (sjá kafla 4.3)

Háþrýstingur og blóðfituraskanir

Takmörkuð vitneskja bendir til þess að hættan á hjarta- og æðakvillum sé lítilliga aukin hjá konum með háþrýsting eða blóðfituraskanir sem nota stungulyf sem innihalda aðeins gestagen. Ef háþrýstingur kemur fram meðan á meðferð með Depo-Provera stendur og/eða ekki næst nægilega góð stjórn á hækkuðum blóðþrýstingi með háþrýstingslyfjum, skal hætta meðferð með Depo-Provera. Meðal annarra áhættuþátta fyrir segamyndun í slagæðum eru: háþrýstingur, reykingar, aldur, blóðfituraskanir, mígreni, yfirþyngd, ættarsaga, sjúkdómar í hjartalokum, gáttatif.

Gæta skal varúðar þegar Depo-Provera er notað hjá sjúklingum með einn eða fleiri ofangreindra áhættuþátta.

Aðrir sjúkdómar

Greint hefur verið frá eftirtöldum sjúkdómum, bæði á meðgöngu og við notkun kynhormóna, en ekki hefur verið sýnt fram á neina tengingu við notkun gestagena: gula og/eða kláði í tengslum við gallstíflu, myndun gallsteina, porfýría, rauðir úlfar, blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, rykkjadans (chorea minor), meðgöngublöðrubóla (herpes gestationis), heyrnartap í tengslum við snigilgluggahersli (otosclerosis).

Ef einn eða fleiri umræddra sjúkdóma/áhættuþátta eru til staðar skal meta ávinning af notkun Depo-Provera á móti hugsanlegri áhættu, fyrir hverja konu og ræða þetta við konuna, áður en hún ákveður að byrja að nota lyfið. Ef einhver þessara sjúkdóma versnar eða kemur fram í fyrsta sinn, skal konan hafa samband við lækinn. Læknirinn þarf að ákveða hvort hætta skuli notkun Depo-Provera.

Íhuga skal að hætta meðferð þegar vart verður við mígrenilíkan höfuðverk í fyrsta sinn eða óvenjulega slæmur höfuðverkur verður tíðari.

Rannsóknaniðurstöður

Notkun Depo-Provera getur haft áhrif á niðurstöður ákveðinna rannsóknarstofuprófa, þ. á m.:

- rannsóknir á legslímu- eða innanleghálsvef, gónadótrópínmagn (lækkar),
- prógesterónmagn í plasma (lækkar),
- pregnandíólmagn í þvagi (lækkar),
- estrógenmagn í plasma (lækkar),
- kortisólmagn í plasma (lækkar),
- lifrarpróf (gildi geta hækkað),
- skjaldkirtilspróf (magn próteinbundins jöðs getur aukist og T3 upptaka minnkað),
- gildi storknunarprófs fyrir próthrombíni (þáttur II) og þættir VII, VIII, IX og X geta hækkað.

Vörn gegn kynsjúkdómum

Fræða skal konur um að Depo-Provera er ekki vörn gegn kynsjúkdómum, þ.m.t. HIV sýkingu (AIDS). Hins vegar er medroxýprógesterónasetat í forðaformi sæft stungulyf sem útsetur þær ekki fyrir kynsjúkdómum ef það er notað samkvæmt leiðbeiningum. Öruggt kynlíf, þ.m.t. rétt og samkvæm notkun smokka dregur úr smiti kynsjúkdóma, þ.m.t. HIV sýkingar.

Við val á getnaðarvörnum þarf að meta ávinning og áhættu fyrir hverja konu fyrir sig.

Mikilvægar upplýsingar um hjálparefni

- Inniheldur metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat. Geta valdið ofnæmisviðbrögðum (geta komið fram eftir meðferðarlok) og í mjög sjaldgæfum tilvikum öndunarerfiðleikum.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mjög sjaldan hefur verið greint frá milliverkunum við aðrar lyfjameðferðir (þ.m.t. segavarnarlyf til inntöku) en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum.

Aminóglútemíð

Samhliða notkun aminóglútemíðs og Depo-Provera getur dregið verulega úr aðgengi medroxýprógesterónasetats. Gera skal þeim sem nota stóra skammta af medroxýprógesterónasetati grein fyrir hættuna á minni virkni við samhliða notkun aminóglútemíðs.

Flogaveikilyf og lyf gegn örverum

Umbrot gestagena geta aukist við notkun samhliða kröftugum CYP 3A4 ensímhvötum eins og flogaveikilyfjum (t.d. fenóbarbítal, fenýtóín, karbamasepín) og lyfjum gegn örverum (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín, efavírenz).

Jónsmessurunni/jóhannesarjurt

Sjúklingar sem fá meðferð með Depo-Provera eiga ekki að nota náttúrulyf sem innihalda jónsmessurunna/jóhannesarjurt (*Hypericum Perforatum*) samtímis, þar sem það getur hugsanlega leitt til minnkaðrar verkunar Depo-Provera og breytinga á blæðingaferli frá legi. Hamlandi áhrif jónsmessurunna/jóhannesarjurtar stafar af því að jurtin eykur magn ensíma sem stuðla að umbroti lyfja og eykur um leið umbrot gestagena. Áhrifin geta varað í minnst 1-2 vikur eftir að notkun jónsmessurunna/jóhannesarjurtar er hætt.

Súlfónýlúrealýf

Gestagen hamlar blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja til inntöku.

Umbrot MPA *in vivo* er aðallega með hýdroxýltengingu fyrir tilstilli CYP3A4. Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á milliverkunum lyfja til að meta klínísk áhrif CYP3A4-örva eða -hemla á MPA og klínísk verkun CYP3A4-örva eða -hemla eru því ekki þekkt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Depo-Provera er notað til að koma í veg fyrir þungun.

Töf getur orðið á því að frjósemi (egglos) komi til baka hjá konum eftir að notkun Depo-Provera er hætt (sjá kafla 4.4).

Meðganga:

Ekki má nota Depo-Provera á meðgöngu eða ef grunur er um þungun.

Nokkrar tilkynningar benda til tengingar á milli útsetningar fyrir gestagenum í legi á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu og frávika í kynfærum hjá drengja- og stúlkufóstrum. Ef Depo-Provera er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð á meðan hún notar lyfið, skal vara hana við hugsanlegri áhættu fyrir fóstrið. Ef þungun á sér stað skal hætta notkun Depo-Provera.

Lækninum ber að útiloka þungun áður en fyrsti skammtur af Depo-Provera er gefinn, og einnig ef dregist hefur að gefa næsta skammt um meira en 89 sólarhringa (12 vikur og 5 sólarhringa).

Ef óráðgerður getnaður verður 1-2 mánuðum eftir gjöf Depo-Provera, er hugsanlega meiri hætt á að fæðingarþyngd nýburans verði lítil sem tengist aukinni hættu á nýburadauða. Hlutfallsleg áhætta er lítil því þunganir eru óalgengar meðan á Depo-Provera meðferð stendur.

Börn sem voru útsett fyrir medroxýprógesterónasetati í móðurkviði og fylgt var eftir fram á unglingsár sýndu engin einkenni um heilsufarslegar aukaverkanir, þ.m.t. líkamlegan, vitsmunalegan, kynferðislegan eða félagslegan þroska.

Brjóstagjöf:

Lyfið má nota 6 vikum eftir fæðingu (sjá kafla 4.2).

Medroxýprógesterónasetat og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki í snefilmagni. Það er ekkert sem bendir til að það sé skaðlegt fyrir barnið. Hjá mjólkandi mæðrum sem fá meðferð með DMPA í vöðva (150 mg) verða samsetning og gæði mjólkur ekki fyrir neikvæðum áhrifum. Kornabörn, sem útsett voru fyrir medroxýprógesterónasetati með móðurmjólk, voru rannsökuð með tilliti til aukaverkana á þroska og atferli til kynþroskaaldurs án þess að skaðlegra áhrifa yrði vart.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Depo-Provera getur með tilliti til aukaverkana haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi tafla sýnir aukaverkanir, þar sem tíðni byggir á upplýsingum úr samansöfnuðum klínískum rannsóknum sem ná til fleiri en 4.200 kvenna sem notuðu medroxýprógestererónasetat í forðaformi sem getnaðarvörn í allt að 7 ár.

Aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um (>5%) voru þyngdaraukning (69%), þyngdartap (25%), höfuðverkur (16%), taugaveiklun (11%), kviðverkir eða –óþægindi (11%), sundl (6%), og skert kynhvöt (6%). Sjúklingar sem eru í meðferð með Depo-Provera geta búist við að minnkuð beinþéttni komi fram.

Góðkynja, illkynja og ótilgreind æxli (einnig blöðrur og separ) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Heilahimnuæxli
Blóð og eitlar Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Blóðleysi, blóðmei
Ónæmiskerfi Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Ofnæmisviðbrögð Bráðafnæmi, bráðafnæmislík viðbrögð og ofsabjúgur
Innkirtlar Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Töf á egglosi (eftir meðferð)
Geðræn vandamál Mjög algengar ($> 1/10$) Algengar ($> 1/100$ og $< 1/10$) Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Taugaveiklun Þunglyndi, minnkuð kynhvöt Svefnleysi Erfiðleikar við að fá fullnægingu
Taugakerfi Mjög algengar ($> 1/10$) Algengar ($> 1/100$ og $< 1/10$) Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Höfuðverkur Sundl Krampar, syfja, breytt húðskyn Yfirlið, lömun, lömun í andliti
Æðar Algengar ($> 1/100$ og $< 1/10$) Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Æðahnútar Hitasteypur Sjúkdómar vegna segareks þ. á m. segabláæðabólga og segamyndun í djúpum bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol, miðmæti	

Sjaldgæfar ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Mæði
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Blóðsegarek í lungum, raddtruflun
Meltingarfæri Mjög algengar ($>1/10$)	Kviðverkir eða óþægindi í kvið
Algengar ($>1/100$ og $<1/10$)	Ógleði, uppþemba
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Blæðingar frá endaparmi
Lifur og gall Sjaldgæfar ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Breytingar á lifrarstarfsemi
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Gula
Húð og undirhúð Algengar ($>1/100$ og $<1/10$)	Hárlos, þrymlabólur, útbrot
Sjaldgæfar ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Ofhæring, ofsakláði, kláði, þungunarfrenur (chloasma)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Fitukirkingur (lipodystrophy) við stungustað
Stoðkerfi og bandvefur Algengar ($>1/100$ og $<1/10$)	Bakverkir
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Beinþynning (hjá sjúklingum sem fá langtíameðferð með medroxýprógesterónasetati í vöðva), herslishúð, vöðvakrampar
Æxlunarfæri og brjóst Algengar ($>1/100$ og $<1/10$)	Brjóstaspenna, útferð frá leggöngum, tíðaprautir
Sjaldgæfar ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Óeðlileg blæðing frá legi (óregluleg, aukin, minnkuð eða blettablæðing), mjólkurflæði, verkir í mjaðmagrind, sársauki við samfarir, minnkuð mjólkurframleiðsla
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Leggangabólga, tíðaleysi, verkur í brjóstum (mastodynia), blöðrur í leggöngum, breyting á brjóstastærð, hnútar í brjóstum, blóðug útferð frá geirvötum, ófrjósemi, vefjaauki í móðurlífi (endometrial hyperplasia)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar ($>1/100$ og $<1/10$)	Vökvasöfnun/bjúgur, þróttleysi
Sjaldgæfar ($>1/1.000$ og $<1/100$)	Verkur í brjóstum
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)	Hiti, þreyta, þorsti, viðbrögð á stungustað*, viðvarandi rýrnun/dæld við stungustað*, hnúður/bólga við stungustað*, verkir/eysli við stungustað*

Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar (>1/10)	Þyngdaraukning (auknar fitubirgðir við meðferð með medroxýprógesterónasetati sem stungulyfi), þyngdartap
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Minnkuð beinþéttni, skert glúkósaþol, óeðlilegar rannsóknarniðurstöður

*Hefur komið fram eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eiturverkun:

Skammtar til inntöku allt að 3 g á sólarhring þolast vel.

Einkenni:

Einkenni ofskömmunar eru í takt við skráðar aukaverkanir.

Meðferð:

Stuðningsmeðferð og meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Getnaðarvarnarhormón til altækrar notkunar (systemic use), medroxyprogesterone, ATC-flokkur: G 03 AC 06.

Hömlun verður á brotthvarfi gonadótropína þegar medroxýprógesterónasetat í stungulyfsforðaformi er notað hjá konum í ráðlögðum skömmum. Þetta veldur því að engin eggbúsmyndun verður og ekkert egglos. Slímhúðin verður þykkari þannig að sæðisfrumurnar komast ekki inn í legið.

Pearl-index (fjöldi meðganga miðað við 100 kvennársnotkun) er u.þ.b. 0,3.

Breytingar á beinþéttni hjá fullorðnum konum:

Rannsókn þar sem bornar voru saman breytingar á beinþéttni hjá konum sem fengu DMPA undir húð og konum sem fengu DMPA í vöðva sýndu sambærilega minnkun beinþéttni hjá báðum hópnum eftir tveggja ára meðferð. Meðalgildi hlutfallslegrar breytingar á beinþéttni hjá hópnum sem fékk DMPA undir húð eru sýnd í töflu 1.

Tafla 1 Meðalgildi hlutfallslegrar breytingar (með 95% öryggismörkum) á beinþéttni frá upphafsgildi hjá fullorðnum konum sem fengu DMPA undir húð, flokkað eftir beinasvæði

Meðferðar- lengd	Lendhryggur		Mjaðmargrind		Lærleggsháls	
	N	Meðalbreyting (%) (95% öryggismörk)	N	Meðalbreyting (%) (95% öryggismörk)	N	Meðalbreyting (%) (95% öryggismörk)

1 ár	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 ár	106	-4,1 (-4,6 til -3,5)	106	-3,5 (-4,2 til -2,7)	106	-3,5 (-4,3 til -2,6)

Í annarri klínískri samanburðarrannsókn var meðalminnkun beinþéttni í hrygg og mjaðmargrind 5-6% hjá fullorðnum konum sem fengu DMPA í vöðva í allt að 5 ár, en engin marktæk breyting á beinþéttni sást hjá samanburðarhópnum. Minnkun beinþéttni var hröðust fyrstu 2 ár meðferðarinnar, en hægari síðari árin. Meðalbreyting á beinþéttni í lendhrygg var -2,9% eftir 1 ár, -4,1% eftir 2 ár, -4,9% eftir 3 ár, -4,9% eftir 4 ár og -5,4% eftir 5 ár. Svipuð minnkun beinþéttni sást í mjaðmargrind og lærleggshálsi. Frekari upplýsingar eru í töflu 2 hér fyrir neðan.

Eftir að notkun DMPA í vöðva var hætt jókst beinþéttni aftur í átt að upphafsgildum. Endurheimt beinþéttni var hægari eftir því sem meðferðin hafði staðið lengur.

Í sömu klínísku rannsókn var litlum hóp kvenna, sem hafði notað DMPA í vöðva í 5 ár, fylgt eftir í 2 ár eftir að notkun DMPA í vöðva var hætt. Á fyrstu 2 árunum eftir að meðferðinni var hætt jókst beinþéttni aftur í átt að upphafsgildum. 2 árum eftir að meðferð með DMPA stungulyfi var hætt, hafði meðalbeinþéttni aukist á öllum 3 beinasvæðum, en var þó enn undir upphafsgildum (sjá töflu 2 hér fyrir neðan).

Tafla 2 Meðalgildi hlutfallslegrar breytingar (með 95% öryggismörkum) á beinþéttni frá upphafsgildi hjá fullorðnum konum, flokkað eftir beinasvæði og meðferðarhóp eftir 5 ára meðferð með DMPA í vöðva og 2 ára eftirfylgni, eða 7 ára eftirfylgni (samanburðarhópur)

Tími í rannsókn	Lendhryggur		Mjaðmargrind		Lærleggsháls	
	DMPA	Samanburðar-hópur	DMPA	Samanburðar-hópur	DMPA	Samanburðar-hópur
5 ár*						
n	33	105	21	65	34	106
Meðaltal	-5,4%	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95% CI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 ár**						
n	12	60	7	39	13	63
Meðaltal	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	-0,0%
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95% CI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

*Í meðferðarhópnum voru konur sem fengu DMPA í vöðva í 5 ár og í samanburðarhópnum voru konur sem ekki notuðu hormónagetnaðarvörn á því tímabili.

**Í meðferðarhópnum voru konur sem fengu DMPA í vöðva í 5 ár og var síðan fylgt eftir í 2 ár að lokinni meðferð og í samanburðarhópnum voru konur sem ekki notuðu hormónagetnaðarvörn í 7 ár.

SD = Staðalfrávik

CI = Öryggismörk

Breytingar á beinþéttni hjá unglingsstúlkum (12-18 ára)

Niðurstöður úr opinni, klínískri rannsókn, sem ekki var slembiröðuð, á inndælingu medroxýprógesterónasetats (150 mg í vöðva 12. hverja viku í allt að 240 vikur (4,6 ár), fylgt eftir með mælingum) hjá unglingsstúlkum (12-18 ára) leiddi einnig í ljós að gjöf medroxýprógesterónasetats í vöðva tengist marktækri minnkun á beinþéttni frá upphafsgildi. Meðal stúlkna sem fengu ≥ 4 inndælingar á 60 vikna tímabili var meðalminnkun á beinþéttni í lendhrygg -2,1% eftir 240 vikur (4,6 ár). Meðalminnkun á beinþéttni í mjaðmargrind var -6,4% og -5,4% í lærleggshálsi (sjá töflu 3). Aftur á móti jókst beinþéttni að meðaltali um 6,4% í lendhrygg, 1,7% í mjaðmargrind og 1,9% í lærleggshálsi á 240 vikum hjá ósambærilegum og óþöruðum hóp einstaklinga, með upphaflegt ástand beina sem var frábrugðið ástandi beina hjá hópnum sem fékk DMPA.

Tafla 3 Meðalgildi hlutfallslegrar breytingar (með 95% öryggismörkum) á beinþéttni frá upphafsgildi hjá ungum konum sem fengu ≥ 4 inndælingar, flokkað eftir 60 vikna tímabilum og beinasvæði

Meðferðarlengd	DMPA í vöðva	
	N	Meðalbreyting (%) [95% CI]
Beinþéttni í mjaðmargrind		
Vika 60 (1,2 ár)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Vika 120 (2,3 ár)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Vika 180 (3,5 ár)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Vika 240 (4,6 ár)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
Beinþéttni í lærleggshálsi		
Vika 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Vika 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Vika 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Vika 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
Beinþéttni í lendhrygg		
Vika 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Vika 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Vika 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Vika 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

CI = Öryggismörk

Eftirfylgni eftir meðferð hjá ungum þátttakendum í sömu rannsókn, sem fengu a.m.k. eina inndælingu DMPA og gengust undir a.m.k. eina mælingu á beinþéttni eftir að gjöf DMPA í vöðva var hætt er sýnd í töflu 4. Miðgildi fjölda inndælinga meðan á meðferð stóð hjá þessum hóp var 9. Þegar síðasta inndæling DMPA var gefin var hlutfallsleg breyting á beinþéttni frá upphafi meðferðar hjá þessum hóp -2,7% í lendhrygg, -4,1% í mjaðmargrind og -3,9% í lærleggshálsi. Þessi meðalminnkun beinþéttni gekk með tímanum til baka í átt að upphafsgildi þegar gjöf DMPA í vöðva var hætt. Það tók 1,2 ár að ná aftur upphaflegu gildi í lendhrygg, 4,6 ár í mjaðmargrind og a.m.k. 4,6 ár í lærleggshálsi. Þó er mikilvægt að hafa í huga að margir þátttakendur hættu þátttöku í rannsókninni og þessar niðurstöður eru því byggðar á minni fjölda þátttakenda, auk þess sem suma þátttakendur skorti enn up á að hafa náð upphaflegri beinþéttni í mjaðmargrind 240 vikum eftir að meðferðinni lauk. Fylgni var milli lengri meðferðar og reykinga og hægari endurheimtar. Niðurstöður eru í töflu 4 hér fyrir neðan.

Tafla 4 Hlutfallsleg breyting (með 95% öryggismörkum) á beinþéttni frá upphafi rannsóknar hjá ungum konum eftir að meðferð með DMPA var hætt

Vikur eftir að meðferð með DMPA var hætt	N	Miðgildi fjölda inn-dælinga	Meðalbreyting (%) (SE) frá upphafi þar til meðferð er hætt	95% CI	Meðalbreyting (%) (SE) frá upphafi rannsóknar fram til komu notkun DMPA var hætt	95% CI
Beinþéttni í mjaðmargrind						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	NA	
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]
Beinþéttni í lærleggshálsi						
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]
Beinþéttni í lendhrygg						
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 = Staðalvilla
CI = Öryggismörk

Tengsl milli beinbrota og notkunar DMPA í vöðva (150 mg) hjá konum á barneignaraldri

Stór afturskyggn hóprannsókn á gögnum úr GPRD-gagnagrunninum (General Practice Research Database) tók til N = 41.876 kvenna sem notuðu DMPA til getnaðarvarna og höfðu tiltæk gögn um 6-24 mánuði fyrir fyrstu notkun DMPA og að meðaltali 5,5 ár eftir fyrstu inndælingu DMPA. Hætta á beinbrotum var almennt meiri hjá konum sem fengu DMPA, borið saman við konur sem ekki fengu lyfið, þ.e. fyrir og eftir notkun DMPA. Hætta á beinbrotum á tímabilinu eftir fyrstu inndælingu DMPA var borin saman við hættu á tímabilinu fyrir fyrstu inndælingu: Áhættuhlutfall = 1,01 (95% öryggismörk: 0,92; 1,11), sem bendir til þess að DMPA auki ekki hættu á beinbrotum.

Hámarks lengd eftirfylgni í þessari rannsókn var 15 ár og því er ekki hægt að skera úr um hvort hugsanleg áhrif af DMPA geti komið fram eftir að 15 ár eru liðin. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að þessi rannsókn gat ekki skorið úr um hvort notkun DMPA hafði áhrif á tíðni beinbrota seinna á ævinni, þ.e. eftir breytingaskeiðið.

Heilahimnuæxli

Tengsl hafa fundist milli medroxýprógesterónasetats og heilahimnuæxlis, byggt á niðurstöðum franskrar faraldsfræðilegrar tilfella-viðmiðarannsóknar. Rannsóknin byggir á gögnum úr heilbrigðisgagnagrunni Frakklands (SNDS – Système National des Données de Santé) og náði til 18.061 konu sem hafði farið í innankúpuskurðaðgerð við heilahimnuæxli og 90.305 kvenna sem ekki höfðu heilahimnuæxli. Notkun medroxýprógesterónasetats 150 mg/3 ml stungulyfs var borin saman hjá konum sem höfðu farið í innankúpuskurðaðgerð við heilahimnuæxli og konum sem ekki höfðu

fengið heilahimnuæxli. Greiningar sýndu aukna hættu á heilahimnuæxli þegar medroxýprógesterónasetat 150 mg/3 ml var notað (9/18.061 (0,05%) á móti 11/90.305 (0,01%), gagnlíkindahlutfall (OR) 5,55 (95% öryggisbil 2,27 til 13,56)). Langvarandi notkun medroxýprógesterónasetats (> 3 ár) virðist vera mikilvægasti þátturinn í aukinni áhættu.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf lyfsins djúpt í þjónvöðva frásogast medroxýprógesterónasetat á þremur mánuðum. Brotthvarf á sér stað í tveimur þrepum, þar sem lokahelmingunartími í plasma er 30 klst. Umbrot verður í lifur með hýdroxýleringu. Lyfið skilst aðallega út með galli, en lítill hluti skilst út um nýrun sem súlföt og glúkúróníð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Makrógól 3350
Pólýsorbit 80
Natríumklóríð
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki þekkt.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geyma á hettuglasið í uppréttri stöðu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engar sérstakar varúðarreglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 701305 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 1970.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. mars 2026.