

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 (KMD) azalabileceğinden (bakınız Bölüm 4.4), gebelik ve/veya emzirme sırasında oluşan KMD azalmasını da hesaba katan bir risk/fayda değerlendirmesi DEPO-PROVERA enjeksiyonu verilmeden önce dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (12-18 yaş)

Gençlerde, sadece diğer doğum kontrol yöntemleri doktorunuz tarafından uygun veya kabul edilebilir bulunmadığında, (ebeveynleri ile konuşularak) 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 edilmelidir, 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 gerekmemektedir, 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).

KMD 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 kaldırılabilecek kadar kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hormonal kontraseptif kullanımına başlayacak her bir kadının, kullanım öncesinde (ve düzenli olarak belirli aralıklarla) kişisel ve ailesel medikal öyküsü değerlendirilmelidir. Bunlar ve

DEPO-PROVERA'nın kontrendikasyonları (Bkz. Bölüm 4.3) ve uyarıları (Bkz. Bölüm 4.4) doğrultusunda hastanın fiziksel muayenesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve yapılışı kılavuzlar doğrultusunda kişinin kan basıncı ölçümünü ve gerekliyse ilgili uzman tarafından göğüs, batin ve serviks sitolojisi dahil pelvik incelemelerini de kapsamak üzere hastaya özel olmalıdır.

Kemik Mineral yoğunluğu kaybı:

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

KMD'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 KMD etkilerini değerlendiren bir çalışmaya göre, kullanımı başlangıca göre KMD'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ile ilişkilidir. Ergenlerde medroksiprogesteron asetat IM kullanımı kesildikten sonra KMD değerinde başlangıç seviyesine dönüş için lomber omurgada 1 yıl, total kalçada 4.6 yıl ve femoral boyunda en az 3.4 yıl gereklidir (Bkz. Bölüm 5.1). Gene de takip edilen bazı hastalarda KMD tam olarak başlangıç seviyesine dönmemiştir ve bu gruptaki uzun dönem sonucu bilinmemektedir. 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 kontrol 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 kitle endeksi
- Önceki düşük travma kırığı
- Osteoporoz aile öyküsü

Yetişkin ve ergen kadınlarda KMD 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 dışlamak 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 sonrasıdır (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 çalışmaların sonuçları, hiç kullanmayanlara kıyasla şu anda ve yakın tarihte kullananlarda hastalık riskinde ufak bir fark göstermiştir. 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.

Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımının istenmeyen yan etkileridir (bkz. Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kadınların, duygu durum değişiklikleri ve tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra da dahil olmak üzere depresif belirtileri yaşamaları durumunda doktorlarına başvurmaları önerilir.

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.

Progestojenler ile tedavi edilen bazı hastalarda glikoz toleransında azalma görülmüştür. Bu azalmanın mekanizması belirsizdir. Bu nedenle, diyabetik hastaları progestojen 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 patoloğları 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 (MPA) 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 hidrosilasyon ile *in vitro* metabolize edilmektedir. MPA üzerinde CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörlerinin klinik etkilerini değerlendiren özel 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

DEPO-PROVERA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

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 gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Bazı bildirimler, gebeliğin ilk üç aylık döneminde progestasyonel ilaçlara rahim içi maruziyet ile fetüste hipospadias dahil olmak üzere genital anomali gelişimi arasında ilişki olduğunu belirtmektedir.

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

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 4200'den fazla kadınla gerçekleştirilen geniş çaplı bir klinik çalışmada aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir.

DEPO-PROVERA kullanan gönüllülerde en sık bildirilen (>%5) advers etkiler: kilo artışı (%69), kilo düşüşü (%25), baş ağrısı (%16), sinirlilik (%11), abdominal ağrı ya da rahatsızlık (%11), baş dönmesi (%6), libido azalması (%6).

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).

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

Seyrek : Meme kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek : Anemi, kan hastalıkları

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : İlaç hipersensitivitesi reaksiyonları

Seyrek : Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : İştah azalması, iştah artması

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok Yaygın : Sinirlilik

Yaygın : Depresyon, libido azalması,

Yaygın olmayan : Insomnia

Seyrek : Anorgazmi, duygudurum bozukluğu, duygusal bozukluklar, irritabilite, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Baş dönmesi

Yaygın olmayan : Nöbet, paraestezi, somnolans

Seyrek : Migren, paralizi, senkop

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek : Taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan : Sıcak basması,

Seyrek : Embolizm ve trombozis, tromboflebit, hipertansiyon, varisli damarlar derin ven trombozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : Dispne

Seyrek : Pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın : Abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık
Yaygın : Abdominal şişkinlik, bulantı
Seyrek : Rektal kanama, gastrointestinal bozukluklar

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan : Anormal hepatik fonksiyonlar
Seyrek : Sarılık, anormal karaciğer enzimleri

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın : Akne, alopesi, döküntü
Yaygın olmayan : Kloazma, hirsutizm, pruritus, ürtiker,
Seyrek : Edinilmiş lipodistrofi*, dermatit, ekimoz, deride çatlaklar, skleroderma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın : Sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı
Seyrek : Artralji, kas krampları, osteoporotik kırıklar, osteoporoz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın : Vajinal akıntı, dismenore, memelerde hassasiyet, genitoüriner sistem enfeksiyonu
Yaygın olmayan : Disfonksiyonel uterus kanaması (düzensiz artış, azalma, lekelenme), galaktore, pelvis ağrısı, dispanori, bastırılmış laktasyon
Seyrek : Vajinit, amenore, meme ağrısı, metroraji, menometroraji, menoraji vulvovajinal kuruluk, meme atrofisi, over kist, premenstural sendrom, endometriyal hiperplazi, memede kitle, meme başında kanama, vajinal kist, meme büyümesi, üreme yeteneğinin geri kazanılmasında eksiklik, gebelik hissi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın : Ödem, sıvı tutulumu, asteni
Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı
Seyrek : Yüksek ateş, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu*, enjeksiyon bölgesi persistan atrofi/girinti/çukurlaşma*, enjeksiyon bölgesi nodülü/yumru*, enjeksiyon bölgesi ağrı/hassasiyet* susuzluk, ses kısıklığı, VII. sinir paralizi (fasiyel sinir paralizi), aksiller şişme

Araştırmalar:

Çok yaygın : Kilo artışı, kilo azalması
Seyrek : Kemik yoğunluğu azalması, azalmış glukoz toleransı, anormal servik smear

*ADR pazarlama sonrası tespit edildi

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 (TUFAM) 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 KMD Değişimleri

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

Tablo 1. İskelet bölgesine göre DEPO-PROVERA Kullanan Kadınlarda KMD'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)

*CI: Güven aralığı

Başka bir kontrollü, klinik çalışmada 5 yıla dek medroksiprogesteron asetat enjeksiyon (150 mg IM) kullanan yetişkin kadınlar %5-6 oranında omurga ve kalça ortalama KMD düşüşü göstermiştir, kontrol grubundaki KMD'de hiçbir önemli değişim olmamıştır. KMD'de düşüş kullanımın ilk iki yılında daha belirgindir, sonraki yıllarda daha düşük düşmüştür. 1, 2, 3, 4 ve

5 yıl sonra lomber omurga KMD'de sırasıyla %−2,9, −4,1, −4, 9, −4,9 ve −5,4 ortalama değişim gözlemlenmiştir. Total kalça ve femoral boyun KMD'de ortalama düşüşler benzerdir. Daha fazla detay için lütfen aşağıdaki Tablo 2'ye bakınız.

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

Aynı çalışmada 5 yıldır medroksiprogesteron asetat enjeksiyon kullanan ve enjeksiyonu kestikten sonra 2 yıl takip edilen az sayıda kadın mevcuttur. Tedavi kesildikten sonraki 2 yıllık dönemde KMD, başlangıç değerlerine doğru yükselmişti. Medroksiprogesteron asetat enjeksiyon kullanımının kesilmesinden 2 sene sonra, 3 iskelet bölgesinde de ortalama KMD değeri artış göstermesine rağmen KMD'de azalma devam etmiştir.

Tablo 2. Yetişkinlerde 5 yıllık medroksiprogesteron asetat 150 mg IM tedavisi sonrası iskelet bölgesine ve kohorta göre KMD'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-gesteron asetat	Kontrol	Medroksipro-gesteron asetat	Kontrol	Medroksipro-gesteron asetat	Kontrol
5 yıl*	n=33 -%5,4	n=105 %0,4	n=21 -%5,2	n=65 %0,2	n=34 -%6,1	n=106 -%0,3
7 yıl**	n=12 -%3,1	n=60 %0,5	n=7 -%1,3	n=39 %0,9	n=13 -%5,4	n=63 -%0,1

* 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 KMD 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 KMD'de önemli bir düşüşle ilişkilidir. ≥ 4 enjeksiyon/60 hafta boyunca alan gönüllüler arasında, lomber omurga KMD'de ortalama düşüş 240 hafta (4,6 yıl) sonra %2,1, total kalça ve femoral boyun için sırasıyla %−6,4 ve −5,4 kadardır (Bkz Tablo 3). KMDKMDTam tersine DMPA kullanıcılarından farklı başlangıç kemik parametrelerine sahip eşleşmemiş, tedavi edilmemiş gönüllülerin karşılaştırılmayan bir kohortu lomber omurga, total kalça ve femoral boyun için 240 haftada sırasıyla %6,4, 1,7 ve 1,9 ortalama KMD artışları göstermiştir.

Tablo 3. İskelet bölgesine göre 60 hafta boyunca günde 4 ve daha fazla DEPO-PROVERA enjeksiyonu kullanan ergenlerde KMD'de başlangıçtan itibaren ortalama yüzde değişim

Tedavi süresi	Medroksipro-gesteron asetat	
	N	Ortalama % Değişim
Total kalça KMD		
60 hafta (1,2 yıl)	113	-2,8
120 hafta (2,3 yıl)	73	-5,4
240 hafta (4,6 yıl)	28	-6,4
Femoral boyun KMD		
60 hafta	113	-3,0
120 hafta	73	-5,3
240 hafta	28	-5,4
Lumbar omurga KMD		
60 hafta	114	-2,5
120 hafta	73	-2,7
240 hafta	27	-2,1

Aynı çalışmada yer alan, en az 1 doz medroksiprogesteron asetat enjeksiyonu olan ve bu enjeksiyondan sonra en az 1 defa KMD'si ölçülen ergenlerde yapılan bir tedavi sonrası takibin sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. Kohortun tedavi fazında uygulanan enjeksiyon ortalaması 9'du. Bu kohortta final medroksiprogesteron asetat IM kullanımından sonra omurga, total kalça ve femoral boyun KMD'sinde başlangıçtan itibaren olan değişiklik sırasıyla %-2,7, %-4,1 ve %-3,9'du. Zamanla bu ortalama KMD düşüklüğü DPMA-IM bırakıldıktan sonra başlangıç seviyesine geri dönmüştür. Başlangıç seviyesine dönüş için düzelme için lumbar omurgada 1 yıl, total kalçada 4,6 yıl ve femoral boyunda en az 3.4 yıl gereklidir. Ancak çalışmada çok sayıda hastanın çalışmayı bıraktığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple, bu sonuçlar küçük sayıdaki hasta gruplarını baz almaktadır ve bazı hastaların 240 hafta sonrasında hala total kalça KMD'sinde azalma mevcuttur. Daha yavaş iyileşme, daha uzun tedavi süresi ve sigara içme ile ilişkilidir. (Bkz Tablo 4).

Tablo 4. Ergenlerde DEPO-PROVERA Kullanımının Sonlandırılması Ardından KMD'de Başlangıçtan itibaren Ortalama Yüzde Değişim

Tedavi kesildikten sonraki hafta sayısı	N	Başlangıçtan itibaren son DEPO-PROVERA enjeksiyonuna kadar Ortalama % Değişim
Total Kalça KMD		
0	98	-4,1*
26	74	-3,7
60	71	-2,5
120	52	-1,6
180	39	-0,6
240	25	0,3
Femoral Boyun KMD		
0	98	-3,9*
26	74	-3,8
60	71	-3,3
120	52	-1,7
180	39	-0,7
240	25	-0,8

Lumbar Omurga KMD		
0	98	-2,7*
26	74	-2,0
60	70	0,5
120	52	2,4
180	39	3,5
240	25	4,7

*Çalışma başlangıcından sonuna kadarki %değişim (S.E.M.)

Doğurgan Kadınlardaki DEPO-PROVERA Kullanımı ve Kırılma İnsidansı Arasındaki İlişki

Genel Uygulama Veri Tabanı (GPRD)'nındaki bilgileri kullanan, geniş geriye dönük bir kohorta, kontrasepsiyon için DEPO-PROVERA_kullanan ve ilk DEPO-PROVERA kullanımının 6-24 ay öncesi ve 5,5 yıl sonrası döneme ait bilgileri bulunan 41.876 kadın dahil edildi. DMPA-IM kullanımı öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, kırık riski tüm DMPA kohortunda, kullanmayanlara göre daha yüksek gözlenmiştir. İlk DMPA enjeksiyonu sonrası ve ilk enjeksiyon öncesi dönemdeki kırık riskleri karşılaştırıldı. DMPA'nın kemik kırığı riskini arttırmadığını göstermiştir: Riski Oranı=1,01 (95% CI: 0,92, 1,11).

Bu çalışmada maksimum takip süresi 15 yıl olduğu için, DEPO-PROVERA'nın 15 yıl sonraki yan etkileri öngörülememektedir. Ayrıca, bu çalışma, DEPO-PROVERA tedavisi sonrasındaki yaşam süresinde karşılaşılabilecek kırıklar (örn. menopoz sonrası) üzerine etkisini değerlendirmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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, bazıları konjuge olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metilparaben (E218)
Poliyeten glikol 3350
Polisorbat 80
Propilparaben (E216)
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

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 PFE İLAÇLARI A.Ş.
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