

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEPO-PROVERA 150 mg/ml injekční suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekční suspenze obsahuje 150 mg medroxyprogesteron-acetátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

propylparaben

methylparaben

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Popis přípravku: bílá suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- A. Antikoncepce (potlačení ovulace).
- B. Endometrióza.
- C. Adjuvantní nebo paliativní léčba recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu endometria nebo ledvin.
- D. Léčba hormon-dependentního recidivujícího karcinomu prsu.
- E. Léčba vazomotorických potíží v menopauze.

Protože ztráta kostní hmoty (BMD) se může objevit u žen různých věkových skupin, které dlouhodobě užívají injekce MPA (medroxyprogesteron-acetát) (viz bod 4.4), má být zvážen poměr rizika a přínosu a rovněž brán v úvahu úbytek kostní hmoty (BMD) objevující se během těhotenství a/nebo v období kojení.

Použití u dospívajících (12-18 let)

Vzhledem k tomu, že dlouhodobý účinek ztráty kostní hmoty spojený s podáváním přípravku DEPO-PROVERA během kritického období pro růst kostní hmoty není znám, je použití přípravku DEPO-PROVERA u dospívajících indikováno pouze tehdy, když byly ostatní antikoncepční metody shledány jako nevhodné nebo nepřijatelné (viz bod 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podávání

##### Pediatrická populace

Přípravek DEPO-PROVERA není indikovaný před menarché (viz bod 4.1). Až na obavy týkající se ztráty kostní hmoty se očekává, že bezpečnost a účinnost přípravku DEPO-PROVERA jsou u dospívajících dívek po menarché a u dospělých žen stejné.

Injekční stříkačka přípravku DEPO-PROVERA má být těsně před použitím důkladně protřepána, aby bylo zajištěno, že podávaná dávka bude homogenní suspenzí. Léčba má být zahájena lékařem nebo zdravotnickým pracovníkem.

A. Antikoncepce (potlačení ovulace): Doporučená dávka je 150 mg přípravku DEPO-PROVERA v hluboké intramuskulární injekci každé tři měsíce.

*První injekce*: pro zajištění antikoncepce během prvního cyklu použití má být podána první dávka během prvních pěti dnů normálního menstruačního cyklu. Je-li injekce podána podle těchto instrukcí, není vyžadována žádná další metoda antikoncepce.

*Další dávky*: Druhá a další injekce mají být podávány v intervalu 13 týdnů. Pokud je z jakéhokoli důvodu interval od předchozí injekce delší než 13 týdnů, má být před podáním další injekce vyloučeno těhotenství. Účinnost přípravku závisí na dodržení doporučeného dávkovacího schématu.

*Po porodu*: Pokud žena nekojí, doporučuje se podat injekci během prvních pěti dnů po porodu (pro větší jistotu že pacientka není gravidní). Pokud je nutné podat injekci v jinou dobu, je nutné vyloučit těhotenství.

Kojí-li pacientka, doporučuje se injekci podat ne dříve než 6 týdnů po porodu, kdy je enzymový systém novorozence již rozvinutější (viz bod 4.6).

*Přechod z jiné metody antikoncepce*: Při přechodu z jiné metody antikoncepce má být přípravek DEPO-PROVERA podáván způsobem, který zajistí průběžnou antikoncepční ochranu na základě mechanismu účinku obou metod (např. pacientky, které přecházejí z perorální antikoncepce, mají dostat první injekci přípravku DEPO-PROVERA během sedmi dnů poté, co užily poslední antikoncepční tabletku).

B. Endometrióza: Doporučená dávka přípravku DEPO-PROVERA v této indikaci je 50 mg týdně nebo 100 mg každé dva týdny intramuskulárně po dobu nejméně 6 měsíců.

C. Karcinom endometria a ledvin: Jako počáteční léčba se doporučuje intramuskulárně podávat jednou týdně dávky 400 až 1000 mg přípravku DEPO-PROVERA. Pokud během několika týdnů nebo měsíců dojde ke zlepšení a stabilizaci onemocnění, může jako udržovací terapie postačit pouze dávka 400 mg za měsíc.

D. Karcinom prsu: Doporučené dávkovací schéma je 500 mg přípravku DEPO-PROVERA denně intramuskulárně po dobu 28 dnů. Poté má být pacientka převedena na udržovací terapii, s dávkami 500 mg 2x týdně tak dlouho, dokud je přítomna odpověď na léčbu.

E. Potíže v menopauze: Doporučená dávka je 150 mg přípravku DEPO-PROVERA intramuskulárně každé tři měsíce.

*Hepatální insuficience*: Vliv jaterního onemocnění na farmakokinetiku přípravku DEPO-PROVERA není znám. Jelikož je přípravek DEPO-PROVERA téměř výlučně eliminován v játrech, může být nedostatečně metabolizován u pacientek se závažnou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

*Renální insuficience*: Vliv onemocnění ledvin na farmakokinetiku přípravku DEPO-PROVERA není znám. Jelikož je přípravek DEPO-PROVERA téměř výlučně eliminován v játrech, není úprava dávkování považována u žen s renální insuficiencí za nutnou.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek DEPO-PROVERA je kontraindikovaný u pacientek:

- se známou hypersenzitivitou na léčivou látku, na steroidy nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- se závažnou jaterní insuficiencí
- těhotných nebo při podezření na těhotenství
- při vaginálním krvácení z nejasných příčin.
- meningeom nebo meningeom v anamnéze (u neonkologických indikací).

Kontraindikace u pacientek, kterým byl přípravek DEPO-PROVERA předepsán jako antikoncepce nebo při gynekologických obtížích: přípravek DEPO-PROVERA je kontraindikovaný při malignitě v oblasti prsu a pohlavních orgánů, nebo při podezření na ni.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neočekávané krvácení, které se vyskytne během léčby MPA, musí být vyšetřeno.

##### *Riziko vzniku nádoru*

Dlouhodobé sledování pacientek, kterým byly podány injekce 150 mg depotního medroxyprogesteron-acetátu intramuskulárně (DMPA i.m.), zjistilo mírné nebo žádné zvýšení celkového rizika nádorů prsu a žádné zvýšení rizika ovariálních, jaterních nebo cervikálních nádorů, dále trvající ochranný účinek snižující riziko karcinomu endometria.

Před použitím přípravku DEPO-PROVERA má být pacientka pečlivě vyšetřena. Vyšetření před nasazením léčby má vyloučit přítomnost novotvaru v oblasti genitálu nebo prsů. Toto upozornění se nevztahuje na pacientky, které budou dostávat přípravek DEPO-PROVERA v terapii karcinomu endometria, prsu nebo ledvin.

Výsledky některých epidemiologických studií naznačují, že existuje malý rozdíl v riziku diagnózy karcinomu prsu u žen, které užívají nebo užívaly hormonální antikoncepci, v porovnání s těmi, které ji nikdy neužívaly. Riziko u současných a nedávných uživatelék DMPA je malé, s ohledem na celkové riziko karcinomu prsu, zvláště u mladých žen (viz níže), a po 10 letech od posledního užití není patrné. Délka užívání se nezdá být významná.

#### **Předpokládaný počet dalších případů karcinomu prsu diagnostikovaného po 10 letech po ukončení léčby injekčními progestogeny<sup>†</sup>**

Věk při poslední injekci MPA	Počet případů na 10 000 žen, které nikdy MPA neužívaly	Předpokládaný počet dalších případů na 10 000 uživatelék MPA
20	Méně než 1	Výrazně méně než 1
30	44	2-3
40	160	10

<sup>†</sup>při používání po dobu 5 let

##### *Tromboembolické poruchy*

Ačkoli medroxyprogesteron-acetát nemá zřejmě příčinnou souvislost s indukci trombotické nebo tromboembolické poruchy, nemá být u žádné pacientky užívající přípravek DEPO-PROVERA, u které se vyskytne tato příhoda, např. plicní embolie, cévní mozková příhoda, retinální trombóza nebo hluboká žilní trombóza, tento přípravek znovu podáván. Ženy s předchozí anamnézou tromboembolické poruchy nebyly sledovány v klinických hodnoceních a žádné informace, které by dokládaly bezpečnost podání přípravku DEPO-PROVERA této populaci nejsou dostupné.

##### *Anafylaxe a anafylaktická reakce*

Pokud se objeví anafylaktická reakce, je třeba ihned zahájit příslušnou léčbu. Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou léčbu.

Vzhledem k tomu, že přípravek obsahuje methylparaben a propylparaben, může vyvolat alergické reakce (i opožděné). V případě výskytu alergické reakce nesmí být přípravek již znovu podán (viz bod 4.3).

### *Změny tělesné hmotnosti a retence tekutin*

DEPO-PROVERA může způsobit, zvláště ve vysokých dávkách, používaných v léčbě u pacientek se zhoubnými nádory, přírůstek tělesné hmotnosti a retenci tekutin. Přípravek musí být proto podáván opatrně pacientkám, jejichž předchozí onemocnění by mohlo být nárůstem tělesné hmotnosti nebo retencí tekutin nepříznivě ovlivněno.

Vysoké dávky přípravku DEPO-PROVERA podávané pacientkám se zhoubným nádorem mohou v některých případech vyvolat cushingoidní příznaky, například měsícovitý obličej, retenci tekutin, poruchy glukózové tolerance a vzestup krevního tlaku.

### *Uhlohydráty/metabolismus*

U některých pacientek léčených progestiny může dojít ke snížení glukózové tolerance. Během této léčby je třeba pečlivě sledovat pacientky s diabetem.

### *Psychiatrické poruchy*

Pacientky, které byly v minulosti léčeny pro deprese, je třeba během léčby přípravkem DEPO-PROVERA pečlivě sledovat. Některé pacientky si mohou při léčbě přípravkem DEPO-PROVERA stěžovat na depresivní stavy obdobné premenstruační tenzi.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

### *Laboratorní vyšetření*

Při odesílání vzorků na patologické vyšetření má být patolog informován o tom, že pacientka je léčena přípravkem DEPO-PROVERA. Lékař má být informován o tom, že určitá endokrinologická vyšetření a vyšetření jaterních testů a krevních složek mohou být při léčbě progestiny ovlivněna:

- a) Snížení hladiny steroidů v plazmě/moči (např. progesteron, estradiol, pregnanediol, testosteron, kortison).
- b) Hladiny gonadotropinu v plazmě a moči jsou sniženy (např. LH, FSH).
- c) Koncentrace pohlavního hormonu vázajícího globulinu (SHBG) jsou sniženy.

### *Nepravidelný menstruační cyklus*

Většina žen užívajících DMPA udává poruchy menstruačního cyklu (např. nepravidelné nebo nepředvídatelné krvácení/špinění, vzácně těžké nebo trvalé krvácení). Pacientky je třeba vhodně informovat o možnosti výskytu poruch menstruačního cyklu a možného prodloužení anovulace. S rostoucí dobou užívání DMPA si stále méně pacientek stěžuje na nepravidelné krvácení a více jich udává amenorheu.

Přípravek DEPO-PROVERA má prolongovaný antikoncepční účinek. Střední doba do početí pro ženy, které otěhotní, je 10 měsíců po podání poslední injekce, s rozpětím od 4 do 31 měsíců a nemá souvislost s délkou podávání.

### *Poruchy očí*

Jestliže dojde k částečné nebo úplné ztrátě zraku, k náhlému vzniku exoftalmu, diplopie nebo migrény, je třeba vyčkat s dalším podáváním přípravku až do doby oftalmologického vyšetření. Jestliže vyšetření odhalí edém papily nebo retinální cévní léze, přípravek nemá být dále podáván.

Předchozí léčba, každoroční anamnéza a fyzikální vyšetření mají být zaměřeny na prsy a pánevní orgány.

### *Funkce jater*

Pokud se u pacientky užívající přípravek DEPO-PROVERA objeví žloutenka, je vhodné zvážit ukončení podávání léku (viz bod 4.3).

### *Ochrana před sexuálně přenosnými infekcemi*

Ženy mají být informovány, že přípravek DEPO-PROVERA neposkytuje ochranu před sexuálně přenosnými infekcemi (STI), včetně infekcí HIV (AIDS), avšak injekce DMPA je sterilní, takže při správném podání je nevystaví STI. Bezpečné sexuální praktiky včetně správného a konzistentního používání kondomů snižuje riziko přenosu STI, včetně HIV, pohlavním stykem.

Přínosy a rizika jednotlivých metod antikoncepce musí být pro každou ženu vyhodnoceny individuálně.

### *Ztráta kostní hmoty (BMD)*

Používání intramuskulárních injekcí depotního medroxyprogesteron-acetátu (DMPA i.m.) snižuje sérové hladiny estrogenu a je spojeno s významnou ztrátou hustoty kostních minerálů spolu s tím, jak se kostní metabolismus adaptuje na nižší hladiny estrogenu. Ztráta kostní hmoty je větší při delším užívání, ale zdá se, že se hustota kostní hmoty zvyšuje poté, co se podávání přípravku DMPA i.m. přeruší a ovariální produkce estrogenů vzroste.

Ztráta kostní hmoty je obzvláště závažná během dospívání a časně dospělosti, kritického období pro růst kostní hmoty. Není známo, zda používání DMPA i.m. mladšími ženami snižuje maximální dosaženou hustotu kosti a zvyšuje tak riziko zlomenin ve vyšším věku, tj. po menopauze.

Studie zkoumající účinky DMPA i.m. na hustotu kostní hmoty u dospívajících žen ukázala, že jeho podání bylo spojeno se statisticky významným poklesem hustoty kostních minerálů od výchozích hodnot. Po přerušení podávání DMPA i.m. u dospívajících však návrat průměrné hustoty kostní hmoty k výchozím hodnotám vyžadoval 1,2 roku pro oblast bederní páteře, 4,6 let pro celkový proximální femur a 4,6 let pro krček femuru (viz bod 5.1). U některých účastníků nedošlo v průběhu následného sledování k plnému návratu hustoty kostní hmoty k výchozím hodnotám a nejsou známy dlouhodobé výsledky této skupiny. U dospívajících může být přípravek DEPO-PROVERA použit ale jen poté, co byly s pacientkou diskutovány ostatní antikoncepční metody a tyto shledány nedostačující či nevhodné.

Rozsáhlá observační studie převážně u dospělých žen používajících antikoncepci prokázala, že používání DMPA i.m. nezvyšuje riziko zlomenin kostí. Důležité je, že tato studie nemohla určit, zda použití DMPA má vliv na frekvenci zlomenin v pozdějším věku (viz bod 5.1 – Souvislost mezi incidencí zlomenin a užíváním DMPA i.m. u žen v reprodukčním věku).

U ženy jakéhokoli věku, pokud vyžaduje užívání MPA po dobu delší než 2 roky, má být pečlivě přehodnocen poměr přínosu a rizika léčby.

Zvláště u žen se zdravotními rizikovými faktory osteoporózy mají být před použitím přípravku DEPO-PROVERA zváženy jiné metody antikoncepce.

Významné rizikové faktory osteoporózy jsou:

- Konzumace alkoholu a/nebo tabáku
- Chronické užívání léků snižujících kostní hmotu, např. antikonvulziva nebo kortikosteroidy
- Nízký BMI nebo poruchy příjmu potravy, např. anorexie nebo bulimie
- Spontánní zlomenina v anamnéze
- Osteoporóza v rodinné anamnéze

Další informace o změnách denzity kostních minerálů jak u dospělých, tak u dospívajících žen, jsou uvedeny v bodu 5.1. Dostatečný přísun vápníku a vitamínu D, ať ve stravě či potravinových doplňcích, je důležitý pro zdravé kosti žen v každém věku.

### *Meningeom*

U pacientů léčených medroxyprogesteron-acetátem po delší dobu (několik let) byly hlášeny případy meningeomu (jednotlivého i mnohočetného). Pacienti léčení medroxyprogesteron-acetátem mají být v souladu s klinickou praxí sledováni s ohledem na známky a příznaky meningeomu.

V některých případech bylo po ukončení léčby depotním medroxyprogesteron-acetátem pozorováno zmenšení meningeomu. Pokud je u pacienta léčeného v rámci neonkologické indikace diagnostikován meningeom, musí být léčba medroxyprogesteron-acetátem v rámci preventivního opatření ukončena.

Pokud je u pacienta léčeného v rámci onkologické indikace diagnostikován meningeom, je třeba pečlivě případ od případu zvážit potřebu další léčby medroxyprogesteron-acetátem s přihlédnutím k individuálním přínosům a rizikům.

#### **Přípravek obsahuje methylparaben (E 218), propylparaben (E 216)**

Methylparaben (E 218) a propylparaben (E 216) mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a výjimečně bronchospasmus (zúžení průdušek).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Aminoglutethimid podávaný současně s přípravkem DEPO-PROVERA může výrazně snížit jeho biologickou dostupnost. Ženy používající přípravek z důvodu antikoncepce mají být seznámeny s možností snížené účinnosti při současném užívání aminoglutethimidu nebo jakéhokoliv podobného léčiva.

Používáním přípravku DEPO-PROVERA mohou být ovlivněna následující laboratorní vyšetření:

- hladina gonadotropinů;
- hladina progesteronu v plazmě;
- hladina pregnandiolu v moči;
- hladina testosteronu v plazmě (u mužů);
- hladina estrogenů v plazmě (u žen);
- hladina kortizolu v plazmě;
- glukózový toleranční test;
- metopironový test.

Někteří pacienti užívající MPA mohou mít potlačenou funkci nadledvin. MPA může snížit hladinu ACTH a hydrokortizonu v krvi.

Je vhodné informovat ošetřujícího lékaře/laboratoř, že kromě endokrinních biomarkerů, může použití MPA v onkologii také způsobit částečnou adrenální insuficienci (pokles odpovědi hypofyzo-adrenální osy) během metyraponového testu. Tudíž schopnost adrenální kůry reagovat na ACTH má být jasně demonstrována předtím, než je podán metyrapon.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek DEPO-PROVERA je kontraindikovaný u těhotných žen.

Některé údaje naznačují souvislost mezi intrauterinní expozicí progestinům v prvním trimestru těhotenství a abnormalitami genitálií u mužských a ženských plodů. Pokud je přípravek DEPO-PROVERA používán v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby tímto přípravkem, má být informována o možném riziku pro plod.

Na základě výsledků 1 studie byli novorozenci z neplánovaných těhotenství, která vznikla v průběhu 1 - 2 měsíců po podání injekce DMPA i.m. (150 mg), vystaveni zvýšenému riziku nízké porodní váhy,

což mělo za následek i vyšší riziko novorozenecké úmrtnosti. Celkové riziko je však velmi nízké, neboť otěhotnění při podávání medroxyprogesteron-acetátu v dávce 150 mg i.m., se nepředpokládá.

U dětí, které byly vystaveny účinkům medroxyprogesteron-acetátu *in utero* a byly sledovány až do dospívání, nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na zdraví včetně tělesného, intelektuálního, sexuálního nebo sociálního vývoje.

#### Kojení

Nízká detekovatelná množství léku byla identifikována v mléce matek používajících medroxyprogesteron-acetát. U kojících matek léčených medroxyprogesteron-acetátem v dávce 150 mg i.m. nebylo složení mléka a jeho množství nežádoucím způsobem ovlivněno. Novorozenci a děti vystavené působení medroxyprogesteron-acetátu v mateřském mléce byli hodnoceni s ohledem na vývojové a behaviorální účinky během puberty. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Vzhledem k omezenému počtu údajů o účinku MPA na kojence mladší 6 týdnů se nedoporučuje podání přípravku DEPO-PROVERA dříve než 6 týdnů po porodu, kdy je enzymový systém novorozence rozvinutější.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek DEPO-PROVERA nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### **ANTI-KONCEPCE (IM):**

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí podle údajů o celkové kauzalitě z klinických hodnocení, ve kterých bylo zapsáno více než 4200 žen, které dostávaly DMPA jako antikoncepci po dobu až 7 let. Tyto nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (> 5 %) zahrnovaly zvýšení tělesné hmotnosti (69 %), snížení tělesné hmotnosti (25 %), bolest hlavy (16 %), nervozitu (11 %), bolest břicha nebo břišní diskomfort (11 %), závrať (6 %) a pokles libida (6 %).

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené					Meningeom
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Anafylaktoidní reakce, anafylaktická reakce	
Endokrinní poruchy				Prodloužená anovulace	
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Nervozita	Pokles libida, deprese	Nespavost	Anorgasmie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence, záchvat		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Cévní poruchy</b>			Nával horka	Embolie a trombóza	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea, bolest břicha, břišní diskomfort, břišní distenze			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Jaterní porucha	Žloutenka	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Akné, alopecie, vyrážka	Hirsutismus, kopřivka, svědění	Získaná lipodystrofie*	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Bolest zad		Artralgie, svalový spasmus	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Citlivost prsů, Vaginální výtok	Dysfunkční děložní krvácení (nepravidelné, zvýšené, snížené, špinění), pánevní bolest, galaktorea	Zánět pochvy, amenorea, eroze děložního čípku, bolest prsů, cervikální výtok	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Otok/retence tekutin, astenie		Reakce v místě aplikace injekce*, bolest/citlivost v místě vpichu*, přetrvávající atrofie/indentace /tvorba důlků v místě vpichu*, uzlina/bulka v místě vpichu*, únava, pyrexie	
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti			Snížení hustoty kostní tkáně, snížená glukózová tolerance	
*Nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášené po uvedení přípravku na trh					

## GYNEKOLOGIE

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí podle údajů o celkové kauzalitě z fáze 3 klinické studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku DMPA v gynekologii. Tyto nejčastěji (> 5 %) hlášené nežádoucí účinky léčivého přípravku zahrnovaly dysfunkční děložní krvácení (19 %), bolest hlavy (12 %), nauzeu (10 %):

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</b>				Meningeom
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita na léčivý přípravek		Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, angioedém
<b>Endokrinní poruchy</b>				Prodloužená anovulace
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese, nespavost, nervozita		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať		Somnolence
<b>Cévní poruchy</b>				Embolie a trombóza
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				Žloutenka, cholestatická žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Alopecie, akné, kopřivka, svědění	Hirsutismus	Získaná lipodystrofie*, vyrážka
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Dysfunkční děložní krvácení (nepravidelné, zvýšené, snížené, špinění)	Cervikální výtok, bolest prsů, citlivost prsů	Galaktorea	Amenorea, eroze děložního čípku
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Pyrexie, únava, reakce v místě aplikace injekce*, přetrvávající atrofie/indentace /tvorba důlků v místě vpichu*	Otok, retence tekutin, uzlina/bulka v místě vpichu*, bolest/citlivost v místě vpichu*	
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení tělesné hmotnosti		Snížená glukózová tolerance, snížení tělesné hmotnosti

\*Nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášené po uvedení přípravku na trh

**ONKOLOGIE:**

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí podle údajů o celkové kauzalitě získaných od 1 337 pacientů, kteří dostávali MPA ve 4 pivotních studiích, které hodnotily účinnost a bezpečnost přípravku MPA u onkologických indikací.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1000 až &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10000 až &lt; 1/1000</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</b>					Meningeom
<b>Poruchy krevního a lymfatického systému</b>					Krevní dyzkrasie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Anafylaktoidní reakce, anafylaktická reakce	
<b>Endokrinní poruchy</b>			Účinky podobné kortikoidům	Prodloužená anovulace	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu	Hyperkalcémie, zhoršení diabetes mellitus		
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Nervozita	Pokles libida, deprese	Nespavost	Anorgasmie	Zmatenost
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence, záchvat		Adrenergní účinky, ztráta koncentrace
<b>Poruchy oka</b>					Zhoršení zraku, diabetická katarakta
<b>Cévní poruchy</b>			Nával horka	Embolie a trombóza	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, břišní diskomfort, břišní distenze	Průjem, sucho v ústech		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	Žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, alopecie, vyrážka	Hirsutismus, kopřivka, svědění	Získaná lipodystrofie*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad		Atralgie, Svalový spasmus	
Poruchy ledvin a močových cest					Glykosurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Citlivost prsů, vaginální výtok	Dysfunkční děložní krvácení (nepravidelné, zvýšené, snížené, špinění), pánevní bolest galaktorea	Zánět pochvy, amenorea, eroze děložního čípku, bolest prsů, cervikální výtok	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Otok/retence tekutin, astenie		Reakce v místě aplikace injekce*, bolest/citlivost v místě vpichu*, přetrvávající atrofie/indentace/tvorba důlků v místě vpichu*, uzlina/bulka v místě vpichu*, únava, pyrexie	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti			Snížení hustoty kostní tkáně, snížená glukózová tolerance	Zvýšení počtu trombocytů

\*Nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášené po uvedení přípravku na trh

Zkušenosti s dalšími nežádoucími účinky hlášenými po uvedení přípravku na trh:

*Intramuskulární forma:*

Po uvedení přípravku na trh byly ve vzácných případech hlášeny případy osteoporózy včetně osteoporotických zlomenin u pacientů, kteří užívají DMPA IM.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Přípravek DEPO-PROVERA je dobře snášen. U žen v reprodukčním věku může jednorázová dávka přípravku DEPO-PROVERA způsobit přechodné změny menstruačního cyklu (tzn. krvácení při vysazení progestinu). Velmi vysoké dávky přípravku DEPO-PROVERA, používané při onkologické léčbě, mohou vyvolat celou řadu symptomů včetně přibývání na váze (spolu s mírnou retencí tekutin), malátnost a v některých případech účinky podobné účinkům kortikoidů. Samozřejmě v těchto případech by docházelo i k anovulaci u žen a snížené endogenní produkci testosteronu u mužů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormony, ATC kód: L02AB02

DEPO-PROVERA je gestagen bez estrogenních účinků a má minimální androgenní účinek. Přípravek DEPO-PROVERA, podaný v příslušných dávkách, potlačuje sekreci hypofyzárních gonadotropinů, což u žen v reprodukčním věku zabraňuje zrání folikulů s následnou anovulací. U mužů přípravek DEPO-PROVERA, podaný v příslušných dávkách, inhibuje funkci Leydigových buněk, tj. potlačuje produkci endogenního testosteronu.

Dávka 5 nebo 10 mg medroxyprogesteron-acetátu, podávaná denně po dobu 10 dní, má na vyvolání optimální sekreční změny endometria připraveného estrogeny účinek ekvivalentní 20 mg parenterálního progesteronu podávaného denně po dobu 10 dní.

Perorálně podaný medroxyprogesteron-acetát navíc vede k typickým gestagenním změnám cervikálního hlenu (inhibuje arborizaci hlenu) a zvyšuje počet intermediárních buněk v maturationálním indexu poševního epitelu.

V případě specifických forem hormonálně-dependentních nádorů může být protinádorový účinek přípravku DEPO-PROVERA ve farmakologických dávkách založen na ovlivnění osy hypothalamus-hypofýza-gonády, dále na účincích na estrogenové receptory a metabolismus steroidů na tkáňové úrovni.

Právě tak jako progesteron je i medroxyprogesteron-acetát termogenní. Při velmi vysokých dávkách (500 mg denně a více), užívaných v léčbě určitých tumorů, se mohou projevit kortikoidní účinky.

#### *Změny hustoty kostní hmoty (BMD) u dospělých žen*

V kontrolované klinické studii vykazovaly dospělé ženy užívající DMPA i.m. po dobu alespoň 5 let pokles průměrné kostní hustoty v oblasti páteře a kyčle přibližně o 5 – 6 % v porovnání s kontrolní skupinou, ve které nedošlo k žádné významné změně. Pokles hustoty kostní hmoty byl výraznější během prvních dvou let užívání, v dalších letech docházelo pouze k menším poklesům. Průměrné

změny v oblasti lumbální páteře byly -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % a -5,4 % po 1, 2, 3, 4 a 5 letech. Průměrný pokles v oblasti celkového proximálního femuru a krčku femuru byl podobný.

Po ukončení podávání DMPA i.m. došlo k nárůstu BMD směrem k původním hodnotám. Delší trvání léčby bylo spojeno s pomalejší obnovou BMD.

Ve stejné klinické studii byl omezený počet žen, které používaly DMPA i.m. po dobu 5 let, sledován po dobu 2 let po ukončení léčby přípravkem DMPA i.m. Během dvouletého období po léčbě se BMD zvýšila na výchozí hodnoty. Dva roky po ukončení podávání injekcí DMPA se průměrná BMD zvýšila na všech 3 místech skeletu, ale deficity zůstaly (viz tabulka 1 níže).

**Tabulka 1. Průměrná změna (95% CI) BMD oproti výchozímu stavu u dospělých podle lokalizace na skeletu a kohorty po 5 letech léčby DMPA i.m. a po 2 letech po ukončení léčby nebo 7 letech pozorování (kontrolní skupina)**

Doba ve studii	Páteř		Celkový proximální femur		Krček femuru	
	DMPA	Kontrola	DMPA	Kontrola	DMPA	Kontrola
5 let*						
n	33	105	21	65	34	106
Průměr (SD)	-5,4% (3,57)	0,4% (3,27)	-5,2% (3,60)	0,2% (3,18)	-6,1% (4,68)	-0,3% (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 let**						
n	12	60	7	39	13	63
Průměr (SC)	-3,1% (3,15)	0,5% (3,65)	-1,3% (4,95)	0,9% (3,81)	-5,4% (2,73)	0,0% (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

\*Léčebná skupina se skládala z žen, které používaly DMPA i.m. po dobu 5 let, a kontrolní skupina se skládala z žen, které po tuto dobu nepoužívaly hormonální antikoncepci.

\*\*Léčebná skupina se skládala z žen, které používaly DMPA i.m. po dobu 5 let a které byly pak sledovány po dobu 2 let po užívání, a kontrolní skupina se skládala z žen, které nepoužívaly hormonální antikoncepci po dobu 7 let.

SD = směrodatná odchylka / Standard Deviation

CI = interval spolehlivosti / Confidence Interval

#### *Změny BMD u dospívajících dívek (12 – 18 let)*

Výsledky z otevřené nerandomizované klinické studie zkoumající používání DMPA i.m. (150 mg) . každých 12 týdnů až po 240 týdnů (4,6 let), s následným sledováním po ukončení podávání u dospívajících dívek (12 – 18 let) také ukázaly, že MPA i.m. byl spojen s významným poklesem BMD oproti výchozímu stavu. Mezi subjekty, kterým byly aplikovány  $\geq 4$  injekce/60 týdnů byl průměrný pokles v BMD lumbální páteře -2,1 % po 240 týdnech (4,6 let); průměrný pokles pro celkový proximální femur byl -6,4% a pro krček femuru -5,4% (viz tabulka 2). Naproti tomu s užívatelkami DMPA neporovnatelná kohorta rozdílných neléčených subjektů s rozdílnými výchozími hodnotami kostních parametrů vykazovala průměrné nárůsty BMD v 240. týdnu o 6,4 % pro oblast bederní páteře, 1,7 % pro celkový proximální femur a 1,9 % pro krček femuru.

**Tabulka 2. Průměrná změna (95% CI) BMD oproti výchozímu stavu u dospívajících, kterým byly podávány  $\geq 4$  injekce za 60 týdnů podle lokalizace skeletu**

Doba trvání léčby	DMPA i.m.	
	n	Průměrná změna (95% CI)
<b>BMD pro celkový proximální femur</b>		
Týden 60 (1,2 let)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Týden 120 (2,3 let)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Týden 180 (3,5 let)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Týden 240 (4,6 let)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
<b>BMD pro krček femuru</b>		
Týden 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Týden 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Týden 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Týden 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
<b>BMD pro oblast bederní páteře</b>		
Týden 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Týden 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Týden 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Týden 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

CI = interval spolehlivosti/ Confidence Interval

Následné sledování dospívajících účastnic v rámci téže studie, kterým byla podána minimálně 1 injekce DMPA a bylo provedeno minimálně 1 následné měření BMD po skončení podávání DMPA i.m. je uvedeno v tabulce 3. Medián počtu injekcí podaných během léčebné fáze v této kohortě byl 9. V době podání poslední injekce DMPA byly hodnoty změn (%) BMD oproti výchozímu stavu v této kohortě -2,7 % pro páteř, -4,1 % pro celkový proximální femur a -3,9 % pro krček femuru.

Po přerušení léčby DMPA i.m. se tyto deficity postupně zcela obnovily na původní hodnoty. Plné obnovení vyžadovalo 1,2 roky pro oblast bederní páteře, 4,6 let pro celkový proximální femur a 4,6 let pro krček femuru. Je však důležité poznamenat, že velký počet subjektů studii přerušil, a proto jsou tyto výsledky založeny na malém počtu subjektů a některé subjekty měly po 240 týdnech stále ještě nedostatek BMD v celé kyčli. Delší trvání léčby a kouření bylo spojeno s pomalejším obnovením BMD. Viz tabulka 3 níže.

**Tabulka 3. Průměrná změna (95% CI) BMD oproti výchozímu stavu u dospívajících po přerušení podávání DMPA**

Týden po přerušení podávání DMPA	n	Medián počtu injekcí	Průměrná změna (% SE) oproti výchozímu stavu po ukončení léčby	95% CI	Průměrná změna (% SE) oproti výchozímu stavu v době návštevy po přerušení podávání DMPA	95% CI
<b>BMD pro celkový proximální femur</b>						

0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
<b>BMD pro krček femuru</b>						
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]
<b>BMD pro oblast bederní páteře</b>						
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 = standardní chyba/ Standard Error

CI = interval spolehlivosti /Confidence Interval

Souvislost mezi incidencí zlomenin a používáním DMPA i.m. (150 mg) u žen v reprodukčním věku.

Rozsáhlá retrospektivní kohortová studie analyzující data z General Practice Research Database (GPRD) zahrnovala n = 41 876 žen, které používaly DMPA jako antikoncepci a u kterých byly k dispozici údaje za 6–24 měsíců před prvním podáním DMPA a až 15 let (průměr 5,5 let) od podání první injekce DMPA. U kohorty žen používajících DMPA bylo pozorováno vyšší riziko zlomenin v porovnání se ženami, které DMPA nepoužívaly, ať už „před“, nebo „po“ používání DMPA. Riziko zlomenin bylo porovnáno u žen „po“ a „před“ první injekcí DMPA: poměr rizika výskytu příhody = 1,01 (95% CI: 0,92, 1,11), z čehož plyne, že DMPA nezvyšuje riziko zlomenin kostí.

Nejdélší doba sledování v rámci této studie byla 15 let, nelze tedy určit možné účinky DMPA za dobu delší než 15 let sledování. Důležité je, že tato studie nemůže stanovit, zda má používání DMPA vliv na počet zlomenin v pozdějším věku, tj. po menopauze.

Na základě výsledků francouzské epidemiologické studie případů a kontrol byla pozorována souvislost mezi medroxyprogesteron-acetátem a meningeomem. Tato studie vycházela z údajů francouzského národního systému zdravotních dat (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahrnovala populaci 18 061 žen, které podstoupily intrakraniální chirurgický výkon zaměřený na meningeom, a 90 305 žen bez meningeomu. Expozice medroxyprogesteron-acetátu v dávce 150 mg/3 ml (injekční podání) byla porovnáována mezi ženami, které podstoupily intrakraniální chirurgický výkon zaměřený na meningeom, a ženami bez meningeomu. Analýzy prokázaly zvýšené riziko meningeomu při používání medroxyprogesteron-acetátu v dávce 150 mg/3 ml (9/18 061 (0,05 %) v 11/90 305 (0,01 %) OR 5,55 (95% CI 2,27 až 13,56)). Toto zvýšené riziko je podle všeho způsobeno především dlouhodobým (≥ 3 roky) používáním medroxyprogesteron-acetátu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po intramuskulárním podání se medroxyprogesteron-acetát (MPA) uvolňuje pomalu, čímž se vytváří nízká, ale dlouho přetrvávající hladina přípravku. Po intramuskulární aplikaci dosahují hladiny maxima po 4 až 20 dnech. MPA je v krevním oběhu zjištělý ještě 7-9 měsíců po intramuskulární injekci.

### Distribuce v organismu

Přibližně 90-95 % MPA se váže na proteiny. Distribuční objem se uvádí v rozmezí  $20 \pm 3$  litry. MPA prochází hematoencefalickou bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

### Biotransformace

MPA je metabolizován v játrech.

### Eliminace z organismu

Poločas eliminace po intramuskulární aplikaci je 6 týdnů. MPA je primárně vylučován žlučí do stolice. Přibližně 30 % i.m. podané dávky je vyloučeno močí během 4 dnů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kancerogeneze, mutogeneze, poškození fertility

Dlouhodobé intramuskulární podávání medroxyprogesteron-acetátu (DMPA) mělo vliv na tvorbu tumorů mléčných žláz u psů. Není k dispozici důkaz o kancerogenním účinku spojeném s perorálním podáním medroxyprogesteron-acetátu potkanům a myším.

Medroxyprogesteron-acetát nebyl mutagenní v baterii *in vitro* nebo *in vivo* testů genetické toxicity. Medroxyprogesteron-acetát ve vysokých dávkách je látkou s antifertilním účinkem a vysoké dávky mohou poškozovat fertilitu až do ukončení léčby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 80, methylparaben (E 218), propylparaben (E 216), makrogol 3000, chlorid sodný, hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Nebyly zjištěny žádné fyzikálně-chemické inkompatibility.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

- a) skleněná lahvička, pryžová zátka, plastový kryt
- b) jednorázová injekční stříkačka z bezbarvého skla, na jedné straně pryžový kryt, na druhé straně pryžový píst s plastovým (PP) nástavcem, samostatně sterilně balená jehla na jedno použití s krytem, v zataveném fóliovém blistru a krabičce.

Velikost balení:

Lahvičky o obsahu 150 mg/ml, 500 mg/3,3 ml a 1000 mg/6,7 ml  
Jednorázová stříkačka o obsahu 150 mg/ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

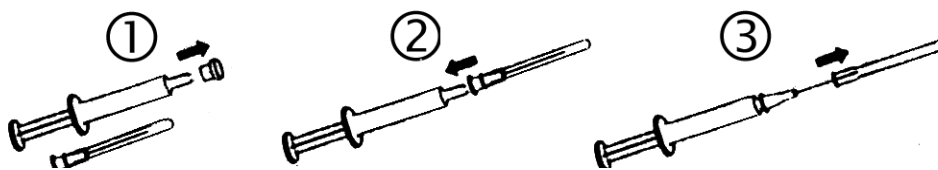
## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Lahvička

Před použitím je nutno lahvičkou řádně zatřepat, aby podaná dávka vytvořila homogenní suspenzi.

### Stříkačka

1. Sejmout kryt stříkačky
2. Nasadit za sterilních podmínek jehlu.
3. Sejmout kryt jehly. Nyní je stříkačka připravená k použití.



Přípravek je určen k intramuskulárnímu podání.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/111/82-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 1982

Datum posledního prodloužení registrace: 9. září 2015

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 12. 2024