

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Depo-Provera, 150 mg/ml injektionsvätska, suspension

Depo-Provera, 150 mg/ml injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 150 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216) och 2,4 mg polysorbat 80 per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Depo-Provera injektionsvätska har pH 3-7.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Antikonception, för kvinnor där långsam återkomst av fertilitet efter avslutad behandling kan accepteras. Depo-Provera bör endast förskrivas till unga (<18 år) kvinnor när andra preventivmetoder är olämpliga, p.g.a. påverkan på benmineralhalten (se avsnitt 4.4). Det bör dock beaktas att det kan ta upp till ett år innan fertiliteten (ovulation) är återställd (se avsnitt 4.4).
- Kompletterande behandling vid endometriecancer och vid endometrioid ovarialcancer. Inoperabel bröstcancer. Fjärrmetastaserande endometriecancer, som enda behandling när kirurgisk eller radiologisk behandling har sviktat. Symtomlindring vid endometrios.
- Andra tillstånd där långvarig progestogen effekt utan androgena eller östrogena bieffekter önskas.

Eftersom minskad benmineralhalt (bone mineral density; BMD) kan förekomma hos kvinnor i alla åldrar, som får injektioner av medroxiprogesteronacetat (MPA) under en längre period (se avsnitt 4.4), bör en risk/nytta-bedömning göras. I denna bedömning bör hänsyn tas till den reduktion av benmineralhalten som är naturlig vid graviditet och amning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Antikonception: 150 mg var tredje månad. Första injektionen ges inom de 3 första dagarna av menstruationscykeln eller, hos kvinnor som inte ammar, senast 3 veckor postpartum. Hos kvinnor som ammar bör första injektionen ges tidigast 6 veckor postpartum.

Pediatrisk population

Användning av Depo-Provera är ej indicerat före menarche (se avsnitt 4.1). Data finns tillgängliga för användning på unga kvinnor (12-18 år) (se avsnitt 4.4 och 5.1). Förutom farhågor avseende påverkan

på benmineralhalten förväntas säkerhets- och effektdata för Depo-Provera vara likartade för postmenarcheala unga kvinnor såväl som vuxna kvinnor.

Bröstcancer: 500 mg (3,3 ml, 150 mg/ml) per dag i 4 veckor (laddningsdos), därefter 1000 mg per vecka som underhållsterapi. Denna dos kan fördelas på 500 mg 2 gånger per vecka. Underhållsterapin bör pågå så länge tumören svarar på behandlingen.

Endometrie-cancer: 1000 mg (6,7 ml, 150 mg/ml) per vecka; behandlingen fortsätter livet ut. Efter ett år eller längre av kvarstående remission kan dosen reduceras till 500 mg per vecka.

Symtomlindring vid endometrios: 100 mg varannan vecka under minst 6 månader.

Behandlingskontroll

Antikonception: Menstruationsstörningar såsom oregelbundna blödningar och oligomenorré ska utredas före förskrivning.

Initialt orsakar Depo-Provera vanligen oregelbundna blödningar med oförutsägbara intervall. Minst antal blödningsdagar erhålls om första injektionen ges på menstruationens 1:a eller 2:a dag. Om blödningarna trots detta blir besvärande, kan förbättring uppnås om den påföljande injektionen av Depo-Provera ges med kortare intervall än 3 månader. Även utan sådan åtgärd minskar antalet blödningsdagar med ökande antal injektioner givna med det normala tremånadersintervallet. Efter ett års användning är 25-50 % av kvinnorna helt blödningsfria.

Organiska orsaker ska uteslutas om genombrottsblödning inträffar under behandling hos patient som tidigare varit amenorroisk. Cykliskt tillskott av östrogen för att bemästra blödningsrubbnings under Depo-Provera-behandling rekommenderas *inte*.

Administreringssätt

Suspensionen ska omskakas väl och ges djupt intramuskulärt. Eftersom Depo-Provera utsöndras mycket långsammare från fettvävnad, är det väsentligt att preparatet injiceras djupt intramuskulärt.

4.3 Kontraindikationer

- Känd eller misstänkt graviditet.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Meningiom eller tidigare meningiom (för icke-onkologiska indikationer).

4.4 Varningar och försiktighet

Depo-Provera bör ej ges till patienter med vaginala blödningar av okänd genes.

Vid pågående leversjukdom och vid tidigare graviditetsdiabetes bör försiktighet iakttas, liksom vid behandling av kvinnor som tidigare upplevt sänkt sinnesstämning under behandling med gestagener eller kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådask att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Vissa blodtester kan påverkas, t ex kan levervärden öka.

Naturläkemedel innehållande extrakt av johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte samtidigt som Depo-Provera på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och reducerad klinisk effekt av Depo-Provera (se avsnitt 4.5).

Meningiom

Fall av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats hos patienter som behandlats med medroxiprogesteronacetat under lång tid (flera år). Patienter som behandlas med medroxiprogesteronacetat ska övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis.

I vissa fall sågs minskning av meningiom efter utsättning av behandling med medroxiprogesteronacetat som depotberedning. Om en patient som behandlas för en icke-onkologisk indikation diagnostiseras med meningiom måste behandlingen med medroxiprogesteronacetat avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

Om en patient som behandlas för en onkologisk indikation diagnostiseras med meningiom bör behovet av ytterligare behandling med medroxiprogesteronacetat övervägas noggrant från fall till fall med beaktande av individuella fördelar och risker.

Antikonception

Risken för bröstcancer tilltar generellt med tilltagande ålder. Jämfört med risken för att någon gång i livet få bröstcancer är den ökade risken i samband med p-pilleranvändning liten. Den begränsade information som finns antyder att den risk som tillskrivs p-piller även kan gälla för Depo-Provera. Under p-pillerbehandling är risken för diagnosen bröstcancer något ökad. Det förväntade antalet bröstcancerfall/10 000 i olika åldrar, för kvinnor som använder p-piller respektive för kvinnor som aldrig använt p-piller, har beräknats till 4,5/4 (16-19 år), 17,5/16 (20-24 år), 48,7/44 (25-29 år), 110/100 (30-34 år), 180/160 (35-39 år) och 260/230 (40-44 år). Den ökade risken för bröstcancer försvinner gradvis inom 10 år efter avslutad behandling med p-piller och är inte relaterad till behandlingstidens längd utan till kvinnans ålder. De bröstcancerfall som upptäckts hos p-pilleranvändare tenderar att vara mindre avancerade än hos dem som inte använt p-piller. Den begränsade information som finns antyder att detta även kan gälla för Depo-Provera.

Amenorré ses hos 25-50 % av kvinnorna efter ett års användning. Med preparatets höga antikonceptiva effekt kan patienten försäkras att amenorrén *inte* är tecken på graviditet, givet att Depo-Provera tagits regelbundet enligt doseringsangivelser.

Efter avslutad Depo-Provera-behandling kvarstår amenorré och infertilitet i genomsnitt under 6-8 månader (i enstaka fall upp till 18 månader) pga preparatets depåeffekt.

Sexuellt överförda infektioner

Alla kvinnor ska informeras om att Depo-Provera inte skyddar mot sexuellt överförda infektioner (STI) t.ex. HIV-infektion (AIDS). Korrekt och konsekvent användning av kondom minskar överföring av STI vid sexuella kontakter, även HIV. Nyttan och risken med olika preventivmedelsalternativ måste bedömas individuellt för varje kvinna.

Förlust av benmassa (benmineralhalt, BMD)

Användning av Depo-Provera leder till minskade östrogennivåer i serum hos premenopausala kvinnor vilket är associerat med en statistiskt signifikant minskning av benmineralhalten, på grund av de kända effekterna av östrogenbrist på benmetabolismen. Förlust av benmassa ökar med behandlingstidens längd. Benmineralhalten förefaller dock öka efter utsättande av Depo-Provera när den ovariella östrogenproduktionen ökar.

Förlust av benmineralhalt är särskilt bekymmersamt under ungdomen och i tidig vuxen ålder, vilket är kritiska perioder för benuppgbyggnaden. Det är inte känt om användningen av Depo-Provera hos yngre kvinnor minskar den maximala benmassan (peak bone mass) och därmed kan öka risken för fraktur senare i livet, dvs. efter menopausen.

En studie för att utvärdera effekterna på benmineralhalten av Depo-Provera hos unga kvinnor visade att dess användning var associerad med en statistiskt signifikant minskning av benmineralhalten från basnivå. Efter utsättning av Depo-Provera-injektioner hos unga kvinnor inträffade full återhämtning av benmineralhalten i ländkotpelaren efter 1,2 år, i höften efter 4,6 år och i lårbenshalsen efter 4,6 år (se avsnitt 5.1). Hos vissa deltagare skedde dock inte en komplett återhämtning av benmineralhalten under uppföljningstiden varför utfallet på lång sikt inte är känt i denna grupp. Depo-Provera bör endast förskrivas till unga (<18 år) kvinnor när andra preventivmetoder är olämpliga.

En större observationsstudie av framförallt vuxna kvinnor som använde preventivmedel visade att Depo-Provera-injektioner inte hade någon inverkan på risken för frakturer. Viktigt att notera är att den här studien inte kunde fastställa om användning av Depo-Provera-injektioner har en effekt på frakturfrekvensen sent i livet (se avsnitt 5.1 – Samband mellan frakturincidens och DMPA (depot medroxiprogesteronacetat)-injektioner i.m (150 mg) hos fertila kvinnor).

Hos kvinnor i alla åldrar bör en risk/nytta-bedömning göras regelbundet vid användning av Depo-Provera. Särskilt hos kvinnor med livsstils- och/eller andra riskfaktorer för osteoporos, bör andra antikonnptionsmetoder/endometriosbehandlingar övervägas.

Exempel på riskfaktorer:

- långvarig alkohol och/eller tobaksanvändning
- långvarig användning av läkemedel som kan minska benmassan, t.ex. antiepileptika eller kortikosteroider
- lågt BMI eller ätstörning, t.ex. anorexia eller bulimi
- metabol bensjukdom
- stark ärftlighet för osteoporos

Ett adekvat intag av kalcium och vitamin D rekommenderas för samtliga patienter.

Om patienten har något av de tillstånd/riskfaktorer som anges ovan ska nyttan med Depo-Provera för varje enskild kvinna vägas mot de potentiella riskerna och diskuteras med kvinnan innan hon beslutar sig för att börja med behandlingen. Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras, blossar upp eller visar sig för första gången, ska kvinnan kontakta läkaren. Läkaren ska därefter fatta beslut om eventuell utsättning av Depo-Provera.

Onkologisk användning

Minskning av benmineralhalten

Minskade östrogennivåer i serum som orsakats av MPA, kan resultera i en minskning av benmineralhalten hos premenopausala kvinnor och kan eventuellt öka risken för att utveckla osteoporos senare i livet. (Se "Förlust av benmassa" ovan). Det finns för närvarande inga studier av effekterna av MPA för parenteral användning i höga doser (t.ex. onkologisk användning) med avseende på benmineralhalten.

Hjälpämnen

Depo-Provera innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat vilka kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i lufttrören.

Depo-Provera innehåller polysorbat 80 (se avsnitt 2). Polysorbat 80 kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Starkt enzyminducerande läkemedel som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin och primidon ökar metabolismen av gestagener.

Naturläkemedel innehållande extrakt av johannesört (*Hypericum perforatum*) kan minska effekten av orala preventivmedel pga att läkemedelsmetaboliserande enzymer induceras. Denna inducerande effekt kan dröja kvar i minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Motsvarande påverkan på effekten av Depo-Provera har inte studerats. Eventuellt är följderna av en enzyminduktion mindre vid en icke-oral administreringsväg. Innan studier har gjorts rekommenderas dock att naturläkemedel innehållande extrakt av johannesört inte tas under pågående kontraseptiv behandling med Depo-Provera, eftersom detta skulle kunna leda till att den kontraseptiva effekten går förlorad. Genombrottsblödning och oavsiktlig graviditet har rapporterats under samtidig behandling med johannesört och orala preventivmedel.

Medroxiprogesteronacetat (MPA) metaboliseras *in vitro* i huvudsak genom hydroxylering via CYP3A4. Inga specifika interaktionsstudier har utförts för att utvärdera de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare på MPA. Påverkan på MPAs plasmakoncentrationer kan förväntas vid kombination med den typen av substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Depo-Provera ska inte ges under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Depo-Provera ska behandlingen omedelbart avslutas.

Amning

Medroxiprogesteron passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Depo-Provera har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabeller presenteras biverkningarna med frekvenser enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Antikonception

I tabellen nedan finns en lista med biverkningar vars frekvens baseras på data oavsett orsak från kliniska prövningar med över 4 200 kvinnor som erhöll DMPA som antikonception i upp till 7 år. De vanligaste ($> 5\%$) rapporterade biverkningarna var viktökning (69 %), huvudvärk (16 %), oro (11 %), buksmärtor eller -besvär (11 %) och nedsatt libido (6 %).

Intialt ger medroxiprogesteron vanligen oregelbundna blödningar med oförutsägbara intervall.

Organsystem-klass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)					Meningiom
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner	
Psykiska tillstånd		Nedstämdhet, nedsatt libido	Ökad libido, sömnlöshet	Oro	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				
Magtarmkanalen	Buksmärtor, bukbesvär	Illamående			
Hud och subkutan vävnad		Acne, alopeci, utslag		Förvärvad lipodystrofi*	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor		Smärta i extremiteter, artralgi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Bröstömhet	Olaga vaginalblödningar (oregelbunden, ökad, minskad, stänkblödning)	Utebliven menstruation	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni		Pyrexia, reaktion vid injektionsstället*, smärta/ömhet vid injektionsstället*, permanent förtvining/fördjupning/grop vid injektionsstället*, knuta/knöl vid injektionsstället*	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning				

Organsystem-klass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
* biverkning identifierad efter lansering					

Onkologi

Organsystem-klass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)				Meningiom
Endokrina systemet		Månansikte		
Metabolism och nutrition	Viktökning			
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor			
Blodkärl		Tromboflebit		
Lever och gallvägar				
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning			Lipodystrofi, förvärvad*
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Osteoporos inklusive benskörhets-frakturer#
Reproduktions-organ och bröstkörtel		Olaga vaginalblödningar (oregelbunden, ökad, minskad, stänklödning)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Reaktion vid injektions-stället*, ödem/vätske-retention	Smärta/ömhet vid injektions-stället*	Pyrexia	Permanent förtvining/fördjupning/grop vid injektions-stället*, knuta/knöl vid injektions-stället*
Undersökningar och provtagningar				Avvikande levervärden

Organsystem-klass	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
# hos patienter som fått intramuskulära injektioner av MPA * biverkning identifierad efter lansering				

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

-

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner, gestagener, ATC-kod: G03DA02, G03AC06

Antikonception

Depo-Provera verkar kontraceptivt, främst genom att hämma follikelutmognaden i äggstockarna och därmed ovulationen men också genom att viskositeten hos cervixsekretet ökar vilket hindrar spermier från att komma in i livmodern. Säkerheten är hög och väl jämförbar med p-piller av kombinationstyp - Pearl index cirka 0,2.

Hämningen av ägglossningen upphör när koncentrationen av medroxiprogesteron i blodet sjunker under terapeutisk nivå. Något samband mellan behandlingstidens längd och tidpunkten för ovulationens återkomst föreligger inte.

Onkologisk användning

Verkningsmekanismen för medroxiprogesteronacetat (MPA) är inte helt klarlagd. Experimentella data stöder emellertid teorin att den inhiberande effekten på bröstcancer är relaterad till en inhibering av östrogenreceptorsyntesen. Svartsfrekvensen är korrelerad till den kvantitativa förekomsten av progesteron- och östrogenreceptorer. Man har också observerat en inhibering av DNA-syntesen i humana bröstcancer-celler in vitro vid höga progesteron-koncentrationer.

Efter injektion av 100-200 mg MPA har omvandling av endometriet från glandulärcystisk hyperplasi till en bild av tidig sekretionsfas kunnat påvisas efter 7 dagar, utpräglad glukogenupplagring i cellerna efter 33 dagar och regressiva körtelbilder med deciduaomvandlat stroma efter 60 dagar. Efter 6 månaders kontinuerlig behandling med Depo-Provera i en dos om 50 mg/vecka uppvisade endometriet en bild av utpräglad atrofisk typ. Atrofisk omvandling sker fortare med högre doser av MPA.

Många kliniska och experimentella indicier talar starkt för att Depo-Provera i stora doser har direkt effekt på cancerceller. Detta utnyttjas för att behandla cancer i bröst, ovarier och endometriet. När upprepade högdosinjektioner ges, får man en stegvis ökande serumkoncentration (addition), beroende på att allt fler intramuskulära injektionsdepåer erhålles. För att snabbt uppnå en adekvat serumkoncentration ges dagliga injektioner (laddningsdoser). Den uppnådda serumkoncentrationen bibehålles sedan genom 1-2 intramuskulära injektioner per vecka.

Klinisk effekt av hormonterapi med Depo-Provera kan förväntas efter 8-10 veckor.

Ändringar av benmineralhalten hos vuxna kvinnor

I en studie där man jämförde förändring i BMD hos kvinnor som använde DMPA subkutant (DMPA s.c.) med kvinnor som använde Depo-Provera DMPA intramuskulärt (DMPA i.m.) sågs likartad minskning av BMD i de två grupperna efter två års behandling. Genomsnittlig procentuell förändring av BMD i gruppen med DMPA s.c. redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Genomsnittlig procentuell förändring av BMD (95 % konfidensintervall) från baslinjen hos vuxna kvinnor som använde DMPA s.c., per skelettdel

Behandlings-längd	Ländkotpelare		Höft		Lårbenshals	
	N	Genomsnittlig % förändring (95 % CI)	N	Genomsnittlig % förändring (95 % CI)	N	Genomsnittlig % förändring (95 % CI)
1 år	166	-2,7 (-3,1 till -2,3)	166	-1,7 (-2,1 till -1,3)	166	-1,9 (-2,5 till -1,4)
2 år	106	-4,1 (-4,6 till -3,5)	106	-3,5 (-4,2 till -2,7)	106	-3,5 (-4,3 till -2,6)

CI = konfidensintervall

I en annan kontrollerad klinisk studie uppvisade vuxna kvinnor som använt DMPA intramuskulärt (DMPA i.m.) i upp till 5 år minskad BMD i ryggrad och höft med 5-6 %, medan inga signifikanta BMD-förändringar sågs i kontrollgruppen. Minskningen av BMD var mer uttalad under de första två åren, med mindre försämring under de efterföljande åren. Genomsnittlig förändring av BMD i ländkotpelaren sågs med -2,9 % efter 1 år, -4,1 % efter 2 år, -4,9 % efter 3 år, -4,9 % efter 4 år och -5,4 % efter 5 år. Genomsnittliga förändringarminskningar av BMD i höft och lårbenshals var likartade. Ytterligare information finns i tabell 2 nedan.

Efter avbruten användning av DMPA- i.m. ökade BMD-värdena mot baslinjevärden efter behandlingsperioden. Efter längre tids behandlingstid var associerad med en långsammare återhämtning av BMD långsammare.

Återhämtning av benmineralhalten hos vuxna kvinnor efter behandling

I samma studie följdes ett urval av kvinnor efter 5 års behandling med DMPA-injektioner (150 mg i.m.), under ytterligare två år efter avslutad behandling. Två år efter avslutade injektioner med DMPA ökade BMD och närmade sig basnivåerna. Två år efter avslutade injektioner med DMPA hade genomsnittlig BMD ökat i de tre skelettdelarna men sänkning förelåg fortfarande: -3,1 %, -1,3 % och -5,4 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals. Vid samma tidpunkt uppvisade kvinnorna i kontrollgruppen genomsnittliga förändringar av benmineralhalten från basnivån på 0,5 %, 0,9 % och -0,1 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals.

Tabell 2. Genomsnittlig procentuell förändring av BMD (95 % konfidensintervall) från baslinjen hos vuxna, per skelettdel och kohort efter 5 års behandling med DMPA i.m. och 2 år efter behandling eller efter 7 års observation (kontroll)

Studielängd	Ryggrad		Höft		Lårbenshals	
	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll
5 år*						
n	33	105	21	65	34	106
Medelvärde	-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)

Studielängd	Ryggrad		Höft		Lårbenshals	
	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll	DMPA	Kontroll
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 år**						
n	12	60	7	39	13	63
Medelvärde	-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

*Behandlingsgruppen bestod av kvinnor som fått DMPA i.m. i 5 år. Kontrollgruppen bestod av kvinnor som inte använt något hormonellt preventivmedel under denna period.

**Behandlingsgruppen bestod av kvinnor som fått DMPA i.m. i 5 år och som därefter följdes upp i 2 år efter avslutad användning. Kontrollgruppen bestod av kvinnor som inte använt något hormonellt preventivmedel under 7 år.

SD = standardavvikelse

CI = konfidensintervall

Ändringar av benmineralhalten hos unga kvinnor (12-18 år)

Resultaten från en öppen, ej randomiserad, klinisk studie av DMPA i.m. (150 mg i.m. var 12:e vecka i upp till 240 veckor (4,6 år), följt av mätningar efter behandlingen) hos unga kvinnor (12-18 år) visade också att medroxiprogesteronacetat i.m. hade samband med en signifikant minskning av BMD från baslinjen. Bland försökspersonerna som fick ≥ 4 injektioner/60 veckorsperiod var den genomsnittliga minskningen av BMD i ländkotpelaren -2,1 % efter 240 veckor (4,6 år), medan den genomsnittliga minskningen i höft och lårbenshals var -6,4 % respektive -5,4 %. Se tabell 3. I kontrast till detta sågs hos en ej jämförbar kohort bestående av ej matchade, obehandlade försökspersoner, med andra baslinjevärden för skelettparametrarna än DMPA-användarna, en genomsnittlig ökning av BMD vid 240 veckor på 6,4 % i ländkotpelaren, 1,7 % i höften och 1,9 % i lårbenshalsen.

Tabell 3. Genomsnittlig procentuell förändring (95 % konfidensintervall) från baslinjen av BMD hos ungdomar som fick ≥ 4 injektioner per 60-veckorsperiod, per skelettdel

Behandlingslängd	DMPA-i.m.	
	N	Genomsn. % förändring [95 % CI]
BMD höft		
Vecka 60 (1,2 år)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Vecka 120 (2,3 år)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Vecka 180 (3,5 år)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Vecka 240 (4,6 år)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD lårbenshals		
Vecka 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Vecka 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Vecka 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Vecka 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD ländkotpelare		
Vecka 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Vecka 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Vecka 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Vecka 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

CI = konfidensintervall

Uppföljning efter behandlingen i samma studie, där unga kvinnor fått minst en DMPA-injektion och vars BMD uppmätts minst en gång efter avbruten användning av DMPA i.m. redovisas i tabell 4.

Medianantalet injektioner i kohorten under behandlingsfasen var 9. När den sista DMPA-injektionen gavs var de procentuella BMD-förändringarna från baslinjen i denna kohort -2,7 %, -4,1 % och -3,9 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals. Dessa minskade BMD-värden återhämtade sig över tid till baslinjevärden när DMPA i.m. hade satts ut. Tiden för återhämtning till baslinjevärdena var 1,2 år i ländkotpelaren, 4,6 år i höften och 4,6 år i lårbenshalsen. Det är viktigt att notera att ett stort antal försökspersoner avbröt studien, varför dessa resultat baseras på ett litet antal försökspersoner och en del försökspersoner hade fortfarande lägre höft-BMD efter 240 veckor. Längre behandlingstid och rökning var kopplade till långsammare återhämtning. Se tabell 4 nedan.

Tabell 4. Genomsnittlig procentuell förändring av BMD (95 % konfidensintervall) från baslinjen hos ungdomar efter utsättning av DMPA

Vecka efter utsättning av DMPA	N	Antal injektioner, median	Genomsn. % förändr. (SE) från baslinjen till behandlings-avbrott	95 % CI	Genomsn. % förändr. (SE) från baslinjen till besök efter DMPA	95 % CI
BMD höft						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
BMD lårbenshals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
BMD ländkotpelare						
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 = standardfel

CI = konfidensintervall

Effekten av DMPA-IM på benmineralhalten (BMD) i upp till 240 veckor (4,6 år) undersöktes i en öppen, ej jämförande klinisk studie på 159 unga kvinnor (12-18 år) som valde att börja med DMPA-behandling. 114 av de 159 deltagarna använde DMPA kontinuerligt (4 injektioner per 60-veckorsperiod) med mätning av BMD vecka 60. BMD sjönk signifikant under de första 2 åren med mindre förändring efterföljande år. Efter 60 veckors användning av DMPA var den genomsnittliga procentuella förändringen av BMD från basnivån -2,5 %, -2,8 % och -3,0 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals. Totalt 73 deltagare fortsatte använda DMPA i 120 veckor, med genomsnittliga förändringar av BMD från basnivån på -2,7 %, -5,4 % och -5,3 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals. Totalt 28 deltagare fortsatte använda DMPA under 240 veckor, med genomsnittliga

förändringar av BMD från basnivån på -2,1 %, -6,4 % och -5,4 % i ländkotpelare, höft och lårbenshals.

Återhämtning av benmineralhalten hos unga kvinnor efter behandling

I samma studie följdes 98 unga kvinnor som fått minst en DMPA-injektion och hade minst en uppföljande mätning av BMD efter att DMPA-behandlingen upphört. DMPA-behandlingen varade i upp till 240 veckor (vilket motsvarar 20 DMPA-injektioner) och uppföljning efter behandlingen pågick i upp till 240 veckor efter den sista DMPA-injektionen. Medianantalet injektioner i denna kohort under behandlingsfasen var nio. Vid tidpunkten för den sista DMPA-injektionen var förändringen av BMD från basnivån -2,7 %, -4,1 % och -3,9 % i ländkotpelare, höft respektive lårbenshals. Dessa sänkta BMD-värden återgick med tiden till basnivån när DMPA-IM avslutats. Återhämtning till basnivån tog 1,2 år i ländkotpelaren, 4,6 år i hela höften och 4,6 år i lårbenshalsen. Det är dock viktigt att notera att ett stort antal deltagare avbröt studien och därför är dessa resultat baserade på ett litet antal deltagare och vissa deltagare hade bristande BMD i hela höften efter 240 veckor. Längre tids behandling samt rökning hade samband med långsammare återhämtning.

Samband mellan frakturincidens och DMPA-injektioner i.m. (150 mg) hos fertila kvinnor

I en stor retrospektiv kohortstudie som använde data från GPRD-databasen (General Practice Research Database) ingick N = 41 876 kvinnor som använde DMPA som preventivmedel och hade tillgängliga data för 6–24 månader före första användningen av DMPA och i genomsnitt 5,5 år efter den första DMPA-injektionen. Frakturrisken observerades vara högre på det hela taget i DMPA-kohorten vid jämförelse med icke-användare både ”före” och ”efter” DMPA-användning. Frakturrisken jämfördes mellan perioden ”efter” den första DMPA-injektionen och perioden ”före” den första injektionen: incidenskvot = 1,01 (95 % CI: 0,92, 1,11) vilket tyder på att DMPA inte ökade risken för benfraktur.

Den längsta uppföljningstiden i denna studie var 15 år, varför eventuella effekter av DMPA som varar längre än 15 år inte kan fastställas. Viktigt att notera är att den här studien inte kunde fastställa om användning av DMPA har en effekt på frakturefrekvensen senare i livet, dvs. efter menopausen.

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk fallkontrollstudie har ett samband mellan medroxiprogesteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från det franska nationella hälsodatasystemet (SNDS – Système National des Données de Santé) och omfattade en population på 18 061 kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och 90 305 kvinnor som inte hade meningiom. Exponeringen för medroxiprogesteronacetat 150 mg/3 ml injicerbar formulering jämfördes mellan kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och kvinnor som inte hade meningiom. Analyser visade på en förhöjd risk för meningiom vid användning av medroxiprogesteronacetat 150 mg/3 ml (9/18 061 [0,05 %], jämfört med 11/90 305 [0,01 %], ELLER 5,55 [95 % KI 2,27–13,56]). Denna förhöjda risk tycks främst bero på långvarig användning (≥ 3 år) av medroxiprogesteronacetat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den mycket låga lösligheten av MPA ger upphov till en extrem depåeffekt. Efter en enstaka injektion av 150 mg intramuskulärt har MPA kunnat påvisas i upp till 9 månader. Halveringstiden är 5-6 veckor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 3350

Polysorbat 80
Natriumklorid
Metylparahydroxibensoat (E 218)
Propylparahydroxibensoat (E 216)
Saltsyra / Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaskan ska förvaras stående.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätska, suspension: 1 ml, 10×3,3 ml, 10×6,7 ml i glasflaska
Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta: 1 ml
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injektionsvätska, suspension: 9201
Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta: 9836

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Injektionsvätska, suspension:
Datum för det första godkännandet: 01 oktober 1976
Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 2006

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:
Datum för det första godkännandet: 22 juli 1982
Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-30