SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DEPO-PROVERA 150 mg suspensie voor injectie
Medroxyprogesteronacetaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is medroxyprogesteronacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:
DEPO-PROVERA suspensie voor injectie bevat methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216) en polysorbaat 80 (E433).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suppressie van de ovulatie (contraceptie).

Er moet rekening worden gehouden met het feit dat de terugkeer van de vruchtbaarheid (ovulatie) tot een jaar na stopzetten van DEPO-PROVERA kan duren.

Aangezien verlies van botmineraaldichtheid kan optreden bij vrouwen van alle leeftijden die langdurig depot medroxyprogesteronacetaat (DMPA) gebruiken (zie rubriek 4.4), dient een evaluatie van de risico's en voordelen te worden overwogen, rekening houdend met de vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) tijdens zwangerschap en/of lactatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering voor de suppressie van de ovulatie bedraagt 150 mg om de 3 maanden in de vorm van een diepe intramusculaire inspuiting in de bilspier of in de deltaspier. Om zekerder te zijn dat de patiënte niet zwanger is op het ogenblik van de eerste toediening, wordt aanbevolen deze injectie toe te dienen tijdens de eerste 5 dagen die volgen op het begin van een normale menstruatiecyclus; tijdens de 5 dagen postpartum indien geen borstvoeding gegeven wordt; na of tijdens de zesde week postpartum indien er borstvoeding gegeven wordt. Indien het interval tussen de injecties langer is dan 13 weken moet een zwangerschap worden uitgesloten door de arts vooraleer het geneesmiddel toe te dienen.
Het wordt de arts aanbevolen de patiënte bij het begin van de behandeling te verwittigen dat haar menstruatiecyclus kan verstoord worden en dat onregelmatige en onvoorziene bloedingen of spotting kunnen optreden, maar dat deze verschijnselen gewoonlijk bij voortzetting van de behandeling met DEPO-PROVERA verminderen om uiteindelijk op een amenorroe uit te monden.
Overdadige of langdurige bloedingen die voor de patiënte hinderlijk worden, kunnen gewoonlijk worden gecontroleerd door orale of parenterale toediening van oestrogenen, hetzij 0,05 tot 0,1 mg ethinylestradiol per dag gedurende 7 tot 21 dagen. Deze behandeling kan gedurende 1 tot 2 cycli voortgezet worden maar mag niet als een langetermijnbehandeling beschouwd worden.
Zich baserend op beperkte ervaring kiezen sommige onderzoekers voor een tweede injectie van DEPO-PROVERA alvorens 90 dagen na de eerste injectie om hinderlijke bloedingen te controleren. De volgende injecties zullen met intervallen van 90 dagen toegediend worden. Als de abnormale bloedingen aanhouden, moeten de nodige onderzoeken uitgevoerd worden om de mogelijkheid van een organische pathologie uit te sluiten.

Overschakelen van andere contraceptiemethoden naar DEPO-PROVERA: Bij overschakelen van andere contraceptiemethoden naar DEPO-PROVERA dient DEPO-PROVERA te worden toegediend op een manier die een continue contraceptieve bescherming garandeert op basis van het werkingsmechanisme van beide methoden (bijv. patiëntes die overschakelen van een oraal contraceptivum naar DEPO-PROVERA, dienen hun eerste injectie van DEPO-PROVERA te krijgen binnen 7 dagen na inname van hun laatste actieve pil).

Leverinsufficiëntie: Geen enkel klinisch onderzoek heeft het effect van een leveraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat geëvalueerd. Medroxyprogesteronacetaat wordt echter bijna uitsluitend uitgescheiden via het levermetabolisme en de hormonale steroïden worden mogelijk niet uitgebreid gemetaboliseerd bij patiëntes met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie: Geen enkel klinisch onderzoek heeft het effect van een nieraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat geëvalueerd. Aangezien medroxyprogesteronacetaat echter bijna uitsluitend uitgescheiden wordt via het levermetabolisme, is geen doseringsaanpassing nodig bij vrouwen met nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten:
DMPA-IM is niet aangewezen vóór de eerste menstruatie (zie rubriek 4.1).

Gegevens over de IM toediening van medroxyprogesteronacetaat bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Behalve de vrees voor een verlies van BMD zouden de veiligheid en de doeltreffendheid van DEPO-PROVERA dezelfde moeten zijn voor adolescenten na de menarche en volwassen vrouwen.

Wijze van toediening
Intramusculair gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van DEPO-PROVERA is gecontraïndiceerd in geval van:

- Overgevoeligheid voor medroxyprogesteronacetaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong
- Bloeding van de urinewegen van onbekende oorsprong
- Bekende of vermoedelijke borstkanker
- Actieve tromboflebitis of voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of cerebrovasculaire aandoening. De arts moet aandachtig zijn voor het optreden van de eerste symptomen (tromboflebitis, longembolie, cerebrovasculaire ziekten of retinatrombose)
- Zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap
- Ernstige leveraandoening of storingen van de leverfunctie
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlies van botmineraaldichtheid
Het gebruik van DMPA-IM vermindert de serumoestrogeenconcentraties en gaat gepaard met een significant verlies van de BMD te wijten aan het bekende effect van oestrogeendeficiëntie op de botremodellering. Het botverlies neemt toe met de duur van het gebruik. De BMD blijkt nochtans te verhogen na de stopzetting van DEPO-PROVERA en de oestrogeenproductie door de ovaria verhoogt.
Dit verlies van BMD is bijzonder verontrustend gedurende de adolescentie en de vroege volwassenheid, een belangrijke periode voor de botaangroei. Men weet niet of het gebruik van DMPA-injecties intramusculair bij jongere vrouwen de botmassapiek zal verminderen en het risico op fracturen op latere leeftijd, d.w.z. na de menopauze, zal verhogen.

Een studie gerealiseerd om de BMD effecten van DMPA-IM bij adolescente vrouwen te evalueren, toonde aan dat het gebruik ervan geassocieerd was met een statistisch significante vermindering van de BMD tegenover de basislijn. Na het staken van DMPA-IM bij adolescenten keerde de gemiddelde BMD terug naar de basislijnwaarden na 1,2 jaar voor de lumbale wervelkolom, 4,6 jaar voor de totale heup en 4,6 jaar voor de femurhals (zie rubriek 5.1). Bij sommige deelnemers keerde de BMD tijdens de follow-up niet volledig terug naar de basislijn en bij deze groep is de uitkomst op lange termijn niet bekend.
Bij adolescenten kan DEPO-PROVERA gebruikt worden, maar alleen nadat andere contraceptiemethoden met de patiëntes werden besproken en ongeschikt of onaanvaardbaar werden bevonden.

Een grote observatiestudie bij voornamelijk volwassen gebruiksters van contraceptiva toonde aan dat gebruik van DMPA-IM het risico op botfracturen niet vergrootte. Het is belangrijk te weten dat deze studie niet kon bepalen of DMPA een effect op het aantal fracturen in het latere leven had (zie rubriek 5.1 - Relatie tussen fractuurincidentie en het gebruik van DMPA-IM bij vrouwen die zwanger kunnen worden).

Bij vrouwen van alle leeftijden dient een zorgvuldige herevaluatie van de risico's en voordelen van de behandeling plaats te vinden bij degenen die het langer dan 2 jaar willen gebruiken. In het bijzonder bij vrouwen die door hun leefstijl en/of om medische redenen significante risicofactoren voor osteoporose vertonen, dienen andere contraceptiemethoden te worden overwogen alvorens DEPO-PROVERA te gebruiken. Significante risicofactoren voor osteoporose omvatten:

- Alcoholmisbruik en/of tabagisme
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anti-epileptica of corticosteroïden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Antecedenten van laagenergetische fractuur
- Familiale antecedenten van osteoporose

Zie de rubriek 5.1 voor meer informatie over de wijzigingen van de BMD bij volwassen vrouwen en adolescentes. Een voldoende aanvoer van calcium en vitamine D, hetzij via de voeding, hetzij via supplementen, is belangrijk voor de botgezondheid bij vrouwen, ongeacht hun leeftijd.

Borstkanker:
Er werd gemeld dat het gecombineerde orale gebruik van oestrogenen en progestagenen door menopauzale vrouwen het risico op borstkanker verhoogt. De resultaten van een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, van het onderzoek van het WHI (Women's Health Initiative) en van epidemiologische onderzoeken wezen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die de combinatie van oestrogenen en progestagenen als hormoontherapie gedurende verschillende jaren innemen. In het WHI-onderzoek over het gecombineerde gebruik van geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat en in de observatie-onderzoeken verhoogde het bijkomende risico met de gebruiksduur (zie rubriek 4.2). Er werd gemeld dat het gecombineerde gebruik van oestrogenen en progestagenen een verhoging van het aantal abnormale mammografieën met zich meebrengt die een grondigere evaluatie vereisen.

In verschillende epidemiologische onderzoeken werd geen toegenomen globaal risico van borstkanker opgemerkt bij vrouwen die injecteerbare (depot) progestagenen met verlengde werking gebruikten in vergelijking met vrouwen die er geen gebruikten. Een toegenomen relatief risico (bijv. 2,0 in een onderzoek) werd nochtans opgemerkt bij vrouwen die op dat ogenblik injecteerbare progestagenen met verlengde werking gebruikten of die er slechts enkele jaren voorheen gebruikt hadden. Het is niet mogelijk uit deze gegevens af te leiden of dit verhoogd aantal gediagnosticeerde borstkankers bij vrouwen die op dat ogenblik injecteerbare progestagenen met verlengde werking gebruikten te wijten is aan een toegenomen controle van deze vrouwen, aan de biologische effecten van de injecteerbare progestagenen of aan een combinatie van oorzaken.

In patiëntcontrole-onderzoeken toonde een langetermijnopvolging van gebruiksters van DEPO-PROVERA een lichte toename of geen toename van het globale risico van borstkanker en geen toename van het toegenomen globaal risico van eierstok-, baarmoederhals- of leverkanker en toonde het verlengde beschermende effect van een afname van het risico van endometriumkanker in de populatie van de gebruiksters. Een toegenomen relatieve risico van 2,19% (95% BI 1,23-3,89) van borstkanker werd geassocieerd met het gebruik van DEPO-PROVERA bij vrouwen die voor de eerste keer in de 4 voorgaande jaren en jonger dan 35 jaar aan het geneesmiddel waren blootgesteld. Het globale relatieve risico voor de langdurige gebruiksters was nochtans slechts 1,2% (95% BI 0,96-1,52). Andere recente analysen toonden gelijkaardige resultaten.

Meningeoom
Er zijn gevallen van meningeoom (enkelvoudige en meervoudige) gemeld bij patiënten die gedurende langere tijd (enkele jaren) werden behandeld met medroxyprogesteronacetaat. Patiënten die met medroxyprogesteronacetaat worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeoom in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet het gebruik van medroxyprogesteronacetaat uit voorzorg worden stopgezet.
In sommige gevallen werd krimp van het meningeoom waargenomen na stopzetting van de behandeling met depot medroxyprogesteronacetaat.

Voor de behandeling met DEPO-PROVERA te beginnen, moet de patiënte een grondig algemeen onderzoek ondergaan, tijdens hetwelk elke genitale of borst-neoplasie moet worden uitgesloten. Dit onderzoek moet elk jaar worden herhaald. Deze voorzorg geldt niet voor patiëntes bij wie de behandeling werd gestart voor een terugkerende endometrium-, borst- of nierkanker.

Geen enkel oorzakelijk verband werd aangetoond tussen het gebruik van medroxyprogesteronacetaat en de inductie van trombotische of trombo-embolische stoornissen; medroxyprogesteronacetaat wordt echter niet aanbevolen bij patiëntes met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie. Het stopzetten van medroxyprogesteronacetaat wordt aanbevolen bij patiëntes die een veneuze trombo-embolie ontwikkelen gedurende een behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

DEPO-PROVERA heeft een langdurig contraceptief effect. De mediane conceptieduur voor vrouwen die verwekken, is 10 maanden na de laatste injectie, met een bereik van 4 tot 31 maanden, en is niet gelieerd aan de gebruiksduur van het contraceptivum.

In geval van plots optredend gedeeltelijk of totaal verlies van het gezichtsvermogen of in geval van plots optredende exoftalmie, dubbelzien of migraine mag DEPO-PROVERA niet eerder dan na een onderzoek opnieuw worden toegediend. Indien het onderzoek wijst op papillair oedeem of retinale vasculaire letsels, mag DEPO-PROVERA niet opnieuw worden toegediend.

DEPO-PROVERA kan gewichtstoename en waterretentie veroorzaken. Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten met aandoeningen die negatief kunnen beïnvloed worden door deze factoren.

De meeste vrouwen die DEPO-PROVERA gebruiken, vertonen een wijziging van hun menstruele bloedingspatronen, die onvoorziene of onregelmatige bloedingen of spotting, of meer zeldzaam overvloedige of continue bloedingen kunnen omvatten. Bij voortzetting van de behandeling waren er minder patiënten met onregelmatige maandstonden en meer patiënten met amenorroe. In geval van doorbraakbloeding, zoals in alle gevallen van onregelmatige vaginale bloedingen, dienen lichamelijke oorzaken in overweging te worden genomen.
Elke onverwachte vaginale bloeding tijdens de behandeling met DEPO-PROVERA moet het voorwerp zijn van onderzoeken. Langdurig routineus of cyclisch gebruik van oestrogeensupplementen om langdurige en overvloedige bloedingen tijdens inname van DEPO-PROVERA als contraceptiemiddel te controleren, wordt niet aanbevolen.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties
De vrouwen dienen ervan op de hoogte te worden gebracht dat DEPO-PROVERA geen bescherming biedt tegen seksueel overdraagbare infecties (STI's, *sexually transmitted infections*), waaronder HIV-infectie (AIDS), maar depot medroxyprogesteronacetaat is evenzeer een steriele injectie en zal hen indien gebruikt volgens de aanwijzingen niet blootstellen aan STI's. Methoden voor veilig vrijen zoals correct en consequent gebruik van condooms verminderen de overdracht van STI's door seksueel contact, waaronder hiv.
De voordelen van anticonceptiemogelijkheden en de risico's ervan moeten voor iedere vrouw afzonderlijk worden geëvalueerd.

Bij sommige patiëntes die met progestagenen behandeld werden, werd een vermindering van de glucosetolerantie waargenomen. Met progestagenen behandelde diabetische patiëntes dienen daarom van dichtbij te worden gevolgd en hun antidiabetische behandeling dient eventueel te worden aangepast.

Indien zich geelzucht ontwikkelt, moet overwogen worden de behandeling te onderbreken.

Indien endocervicaal of endometriaal weefsel wordt afgenomen voor een onderzoek, dient de anatomopatholoog te worden geïnformeerd over de behandeling met DEPO-PROVERA.

De arts/het laboratorium moet ervan op de hoogte gebracht worden dat het gebruik van DEPO-PROVERA de concentraties van de volgende endocriene biologische merkers kan verminderen:

a. Steroïden in het plasma/de urine (bijv. cortisol, oestrogeen, pregnandiol, progesteron, testosteron)

b. Gonadotrofinen in het plasma/de urine (bijv. luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon)

c. Globuline die het geslachtshormoon fixeert.

Aangezien dit product methyl- en propylparahydroxybenzoaat bevat, kan het (mogelijk vertraagde) allergische reacties en in uitzonderlijke gevallen bronchospasme teweegbrengen.

Dit middel bevat 2,4 mg polysorbaat per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml en is dus nagenoeg natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer aminoglutethimide concomitant met hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat toegediend wordt, kan de biobeschikbaarheid van medroxyprogesteronacetaat significant verminderd zijn. De patiëntes die hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat gebruiken, dienen verwittigd te worden van de mogelijkheid van een geringere doeltreffendheid gedurende de inname van aminoglutethimide.

Betreffende de interacties met sommige labotesten wordt verwezen naar de laatste alinea van de vorige rubriek (4.4).

Medroxyprogesteronacetaat wordt *in vitro* hoofdzakelijk gemetaboliseerd door hydroxylatie via CYP3A4. Er zijn geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd om de klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers op medroxyprogesteronacetaat te evalueren en de klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers zijn derhalve niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Medroxyprogesteronacetaat onderdrukt de ovulatie. Bij contraceptieve dosissen keert de ovulatie gemiddeld 13 maanden na stopzetting van de behandeling terug (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap
Medroxyprogesteronacetaat is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Medroxyprogesteronacetaat was teratogeen bij konijnen, maar niet bij ratten, wanneer het tijdens de dracht als een enkelvoudige intramusculaire injectie werd toegediend (zie rubriek 5.3).

Bepaalde rapporten suggereren een verband tussen de intra-uteriene blootstelling aan progestagenen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij de foetussen van beide geslachten.

Kinderen geboren uit onbedoelde zwangerschappen die optreden 1 tot 2 maanden na een injectie van DEPO-PROVERA, kunnen een verhoogd risico op een laag geboortegewicht vertonen, een factor die op zijn beurt geassocieerd is met een verhoogd risico op neonatale sterfte.
Het vermoede risico is gering omdat deze zwangerschappen weinig frequent zijn.

Het gebruik van progestativa wordt niet aanbevolen om een zwangerschapsdiagnose uit te voeren.

Indien medroxyprogesteronacetaat gebruikt wordt gedurende de zwangerschap of indien de patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling, dient zij gewaarschuwd te worden voor het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding
Medroxyprogesteronacetaat en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Niets wijst erop dat dit risico's inhoudt voor het kind. Desalniettemin wordt aangeraden DEPO-PROVERA niet vóór de zesde week postpartum toe te dienen om de blootstelling van de pasgeborene te beperken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dit product op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Gezien het farmacologisch profiel van medroxyprogesteronacetaat wordt geen groot effect verwacht.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel verstrekt een lijst met bijwerkingen met een frequentie op basis van gegevens over alle oorzaken uit klinische onderzoeken waarbij meer dan 4 200 vrouwen gerekruteerd werden en die depotmedroxyprogesteronacetaat kregen als contraceptie gedurende perioden gaande tot 7 jaar. De vaakst (> 5%) gemelde bijwerkingen waren verhoogd gewicht (69%), verlaagd gewicht (25%), hoofdpijn (16%), zenuwachtigheid (11%), abdominale pijn of ongemak (11%), duizeligheid (6%) en verminderd libido (6%).

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000 , <1/100	Zelden ≥ 1/10 000, <1/1 000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd					Meningeoom
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio-oedeem
Endocriene aandoeningen					Verlengde anovulatie, vollemaans-gezicht
Psychische stoornissen	Zenuwachtig-heid	Depressie, verminderd libido	Slapeloosheid		Anorgasme
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Epileptische aanval, slaperigheid		
Bloedvat-aandoeningen			Warmteopwellingen	Embolie en trombose, tromboflebitis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn, abdominale ongemak	Misselijkheid, abdominale distensie			
Lever- en galaandoeningen			Leverstoornissen	Geelzucht	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Alopecie, acne, huiduitslag	Hirsutisme, urticaria, pruritus		Verworven lipodystrofie*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn			Arthralgie, spierspasmen, osteoporose, osteoporotische fracturen
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		Vaginale afscheiding, borstgevoeligheid	Niet-functionele baarmoederlijke bloedingen (onregelmatig, verhoging, vermindering, spotting), galactorroe, bekkenpijn		Vaginitis, amenorroe, borstpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Longembolie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen		Vloeistofretentie, asthenie		Pyrexie, pijn/gevoeligheid op de injectieplaats*	Vermoeidheid, reacties op de injectieplaats*, aanhoudende atrofie/inkeping/kuiltje ter hoogte van de injectieplaats*, knobbel/verdikking op de injectieplaats*
Onderzoeken	Gewicht verhoogd, gewicht verlaagd				Verlaagde botdichtheid, glucose-tolerantie verlaagd
*ADR geïdentificeerd sinds de commercialisering					

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en

risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Medroxyprogesteronacetaat wordt zeer goed getolereerd. In geval van overdosering kunnen misselijkheid en braken optreden. Een onttrekkingsbloeding is mogelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Medroxyprogesteronacetaat (17-alfa-hydroxy-6-alfa-methylprogesteronacetaat) is een derivaat van progesteron.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen. ATC-code: G03AC06

Na IM injectie vertoont DEPO-PROVERA een langdurige progestatieve werking.
Medroxyprogesteronacetaat is een progestageen dat vrij is van oestrogene en androgene activiteit. DEPO-PROVERA inhibeert de secretie van hypofysaire gonadotrofinen, waardoor folliculaire rijping en ovulatie worden verhinderd en brengt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een verdikking van het cervixslijm teweeg waardoor het sperma de toegang tot de baarmoeder wordt belemmerd. Het is misschien dankzij deze werking dat DEPO-PROVERA de vasomotorische symptomen van de menopauze verlicht. Bij de man onderdrukken geschikte dosissen DEPO-PROVERA de functie van de Leydig cellen (d.w.z. zij stoppen de productie van endogeen testosteron).
Medroxyprogesteronacetaat veroorzaakt tevens typische progestatieve wijzigingen in het cervixslijm:

- verhindert varenkristallisatie ("ferning")
- verhoogt de viscositeit die de penetratie door het sperma moeijlker maakt.

De rijpingsindex van het vaginale epitheel (verhoging van het aantal intermediaire cellen) wordt eveneens gewijzigd.
De doeltreffendheid van farmacologische dosissen van DEPO-PROVERA bij kanker houdt waarschijnlijk verband met een activiteit ter hoogte van de hypothalamo-hypofyso-gonadale as en de oestrogeenreceptoren alsook met het metabolisme van steroïden in het weefsel.
Net als progesteron is medroxyprogesteronacetaat thermogeen.
Klinisch werd geen enkele remming van de activiteit van de bijnierschors gemerkt bij dosissen die gebruikt worden om de ovulatie te remmen. Een activiteit van het corticoïde type kan zich manifesteren bij toediening van zeer hoge dosissen (500 mg of meer per dag), zoals gebruikt wordt bij de behandeling van bepaalde kankers.

Wijzigingen van de botmineraaldichtheid bij volwassen vrouwen
Een studie ter vergelijking van de veranderingen in BMD bij vrouwen die DMPA-SC 104 mg gebruiken met deze bij vrouwen die DMPA-IM gebruiken, toonde na twee jaar behandeling een gelijkaardig verlies in BMD tussen beide groepen. De gemiddelde procentuele veranderingen in BMD in de DMPA-SC groep zijn opgesomd in tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruiken per skeletale site.

Tijd onder behan-deling	Lumbale wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)
1 jaar	166	-2,7 (-3,1 tot -2,3)	166	-1,7 (-2,1 tot -1,3)	166	-1,9 (-2,5 tot -1,4)
2 jaar	106	- 4,1 (-4,6 tot -3,5)	106	-3,5 (-4,2 tot -2,7)	106	-3,5 (-4,3 tot -2,6)

BI = Betrouwbaarheidsinterval

In een andere gecontroleerde klinische studie vertoonden vrouwen die DMPA-IM gebruikten gedurende perioden gaande tot 5 jaar verminderingen van de gemiddelde BMD van 5-6% in de heup en de wervelkolom, vergeleken met een controlegroep die geen significante wijzigingen vertoonde. De vermindering van de BMD was meer uitgesproken gedurende de eerste twee jaren van gebruik, en was geringer in de loop van de volgende jaren. Gemiddelde wijzigingen van de lumbale botmineraaldichtheid van –2,9%, -4,1%, -4, 9%, -4,9% en –5,4% werden waargenomen na respectievelijk 1, 2, 3, 4 en 5 jaar. De gemiddelde verminderingen van de BMD in de totale heup en de femurhals waren vergelijkbaar. Wij verwijzen naar de onderstaande tabel 2 voor verdere bijzonderheden.

Na het staken van het gebruik van DMPA-IM steeg de BMD naar de basislijnwaarden gedurende de nabehandelingsperiode. Een langere behandelingsduur was geassocieerd met een trager herstel van BMD.

In dezelfde klinische studie werden een beperkt aantal vrouwen die gedurende 5 jaar DMPA-IM hadden gebruikt, na stopzetting van het gebruik van DMPA-IM 2 jaar opgevolgd. De BMD steeg richting de basislijnwaarden gedurende de 2-jarige periode na de behandeling. Twee jaar nadat met de DMPA-injecties was gestopt, was de gemiddelde BMD op alle drie de skeletale sites gestegen, maar bleef er sprake van tekorten (zie tabel 2 hieronder).

Tabel 2. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij volwassenen per skeletale site en per cohorte na 5 jaar behandeling met DMPA-IM en na 2 jaar nabehandeling of 7 jaar observatie (controle).

Tijd in de studie	Wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	DMPA	Controle	DMPA	Controle	DMPA	Controle
5 jaar*						
n Gemiddelde (SD) 95% BI	33 -5,4% (3,57) -6,65; -4,11	105 0,4% (3,27) -0,20; 1,06	21 -5,2% (3,60) -6,80; -3,52	65 0,2% (3,18) -0,60; 0,98	34 -6,1% (4,68) -7,75; -4,49	106 -0,3% (5,22) -1,27; 0,73
7 jaar**						
n Gemiddelde (SD) 95% BI	12 -3,1% (3,15) -5,13; -1,13	60 0,5% (3,65) -0,39; 1,49	7 -1,3% (4,95) -5,92; 3,23	39 0,9% (3,81) -0,29; 2,17	13 -5,4% (2,73) -7,03; -3,73	63 -0,0% (5,88) -1,51; 1,45

*De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende deze periode geen hormonale anticonceptie gebruikten.
** De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en daarna gedurende maximum 2 jaar gevolgd werden en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende 7 jaar geen hormonale anticonceptie gebruikten.
SD = Standaarddeviatie
BI = Betrouwbaarheidsinterval

BMD wijzigingen bij vrouwelijke adolescenten (12-18 jaar)

De resultaten van een open-label niet gerandomiseerde klinische studie betreffende DMPA-IM (150 mg IM om de 12 weken tot 240 weken (4,6 jaar), gevolgd door metingen na de behandeling) bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) toonden ook aan dat het gebruik van IM medroxyprogesteronacetaat geassocieerd was met een significante daling van de BMD tegenover de basislijn. Bij de patiëntes die ≥4 injecties/periode van 60 weken kregen, bedroeg de gemiddelde daling van de BMD van de lumbale wervelkolom -2,1% na 240 weken (4,6 jaar); de gemiddelde dalingen voor de totale heup en de femurhals bedroegen respectievelijk -6,4% en -5,4%. Zie tabel 3.
Een niet vergelijkbare cohort van niet vergelijkbare niet behandelde patiëntes met initiële botparameters die van de gebruiksters van DMPA verschilden, vertoonde daarentegen op 240 weken gemiddelde verhogingen van de BMD van 6,4 %, 1,7 % en 1,9 % voor respectievelijk de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

Tabel 3. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij adolescenten die ≥4 injecties per periode van 60 weken per skeletale site kregen

Duur van de behandeling	DMPA-IM	
	N	Gemiddelde % wijziging [95% BI]
BMD totale heup		
Week 60 (1,2 jaar)	113	-2,7 [-3,27; -2,11]
Week 120 (2,3 jaar)		
Week 180 (3,5 jaar)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Week 240 (4,6 jaar)		
	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD femurhals		
Week 60	113	-2,9 [-3,71; -2,15]
Week 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Week 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Week 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD lumbale wervelkolom		
Week 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Week 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Week 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Week 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Resultaten van de opvolging na behandeling van adolescente deelnemers van dezelfde studie die ten minste 1 DMPA-injectie kregen en bij wie ten minste 1 follow-up BMD-meting uitgevoerd werd na stopzetting van DMPA-IM worden weergegeven in tabel 4. Het mediane aantal injecties dat de deelnemers kregen in dit cohort gedurende de behandelingsfase was 9. Op het moment van de laatste DMPA-injectie bedroegen de procentuele wijzigingen in BMD tegenover de basislijn in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk de wervelkolom, de totale heup en de femurhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde BMD-tekorten zich tot de basislijnwaarden nadat de DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de basislijnwaarden deed zich voor na 1,2 jaar bij de lumbale wervelkolom, na 4,6 jaar bij de totale heup en na 4,6 jaar bij de femurhals. Het is nochtans belangrijk te vermelden dat een groot aantal patiëntes uit de studie stapten, deze resultaten zijn bijgevolg gebaseerd op een klein aantal patiëntes en sommige patiëntes hadden nog steeds BMD-tekorten van de totale heup na 240 weken. Een langere behandelingsduur en roken werden in verband gebracht met een langzamer herstel. Zie tabel 4 hieronder.

Tabel 4. Gemiddelde procentuele wijzigingen (95% Betrouwbaardheidsintervallen) in BMD tegenover de basislijn bij adolescenten na stopzetting van DMPA

Aantal weken na stopzetting DMPA	N	Mediaan aantal injecties	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen basislijn en einde behandeling	95% BI	Gemiddelde % wijzigingen (SE) tussen basislijn en post-DMPA-bezoek	95% BI
BMD totale heup						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	NVT	
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 femurhals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	NVT	
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 lumbale wervelkolom						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	NVT	
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 = Standard Error (standaardfout)
BI = Betrouwbaarheidsinterval

Relatie tussen fractuurincidentie en gebruik van DMPA-IM (150 mg) bij vrouwen die zwanger kunnen worden

In een grote retrospectieve cohortstudie met gegevens van de General Practice Research Database (GPRD) werden N=41.876 vrouwen opgenomen die DMPA als anticonceptie gebruikten. De studie beschikte over gegevens van deze vrouwen gedurende de 6-24 maanden vóór het eerste gebruik van DMPA en tot gemiddeld 5,5 jaar na de eerste DMPA-injectie. Het risico op fracturen bleek over de gehele lijn zowel 'voor' als 'na' het DMPA-gebruik hoger in het DMPA-cohort dan bij de niet-gebruikers. Het risico op fracturen werd vergeleken tussen de periode 'na' de eerste DMPA-injectie versus de periode 'voor' de eerste injectie: Incident Risk Ratio = 1,01 (95% BI: 0,92; 1,11), wat erop duidt dat DMPA het risico op botfracturen niet verhoogt.

De maximale follow-up in deze studie was 15 jaar. Om die reden kunnen mogelijke effecten van DMPA die zich mogelijk na de follow-upperiode van 15 jaar voordoen, niet worden vastgesteld. Belangrijk is dat in deze studie niet vastgesteld kon worden of DMPA een effect op het aantal fracturen op latere leeftijd, bijvoorbeeld na de menopauze, heeft.

Meningeoom
Op basis van de resultaten van een Franse epidemiologische case-control studie is een verband tussen medroxyprogesteronacetaat en meningeoom waargenomen. Deze studie was gebaseerd op gegevens van het Franse nationale systeem voor gezondheidsgegevens (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 18.061 vrouwen die een intracraniale operatie voor meningeoom ondergingen en 90.305 vrouwen zonder meningeoom. De blootstelling aan injecteerbaar medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3ml werd vergeleken tussen vrouwen die intracraniale chirurgie voor meningeoom hadden ondergaan en vrouwen zonder meningeoom. Uit analyses bleek een verhoogd risico op meningeoom bij gebruik van medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3 ml (9/18.061 (0,05 %) versus 11/90.305 (0,01 %), OR 5,55 (95 % BI 2,27-13,56)). Dit verhoogde risico lijkt voornamelijk te worden veroorzaakt door langdurig gebruik (≥3 jaar) van medroxyprogesteronacetaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na IM toediening wordt medroxyprogesteronacetaat langzaam vrijgegeven, wat weinig toegenomen maar constante bloedwaarden verzekert. De serumpiek wordt 4 tot 20 dagen na IM injectie bereikt. 7 tot 9 maanden na IM injectie kan men nog altijd medroxyprogesteronacetaat in het bloed terugvinden.
De binding van medroxyprogesteronacetaat aan proteïnen is ongeveer 90-95%. Het distributievolume bereikt 20±3 liter. Medroxyprogesteronacetaat passeert de bloed-hersenbarrière en gaat over in de moedermelk.
Verscheidene metabolieten van medroxyprogesteronacetaat werden beschreven zonder evenwel precies gekwantificeerd te worden.
De halfwaardetijd na IM injectie is 6 weken.
Medroxyprogesteronacetaat wordt voornamelijk in de feces uitgescheiden via de galsecreties. Ongeveer 44% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteiten van medroxyprogesteronacetaat zijn bij de soorten in de niet-klinische onderzoeken duidelijk gedefinieerd en hebben doorgaans betrekking op het endocriene systeem en het voortplantingssysteem, zoals te verwachten was met progestagenen.

Medroxyprogesteronacetaat was teratogeen bij konijnen, maar niet bij ratten, wanneer het tijdens de dracht als een enkelvoudige intramusculaire injectie werd toegediend. De waargenomen effecten bij konijnen omvatten een gespleten gehemelte en een dosisafhankelijke toename van het aantal dode jongen en niet-levensvatbare innestelingen per worp. Er werden bij de jongen van de twee soorten gemiddeld lagere geboortegewichten waargenomen. Veranderingen van de uitwendige genitaliën zijn waargenomen bij de nakomelingen van bavianen of java-apen wanneer medroxyprogesteronacetaat tijdens de dracht aan deze dieren werd toegediend.

De uitvoering van een reeks tests op het gebied van genotoxiciteit bij zoogdieren en niet-zoogdieren heeft geen genotoxisch potentieel aan het licht gebracht. Langdurige toediening in hoge dosissen van medroxyprogesteronacetaat heeft borsttumoren veroorzaakt bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350, polysorbaat 80 (E433), natriumchloride, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), water voor injectie, zoutzuur en/of natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voorgevulde spuit van 1 ml: Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Injectieflacon van 1 ml:

- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
- Bewaar de injectieflacon rechtop.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Waterige steriele suspensie voor intramusculaire injectie.

Verpakkingsgrootten:
DEPO-PROVERA 150 mg suspensie voor injectie:

- Voorgevulde spuit van 1 ml.
- 1 x injectieflacon van 1 ml, 25 x injectieflacon van 1 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Injectieflacon: juist voor gebruik krachtig schudden om een uniforme suspensie te bekomen.
Voorgevulde spuit: juist voor gebruik krachtig schudden om een uniforme suspensie te bekomen.

1. Verwijder het beschermdopje.
2. Bevestig de naald op de spuit.
3. Verwijder de beschermhuls van de naald.

De injectiespuit is gereed voor gebruik.



Na gebruik mag de injectiespuit niet meer gebruikt worden en moet de spuit weggegooid worden.
Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

DEPO-PROVERA 150 mg suspensie voor injectie
Voorgevulde spuit: BE061896
Injectieflacon van 1 ml: BE061887

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/11/1971
Datum van laatste verlenging: 29/04/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2025
BEL 25A14