

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Depo-Provera 150, suspensie voor injectie 150 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 milliliter suspensie voor injectie bevat 150 mg medroxyprogesteronacetaat.
Elke 1 milliliter voorgevulde spuit bevat 150 mg medroxyprogesteronacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Witte suspensie met pH tussen 3,0 en 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Depo-Provera 150 is geïndiceerd voor langetermijn anticonceptie bij vrouwen. Elke IM injectie voorkomt ovulatie en zorgt gedurende minimaal 12 weken (+/- 1 week) voor anticonceptie. Men dient er echter wel rekening mee te houden dat het terugkeren van de vruchtbaarheid (ovulatie) vertraagd kan zijn (zie rubriek 4.4).

Omdat verlies van botmineraaldichtheid (BMD) kan optreden bij vrouwen van alle leeftijden die depot medroxyprogesteronacetaat (DMPA) langdurig gebruiken (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), dient een inschatting van de risico's/voordelen overwogen te worden, waarbij ook rekening wordt gehouden met de afname van BMD die optreedt tijdens zwangerschap en/of borstvoeding.

Gebruik bij adolescenten (12-18 jaar)

Het gebruik van Depo-Provera 150 bij adolescenten is alleen geïndiceerd wanneer andere anticonceptiemethoden ongeschikt of onacceptabel worden geacht, vanwege de onbekende langetermijn effecten van botverlies dat geassocieerd wordt met het gebruik van Depo-Provera 150 tijdens de kritieke periode voor botgroei (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De voorgevulde spuit met Depo-Provera 150 moet vlak voor gebruik krachtig worden geschud om er zeker van te zijn dat de dosis die wordt toegediend een uniforme suspensie is .

Hoe wordt Depo-Provera 150 gebruikt?

De aanbevolen dosis is 150 mg Depo-Provera 150 om de 12 weken, toegediend via diep intramusculaire injectie in de bilspier of eventueel de bovenarm.

De suspensie voor i.m. toediening is niet geschikt voor subcutane toediening.

*Wanneer wordt Depo-Provera 150 toegediend?*Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva*Eerste injectie:*

De eerste Depo-Provera 150 injectie (i.m.) dient toegediend te worden tijdens de eerste vijf dagen van een normale menstruatiecyclus. Als de injectie wordt uitgevoerd volgens deze instructies zijn er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen nodig.

Volgende doses:

De tweede en volgende injecties dienen te worden toegediend met intervallen van 12 weken. Zolang de injectie niet later dan 7 dagen hierna wordt toegediend, is aanvullende anticonceptie (bijv. een barrièrecontraceptivum) niet nodig.

Als het tijdsinterval tussen twee i.m. injecties groter is dan 13 weken (12 weken plus 7 dagen), dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat de volgende i.m. injectie wordt toegediend en dient tevens een barrièremiddel gebruikt te worden gedurende 14 dagen na injectie. De werkzaamheid van Depo-Provera 150 is afhankelijk van de trouw aan het aanbevolen doseringsschema van de toediening.

Na een oraal combinatie anticonceptivum (OAC)

Bij het overgaan van een andere anticonceptieve methode naar Depo-Provera 150 (i.m.) dient Depo-Provera 150 zodanig te worden toegediend dat contraceptie gewaarborgd blijft, gebaseerd op het werkingsmechanisme van beide methodes.

Depo-Provera 150 dient bij voorkeur toegediend te worden op de dag na die waarop de laatste (actieve) tablet van het OAC is ingenomen, maar uiterlijk op de dag na het tabletvrije interval of laatste placebotablet (binnen 7 dagen na het innemen van de laatste pil).

Na een ander anticonceptivum met alleen progestageen (OAC met alleen een progestageen, implantaat)

Depo-Provera 150 kan bij overschakelen van een OAC met alleen een progestageen op iedere gewenste dag worden toegediend. Bij overschakelen van een implantaat kan Depo-Provera 150 respectievelijk op de dag waarop het volgende implantaat ingebracht zou moeten worden, of op de dag van verwijdering van het implantaat toegediend worden.

Na een abortus in het eerste trimester

Depo-Provera 150 dient onmiddellijk te worden toegediend.

Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6. Depo-Provera 150 dient binnen 18 dagen na de partus of na een abortus in het tweede trimester te worden toegediend. Als Depo-Provera 150 op een later tijdstip wordt toegediend dan moet de vrouw geadviseerd worden om tevens een barrièrecontraceptivum te gebruiken gedurende de eerste 14 dagen na toediening. Als in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dient eerst een zwangerschap te worden uitgesloten of moet worden gewacht tot de vrouw haar eerste gewone menstruatie heeft voordat de injectie wordt gegeven.

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van Depo-Provera 150 direct na de bevalling (puerperium) langdurige en hevige bloedingen kan veroorzaken.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van Depo-Provera 150 is onbekend. Aangezien Depo-Provera 150 hoofdzakelijk in de lever geëlimineerd wordt, is het mogelijk dat het slecht gemetaboliseerd wordt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van Depo-Provera 150 is onbekend. Aangezien Depo-Provera 150 bijna uitsluitend wordt geëlimineerd via levermetabolisme, wordt een aanpassing van de dosering bij vrouwen met nierinsufficiëntie niet nodig geacht.

Pediatrische patiënten:

DMPA-IM is niet geïndiceerd vóór de eerste menstruatie (zie rubriek 4.1 Therapeutische indicaties).

Gegevens over de IM toediening van medroxyprogesteronacetaat bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) zijn beschikbaar (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Behalve de bezorgdheid voor een verlies van BMD zouden de veiligheid en de werkzaamheid van Depo-Provera 150 dezelfde moeten zijn voor adolescenten na de menarche en volwassen vrouwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Mammopathie of het vermoeden daarvan.
- Actieve veneuze trombo-embolische aandoeningen.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.
- Een metabole botziekte in de anamnese (bijv. osteoporose).
- Bekende of vermoede zwangerschap.
- Meningeom of voorgeschiedenis van meningeom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als er sprake is van één van de hierna vermelde aandoeningen/ risicofactoren, dienen in elk individueel geval de voordelen en nadelen van gebruik van Depo-Provera 150 tegen elkaar te worden afgewogen en met de vrouw besproken, voordat zij besluit Depo-Provera 150 te gaan gebruiken. De vrouw moet worden aangeraden contact op te nemen met haar arts indien een aandoening verergert of voor het eerst optreedt. De arts dient dan te overwegen of het gebruik van Depo-Provera 150 eventueel moet worden gestaakt.

*Waarschuwingen*Verlies van botmineraaldichtheid

Het gebruik van DMPA-IM vermindert de serumoestrogenspiegels en wordt in verband gebracht met significant verlies van BMD, als gevolg van het bekende effect van oestrogentekort op de botaanmaak. Botverlies wordt groter bij een langere gebruiksduur, maar BMD lijkt toe te nemen nadat het gebruik van DMPA-IM wordt gestaakt en de ovariele oestrogeenproductie toeneemt.

Het verlies van BMD is in het bijzonder van belang gedurende de adolescentie en jongvolwassenheid, een kritische periode voor botgroei. Het is niet bekend of het gebruik van DMPA-IM bij jongere vrouwen piekbotmassa vermindert en de kans op breuken op latere leeftijd, d.w.z. na de menopauze, vergroot.

Een onderzoek naar het effect op BMD van DMPA-IM bij adolescente vrouwen toonde aan dat het gebruik werd geassocieerd met een statistisch significante afname van BMD ten opzichte van de uitgangswaarde.

Na het staken van DMPA-IM bij adolescenten keerde de gemiddelde BMD terug naar de uitgangswaarden 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). Echter, bij sommige deelnemers keerde de BMD tijdens de follow-up echter niet volledig terug naar de uitgangswaarden en bij deze groep is de uitkomst op lange termijn niet bekend.

Bij adolescenten kan Depo-Provera 150 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).

De risico's en voordelen van de behandeling dienen zorgvuldig te worden geherevalueerd bij vrouwen van alle leeftijden, die het gebruik langer dan twee jaar willen voortzetten. Vooral bij vrouwen met een kenmerkende levensstijl- en/of medische risicofactoren voor osteoporose dienen andere anticonceptiemethoden worden overwogen, voorafgaand aan het gebruik van Depo-Provera 150.

Significante risicofactoren voor osteoporose zijn o.a.:

- Alcoholmisbruik en/of gebruik van tabak
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticosteroïden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Eerdere laagenergetische fractuur
- Familiale voorgeschiedenis van osteoporose

Voor verdere informatie over BMD veranderingen bij zowel volwassen en adolescente vrouwen, zie rubriek 5.1. 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.

Irregulier bloedverlies

De meeste vrouwen die Depo-Provera 150 gebruiken zullen een verstoring van het gebruikelijke bloedingspatroon ervaren. De verandering in de menstruatie kan bestaan uit onregelmatige en onvoorspelbare bloedingen of spotting, en zelden, ernstige of ononderbroken bloeding. Bij voortdurend gebruik van Depo-Provera 150 zal het optreden van onregelmatige bloedingen afnemen en zal in toenemende mate amenorroe optreden. Als de bloedingen zeer frequent en onregelmatig zijn, dient het gebruik van een andere methode van anticonceptie overwogen te worden. Als de symptomen hardnekkig zijn, dient een biologische oorzaak uitgesloten te worden.

Kans op kanker

Langetermijn patiënt-controleonderzoek van Depo-Provera 150 gebruikers toonde geen algemene toename van de kans op ovarium-, lever- of baarmoederhalskanker en een aanhoudend, beschermend effect van het verminderen van de kans op endometriumkanker in de gebruikerspopulatie.

Borstkanker komt zelden voor bij vrouwen onder de 40, of ze nu wel of niet hormonale anticonceptie gebruiken.

De resultaten van enkele epidemiologische studies suggereren een klein verschil in het risico op het krijgen van de ziekte bij huidige en recente gebruikers in vergelijking met niet-gebruikers. Elk bovenmatig risico bij huidige en recente DMPA gebruikers is klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker, vooral bij jonge vrouwen (zie hieronder), en is niet meer duidelijk 10 jaar na het laatste gebruik. De duur van het gebruik lijkt niet van belang te zijn.

Mogelijk aantal additionele gevallen van borstkanker gediagnosticeerd tot 10 jaar na het stoppen met injecteerbare progestagenen*

Leeftijd tijdens laatste gebruik van DMPA	Aantal gevallen per 10,000 vrouwen die nooit gebruikt hebben	Mogelijke additionele gevallen per 10,000 DMPA gebruikers
20	Minder dan 1	Veel minder dan 1
30	44	2-3
40	160	10

* gebaseerd op gebruik gedurende vijf jaar

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.

Veranderingen in lichaamsgewicht

Het gebruik van Depo-Provera 150 kan gepaard gaan met enige toename van het lichaamsgewicht. Er zijn aanwijzingen dat dit het gevolg is van toename in vetweefsel en niet secundair aan een anabool effect of vochtretentie.

Terugkeer van de fertiliteit

Het anticonceptieve effect van Depo-Provera 150 is niet onmiddellijk omkeerbaar. Na staken van het gebruik van Depo-Provera 150 is de fertiliteit niet direct hersteld, maar zal het enige tijd duren voordat de normale ovulatoire cyclus is teruggekeerd. De mediane tijd tot conceptie is 10 maanden na de laatste injectie met een spreiding van 4 tot 31 maanden. Deze periode is onafhankelijk van de gebruiksduur.

Psychische aandoeningen

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.

Trombo-embolische aandoeningen

Depo-Provera 150 moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met thrombo-embolische aandoeningen in de anamnese. De arts dient bedacht te zijn op symptomen die wijzen op thrombo-embolische aandoeningen (diep veneuze trombose, longembolie, cerebrovasculaire aandoeningen en retinale trombose). Depo-Provera 150 wordt niet aangeraden voor gebruik bij deze patiënten. Het wordt aanbevolen om met Depo-Provera 150 te stoppen als bij een patiënt diep veneuze trombose optreedt tijdens het gebruik van Depo-Provera 150.

Gebruik van Depo-Provera 150 wordt niet aangeraden bij de behandeling van jeugdige vrouwen met een nog niet gestabiliseerde cyclus.

Oogaandoeningen

Het geneesmiddel mag niet opnieuw worden toegediend gedurende het onderzoek als er plotseling gedeeltelijk of geheel verlies van gezichtsvermogen optreedt, of bij het plotseling opkomen van proptosis, diplopie of migraine. Als onderzoek papiloedeem of retinale vasculaire laesies aantoon, moet het geneesmiddel niet opnieuw worden toegediend.

Voorzorgen

Aangezien progestagenen een zekere mate van vochtretentie kunnen veroorzaken, moeten patiënten met aandoeningen die hierdoor kunnen worden beïnvloed (bijvoorbeeld epilepsie, migraine, astma, hart- of nierfunctiestoornissen) nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten die met progestagenen werden behandeld, is een daling van de glucosetolerantie waargenomen. De oorzaak van die daling is nog niet opgehelderd. Diabetici die met progestagenen worden behandeld dienen daarom ook nauwlettend te worden gecontroleerd.

Wanneer endometrium- of endocervicaal weefsel histologisch onderzocht dient te worden moet de patholoog-anatoom van het gebruik van Depo-Provera 150 op de hoogte zijn.

De volgende laboratoriumonderzoeken kunnen door progestagenen worden beïnvloed: steroïdenconcentraties, gonadotrofineconcentraties en geslachtshormoonbindende globulineconcentraties in plasma en urine kunnen verlaagd zijn; stollingstestwaarden op protrombine (factor II), factor VII, VIII, IX en X kunnen verhoogd zijn; leverenzymen kunnen verhoogd zijn.

Onverwachte vaginale bloeding gedurende behandeling met MPA dient onderzocht te worden.

Indien geelzucht optreedt, moet overwogen worden het middel niet opnieuw toe te dienen.

Medisch onderzoek en controle

Voordat met Depo-Provera 150 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (4.3) en waarschuwingen (4.4). Onderzoek naar menstruatiestoornissen zoals oligomenorroe en amenorroe dient vóór prescriptie plaats te vinden. De frequentie en aard van verdere periodieke controles worden individueel bepaald op geleide van het klinisch oordeel.

Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat met Depo-Provera 150 begonnen wordt.

Bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties

De vrouwen dienen ervan op de hoogte te worden gebracht dat Depo-Provera 150 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.

Lipidenmetabolisme

De effecten van medroxyprogesteronacetaat op lipidenmetabolisme zijn bestudeerd, maar er kon geen duidelijk effect aangetoond worden. In studies werden toenamen en afnamen in totaal cholesterol, triglyceriden en low-density lipoproteïn (LDL) waargenomen. Het gebruik van Depo-Provera 150 lijkt geassocieerd te zijn met een 15-20% afname in serumconcentraties van high density lipoproteïn (HDL) cholesterol, die een beschermende werking hebben tegen hart- en vaatziekten. De klinische gevolgen van deze waarneming zijn onbekend. Voorafgaand aan het gebruik moet een mogelijk toegenomen risico op coronaire ziekten in overweging worden genomen.

Dit product bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat, hetgeen allergische reacties (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasmen kan veroorzaken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer tijdens het gebruik van hoge doses oraal MPA aminoglutethimide wordt toegediend kan dit leiden tot een significante daling in de serumconcentratie van medroxyprogesteronacetaat.

MPA wordt in vitro primair gemetaboliseerd door hydroxylatie via CYP3A4. Specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies om de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers op MPA te beoordelen zijn niet uitgevoerd en daarom zijn de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers onbekend.

Interacties met andere geneesmiddelen zijn incidenteel gerapporteerd, een causaal verband is echter niet aangetoond. Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen dient met de mogelijkheid van een interactie rekening te worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Depo-Provera 150 is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Een aantal meldingen duidt op een verband tussen intra-uteriene blootstelling aan progestatieve geneesmiddelen in het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij de mannelijke en vrouwelijke foetus. Wanneer Depo-Provera 150 tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van Depo-Provera 150, moet de patiënte worden gewaarschuwd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Eén studie liet zien dat zuigelingen van onbedoelde zwangerschappen die 1 of 2 maanden na injectie met Depo-Provera 150 optraden, een verhoogde kans op een laag geboortegewicht hadden; dit wordt op zijn beurt in verband gebracht met een verhoogd risico op neonatale sterfte. Het totale risico hierop is echter zeer laag omdat zwangerschappen tijdens behandeling met Depo-Provera 150 zelden voorkomen.

Bij kinderen die zijn blootgesteld aan MPA tijdens de zwangerschap en die zijn gevolgd tot aan adolescentie, zijn er geen aanwijzingen gevonden voor een negatieve invloed op hun lichamelijke, intellectuele, seksuele of sociale ontwikkeling.

Borstvoeding

Er zijn lage waarneembare hoeveelheden van het geneesmiddel aangetroffen in de melk van moeders die MPA krijgen. Bij vrouwen die borstvoeding geven en worden behandeld met Depo-Provera 150, is er geen negatieve invloed op de samenstelling, kwaliteit en hoeveelheid melk. Neonaten en zuigelingen die door moedermelk zijn blootgesteld aan MPA, zijn onderzocht op ontwikkelings- en gedragseffecten tijdens de puberteit. Er zijn geen negatieve effecten waargenomen. Echter, vanwege de beperkingen van de gegevens met betrekking tot de effecten van MPA in zuigelingen jonger dan zes weken, dient Depo-Provera 150 niet eerder dan zes weken na de bevalling gegeven te worden wanneer het enzymstelsel van het kind meer ontwikkeld is.

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

Er zijn geen gegevens bekend over effecten van dit product op de rijvaardigheid. Indien bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel optreden, kunnen die invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Depo-Provera 150.

Onderstaande tabel bevat een lijst van bijwerkingen en de frequentie ongeacht de oorzaak gebaseerd op gegevens afkomstig uit klinische onderzoeken waarin meer dan 4.200 vrouwen waren opgenomen die gedurende tot 7 jaar DMPA als anticonceptie ontvingen. De bijwerkingen die het meest werden gemeld ($\geq 5\%$) waren gewichtstoename (69%), gewichtsafname (25%), hoofdpijn (16%), nervositeit (11%), buikpijn of abdominaal ongemak (11%), duizeligheid (6%) en verminderd libido (5%).

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de onderstaande categorieën. Deze zijn als volgt:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer Zelden	(< $1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd					Meningeoom
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfecties		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Anemie, bloedziekte	
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen overgevoelighed	Anafylactoïde reactie, anafylactische reactie, angio-oedeem	
Endocriene aandoeningen				Verlenging anovulatie (zie rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Eetluststoornis			
Psychische stoornissen	Zenuwachtigheid	Depressie, verminderd libido	Slapeloosheid	Anorgasmie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Paresthesie, epileptische aanval, slaperigheid	Syncope, paralyse, gelaatsparalyse	
Bloedvat-aandoeningen		Spataderen	Opvliegers	Diep veneuze trombose, tromboflebitis, embolie	

				en trombose	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu	Longembolie, heesheid	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, abdominaal ongemak	Misselijkheid, opgeblazen gevoel		Gastro-intestinale stoornissen, rectale bloeding	
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	Geelzucht	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Alopecia, acne, rash, pigmentatie stoornis	Hirsutisme, pruritus, urticaria	Verworven lipodystrofie *	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn		Artralgie, spierspasmen, osteoporose, sclerodermie	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Vaginale afscheiding, gevoelige borsten, dysmenorroe	Menstruatiestoornis (onregelmatig, toename, afname, spotting), galactorroe, dyspareunie, onderdrukte borstvoeding, bekkenpijn	Vaginitis, endometriale hyperplasie, vaginale cysten, amenorroe, borstpijn, veranderingen in borstomvang, tepelexsudaat bloedig, borstknobbels, verlengde infertiliteit (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vochtretentie/oedeem, asthenie	Pijn op de borst	Pyrexie, vermoeidheid, dorst, reactie op de injectieplaats*, persistente atrofie/indeuking-/vorming van kuiltjes op de injectieplaats*, nodus/knobbel op de	

				injectieplaats *, Pijn/gevoeligheid op de injectieplaats *, zwelling, gevoel van zwangerschap	
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsafname			Botdensiteit verlaagd, glucosetolerantie verlaagd	

*Bijwerking post-marketing vastgesteld

Aanvullende bijwerkingen die gemeld zijn tijdens Post-Marketing ervaring:

Post-marketing zijn zeldzame gevallen van osteoporose gemeld inclusief fracturen als gevolg van osteoporose bij patiënten die medroxyprogesteronacetaat i.m. krijgen toegediend.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Andere maatregelen dan het stopzetten van de behandeling zijn niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, progestagenen.
ATC-code: G03AC06

Depo-Provera 150 is een waterige suspensie van medroxyprogesteronacetaat, een krachtig synthetisch progestageen met langdurig hormonaal effect, voor intramusculaire toediening.

Het remt de secretie van de hypofysaire gonadotrofinen waardoor follikelrijping en ovulatie wordt voorkomen en veroorzaakt een verdikking van het baarmoederhalslijm wat de toegang van sperma in de uterus remt.

Effecten op de botdichtheid

Veranderingen in de botmineraaldichtheid bij volwassen vrouwen

Een studie ter vergelijking van de veranderingen in BMD bij vrouwen die DMPA-SC 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 uitgangswaarde bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruiken per skeletale site.

Tijd onder behandeling	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.

Na het staken van het gebruik van DMPA-IM steeg de BMD naar de uitgangswaarden gedurende de nabehandelperiode. 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 uitgangswaarden 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 uitgangswaarde 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	33	105	21	65	34	106
Gemiddelde (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% BI	-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 jaar**						
n	12	60	7	39	13	63
Gemiddelde (SD)	-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% BI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-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 uitgangswaarde. 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.

Daarentegen vertoonde een niet-vergelijkbaar cohort van niet-vergeleken, niet-behandelde patiënten met andere initiële botparameters dan die van DMPA-gebruiksters bij 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 uitgangswaarde 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; -2,12]
Week 120 (2,3 jaar)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Week 180 (3,5 jaar)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Week 240 (4,6 jaar)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD femurhals		
Week 60	113	-2,9 [-3,72; -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 uitgangswaarde in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk wervelkolom, de totale heup en de femurhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde BMD-tekorten zich tot de uitgangswaarden nadat de DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de uitgangswaarden 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 patiënten en sommige patiënten 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% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de uitgangswaarde bij adolescenten na stopzetting van DMPA

Aantal weken na stopzetting DMPA	N	Mediaan aantal injecties	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen uitgangswaarde en einde behandeling	95% BI	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen uitgangswaarde 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.

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

Absorptie

Na intramusculaire toediening wordt MPA langzaam afgegeven, resulterend in lage, maar aanhoudende waarden in de circulatie. Onmiddellijk na intramusculaire toediening van 150 mg/ml MPA waren de plasmaspiegels $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Twee weken later waren de waarden $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. De gemiddelde tijd tot piekwaarden is ongeveer 4 tot 20 dagen na intramusculaire dosering. Serum medroxyprogesteronacetaat spiegels nemen geleidelijk af en blijven relatief constant op ongeveer 1 ng/ml gedurende 2-3 maanden. Circulerende spiegels kunnen 7 tot 9 maanden na intramusculaire toediening gedetecteerd worden.

Distributie

MPA is voor ongeveer 90 tot 95% gebonden aan eiwitten. Het distributievolume is volgens rapportage 20 ± 3 liter. Medroxyprogesteronacetaat passeert de bloedhersenbarrière en de placenta (zie rubriek 4.6). Lage medroxyprogesteronacetaatspiegels zijn gedetecteerd in de melk van zogende vrouwen (zie rubriek 4.6) die 150 mg medroxyprogesteronacetaat intramusculair toegediend kregen.

Biotransformatie

MPA wordt gemetaboliseerd in de lever.

Ten minste 11 metabolieten werden geïdentificeerd, sommige ervan doch niet alle zijn geconjugeerd. De voornaamste aangetoonde metaboliet is 6α -methyl- 6β , 17α , 21-trihydroxy-4-pregneen-3, 20 dion-17-acetaat.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd na een enkelvoudige intramusculaire injectie bedraagt circa 6 weken. Medroxyprogesteronacetaat wordt voornamelijk via de feces uitgescheiden, via biliaire secretie. Ongeveer 30% van een intramusculaire dosis wordt na 4 dagen uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese, verstoring van de fertiliteit

Langdurige intramusculaire toediening van medroxyprogesteronacetaat (DMPA) liet het ontstaan van borsttumoren in beagles zien. Er was geen bewijs van een carcinogeen effect geassocieerd met de orale toediening van MPA in ratten en muizen.

Medroxyprogesteronacetaat was niet mutageen in een serie *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitassays. In hoge doseringen is medroxyprogesteronacetaat een antivruchtbaarheidsmiddel en van hoge doseringen is het te verwachten dat ze de fertiliteit schaden tot het stoppen van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80 (E433)
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Macrogol 3350
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524) en zoutzuur (E507)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Klasse I voorgevulde glazen spuit à 1 ml met butylrubberen plunjerstopper.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing voor de voorgevulde spuit:

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 06602

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 1973

Datum van laatste verlenging: 04 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1: 15 januari 2025.

NLD 25A07