

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Depo-Provera 500, suspensie voor injectie 500 mg/3,3 ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

3,3 ml suspensie voor injectie bevat 500 mg medroxyprogesteronacetaat (150 mg/ml).

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 500 kan worden toegepast bij de behandeling van hormoongevoelige tumoren zoals inoperabel endometriumcarcinoom en gemetastaseerd mammacarcinoom bij vrouwen in de menopauze.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

###### *Endometriumcarcinoom*

Als aanvangstherapie worden intramusculair doses van 400 tot 1000 mg Depo-Provera 500 per week aanbevolen. Indien binnen enkele weken of maanden verbetering intreedt en de ziekte gestabiliseerd lijkt, kan het mogelijk zijn de verbetering te handhaven op een lage dosis van 400 mg per maand.

###### *Mammacarcinoom*

Als aanvangstherapie worden intramusculair doses aanbevolen van 500 tot 1000 mg Depo-Provera 500 per dag, gedurende 28 dagen. Daarna dient overgeschakeld te worden naar een onderhoudstherapie bestaande uit 500 mg tweemaal per week en deze wordt aangehouden zolang respons op de behandeling wordt waargenomen. Bij mammacarcinoom kan de respons op een hormonale therapie (Depo-Provera 500) soms pas na 8 tot 10 weken behandeling manifest worden. Indien een snelle progressie van de ziekte optreedt, dient de behandeling met Depo-Provera 500 te worden gestaakt.

###### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing voor Depo-Provera 500 bij pediatrische patiënten.

##### Wijze van toediening

Depo-Provera 500 dient vlak voor gebruik krachtig te worden geschud om er zeker van te zijn dat de dosis die wordt toegediend een uniforme suspensie is.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige insufficiëntia cordis.
- Hypertensie en recidiverende trombo-embolische ziekten.
- Ernstige leveraandoeningen zoals cholestatische icterus of hepatitis (of een anamnese hiervan indien de uitslag van de leverfunctietests niet is genormaliseerd), levertumoren, Rotorsyndroom en Dubin-Johnson-syndroom.
- Zelden voorkomende aandoeningen waarvan bekend is dat ze door geslachtshormonen kunnen worden beïnvloed en die tijdens zwangerschap of het gebruik van geslachtshormonen zijn ontstaan of verergerd, te weten ernstige pruritis, cholestatische icterus, herpes gestationis, porfyrie en otosclerose.
- Vaginale bloeding van onbekende oorzaak.
- Bloeding van de urinewegen van onbekende oorzaak.
- (Vermoede) zwangerschap.
- Afwijkingen in de mammae van onbekende oorzaak.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Patiënten met depressie in de anamnese dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd; indien een ernstige depressie zich opnieuw mocht voordoen, dient de medicatie te worden stopgezet.

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.

De patholoog-anatoom die preparaten (met endometrium- of endocervicaal weefsel) ter onderzoek krijgt aangeboden, dient van de behandeling met Depo-Provera 500 op de hoogte te worden gebracht.

De volgende laboratoriumonderzoeken kunnen door progestagenen worden beïnvloed: steroïdenconcentraties, gonadotrofineconcentraties en geslachtshormoonbindende globuline concentraties 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. Bovendien kan het gebruik van medroxyprogesteronacetaat gedeeltelijke bijnierinsufficiëntie (verminderde hypofyse-bijnier as) veroorzaken tijdens de metyrapontest. Daarom dient te worden vastgesteld of de bijnierschors in staat is om op ACTH te reageren alvorens metyrapon wordt toegediend.

Het gebruik van Depo-Provera 500 kan gepaard gaan met een 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.

Bij patiënten die acute visusstoornissen, exofthalmus, diplopie of migraineachtige hoofdpijn krijgen dient een zorgvuldig oftalmologisch onderzoek te worden verricht om papiloedeem of retinale vaatlaesies uit te sluiten, alvorens de therapie mag worden voortgezet.

Na herhaalde injecties ontstaan in de meeste gevallen amenorroe en anovulatie die wel tot 18 maanden en soms langer na het staken van de therapie kunnen aanhouden.

Medroxyprogesteronacetaat kan Cushing-achtige symptomen veroorzaken.

Tijdens de behandeling met Depo-Provera 500 zijn anafylactische en anafylactoïde reacties gemeld.

Bij hoge doses Depo-Provera 500 (500 mg of meer) wordt vrijwel steeds remming van de bijnierschors gezien. Bij het staken van de behandeling dient daarom met de mogelijkheid van bijnierschorsinsufficiëntie rekening te worden gehouden.

Medroxyprogesteronacetaat kan leiden tot een afname van ACTH- en hydrocortisonbloedspiegels.

#### *Trombo-embolische aandoeningen*

Depo-Provera 500 dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met thrombo-embolische aandoeningen in de anamnese. De arts dient bedacht te zijn op symptomen die wijzen op trombo-embolische aandoeningen (diep veneuze trombose, longembolie, cerebrovasculaire aandoeningen en retinale trombose). Depo-Provera 500 wordt niet aangeraden voor gebruik bij deze patiënten. Het wordt aanbevolen om met Depo-Provera 500 te stoppen als bij een patiënt diep veneuze trombose optreedt tijdens het gebruik van Depo-Provera 500.

#### *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 500 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 dient een mogelijk toegenomen risico op coronaire ziekten in overweging te worden genomen.

#### *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 oestrogenproductie toeneemt.

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.

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 corticosteroiden
- Lage body mass index of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimie
- Eerdere laagenergetische fractuur
- Familiale voorgeschiedenis van osteoporose

Voor verdere informatie over BMD veranderingen, 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.

#### Meningeoom

Er zijn gevallen van meningeoom (enkelvoudige en meervoudige) gemeld bij patiënten die gedurende langere tijd (enkele jaren) werden behandeld met medroxyprogesteronacetaat. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeoom in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet per geval de noodzaak van verdere behandeling met medroxyprogesteronacetaat zorgvuldig worden overwogen, rekening houdend met de individuele voordelen en risico's. In sommige gevallen werd krimp van het meningeoom waargenomen na stopzetting van de behandeling met depot medroxyprogesteronacetaat.

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

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 medroxyprogesteronacetaat aminoglutethimide wordt toegediend kan dit leiden tot een significante daling in de serumconcentratie van medroxyprogesteronacetaat.

Medroxyprogesteronacetaat wordt in vitro primair gemetaboliseerd door hydroxylatie via CYP3A4. Specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies om de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers op medroxyprogesteronacetaat 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 500 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 500 tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van Depo-Provera 500, dient de patiënte te 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 medroxyprogesteronacetaat IM (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 medroxyprogesteronacetaat IM zelden voorkomen.

Bij kinderen die zijn blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat 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 medroxyprogesteronacetaat krijgen. Bij vrouwen die borstvoeding geven en worden behandeld met medroxyprogesteronacetaat IM (Depo-Provera 150) is er geen negatieve invloed op de samenstelling,

kwaliteit en hoeveelheid melk. Neonaten en zuigelingen die door moedermelk zijn blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat 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 medroxyprogesteronacetaat in zuigelingen jonger dan zes weken, dient Depo-Provera 500 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 en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onderstaande tabel bevat een lijst van bijwerkingen en de frequentie, ongeacht de oorzaak gebaseerd op gegevens afkomstig van 1.337 patiënten die MPA ontvingen in 4 belangrijke onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van MPA voor oncologische indicaties werd beoordeeld.

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

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

De meest gemelde bijwerkingen voor medroxyprogesteronacetaat in klinische oncologiestudies (komt voor bij minder dan 10% van de patiënten) omvatten slaperigheid, duizeligheid, braken, oedeem. Congestief hartfalen en longembolie zijn soms voorgekomen (tussen 0,1% en 1% van de patiënten) en myocardinfarct en herseninfarct zijn zelden voorgekomen (in minder dan <0,1% van de patiënten).

Op basis van klinische studies en post-marketing ervaring zijn de volgende bijwerkingen in onderstaande tabel gemeld als geneesmiddelgerelateerd. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de onderstaande categorieën.

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>				Meningeoom
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>		Angio-oedeem	Geneesmiddel enovergevoelighed	Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>		Cushingoïde verschijnselen		Verlenging anovulatie (zie rubriek 4.4)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Gewichtsschommelingen,	Verergering van diabetes mellitus, hypercalciëmie		

	gestimuleerde eetlust			
<b>Psychische stoornissen</b>	Slapeloosheid	Depressie, euforische stemming, libidoverlies	Zenuwachtigheid	Verwarde toestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, trillerigheid		Herseninfarct, slaperigheid	Adrenerg syndroom, aandachtsstoornissen
<b>Oogaandoeningen</b>				Diabetische cataract, netvliesembolie en -trombose, afgenomen gezichtsvermogen
<b>Hartaandoeningen</b>		Congestief hartfalen	Myocardinfarct	Tachycardie, hartkloppingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Tromboflebitis	Embolie en trombose	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen</b>		Longembolie		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Braken, obstipatie, misselijkheid	Diarree, droge mond		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Hyperhidrose	Acne, hirsutisme	Alopecia, rash	Verworven lipodystrofie*, urticaria, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Spierspasmen		Osteoporose
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				Glycosurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Menstruatiestoornis (onregelmatig, toename, afname, spotting), borstpijn		Amenorroe, erosie van de cervix, cervicale afscheiding, galactorroe
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Reactie op de injectieplaats*, oedeem	Pijn op de injectieplaats/gevoeligheid*	Malaise, pyrexie	Persistente atrofie/indeuking/vorming van

	/vochtretentie, vermoeidheid			kuiltjes op de injectieplaats*, nodus/knobbel op de injectieplaats*
<b>Onderzoeken</b>			Verlaagde glucosetolerantie, verhoogde bloeddruk	Abnormale leverfunctietesten, verhoging van het aantal witte bloedcellen, verhoging van het aantal bloedplaatjes

\*Bijwerking post-marketing vastgesteld

Bij herhaalde injecties komt pijn frequent voor en bij 10-25% van de patiënten een gluteaal abces. Er kan dan overgeschakeld worden naar een orale behandeling met hoge doses medroxyprogesteronacetaat.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Na overdosering met medroxyprogesteronacetaat zijn misselijkheid, buikpijn en braken als symptomen te verwachten. Er hoeft geen therapie te worden ingesteld. Zo nodig symptomatisch behandelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonen en gerelateerde stoffen, progestagenen, ATC-code: L02AB02

Medroxyprogesteronacetaat is een synthetisch progestageen dat na i.m. injectie een langdurige progestatieve werking heeft. Het heeft antioestrogene, antiandrogene en antigonadotrope eigenschappen.

Medroxyprogesteronacetaat is een progestativum dat vrij is van oestrogene activiteit. De androgene activiteit kan als minimaal worden beschouwd.

Depo-Provera 500 remt de secretie van de hypofysaire gonadotrofinen, waardoor follikelrijping wordt voorkomen, wat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd langdurige ovulatierepressie veroorzaakt. Bij mannen onderdrukt Depo-Provera 500 de functie van de cellen van Leydig, waardoor de endogene testosteronproductie afneemt.

Het effect van farmacologische doses van medroxyprogesteronacetaat bij hormoongevoelige neoplasmata kan mogelijk worden verklaard door de werking van dit preparaat op de hypofysaire/gonadale as, op de oestrogenreceptoren en op het steroïdenmetabolisme in de weefsels.

Studies geven aan dat hoge doses Depo-Provera 500 een duidelijke objectieve en subjectieve verbetering kunnen bewerkstelligen bij patiënten met inoperabel, recidiverend of gemetastaseerd endometriumcarcinoom.

Hoge doses Depo-Provera 500 geven een objectieve remissie bij 30 tot 40% van de vrouwen in de menopauze met gemetastaseerd mammacarcinoom. Uit studies is gebleken dat dit voornamelijk geldt voor de behandeling van metastasen in de weke delen, de longen, de pleura of bot.

#### 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)
<b>1 jaar</b>	166	-2,7 (-3,1 tot -2,3)	166	-1,7 (-2,1 tot -1,3)	166	-1,9 (-2,5 tot -1,4)
<b>2 jaar</b>	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



<b>5 jaar*</b>						
n	33	105	21	65	34	106
Gemiddelde	-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)
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
<b>7 jaar**</b>						
n	12	60	7	39	13	63
Gemiddelde	-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% 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

#### 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 ( $\geq 3$  jaar) van medroxyprogesteronacetaat.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na intramusculaire toediening wordt medroxyprogesteronacetaat langzaam afgegeven, resulterend in lage, maar aanhoudende waarden in de circulatie. Onmiddellijk na intramusculaire toediening van 150 mg/ml medroxyprogesteronacetaat 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

Medroxyprogesteronacetaat is voor ongeveer 90 tot 95% gebonden aan eiwitten. Een distributievolume van  $20 \pm 3$  liter is gerapporteerd. Medroxyprogesteronacetaat en zijn metabolieten zijn ruim verspreid in de weefsels, ondermeer in het zenuwstelsel, de nieren en de placenta. Lage medroxyprogesteronacetaatspiegels zijn gedetecteerd in de melk van zogende vrouwen die 150 mg medroxyprogesteronacetaat intramusculair toegediend kregen.

#### Biotransformatie

Medroxyprogesteronacetaat wordt gemetaboliseerd in de lever.

De halfwaardetijd van nagenoeg 6 weken berust niet op de eliminatie- maar wel op de absorptiesnelheid. Ten minste 11 metabolieten werden geïdentificeerd, sommige ervan doch niet alle zijn geconjugeerd. De voornaamste aangetoonde metaboliet is  $6\alpha$ -methyl- $6\beta$ ,  $17\alpha$ , 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 waarbij de galsecretie waarschijnlijk een rol speelt. 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 medroxyprogesteronacetaat in ratten en muizen.

Medroxyprogesteronacetaat was niet mutageen in een serie *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitassays.

In dierstudies werden bij hoge doseringen medroxyprogesteron gedurende de dracht effecten waargenomen op de ontwikkeling (gespleten gelaat in muis en konijn, afwijkende ontwikkeling van geslachtsorganen in rat en aap).

## **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**

5 jaar

### **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 glazen flacon à 3,3 ml met butylrubberen stop.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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 09049

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1980

Datum van laatste verlenging: 31 december 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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