

1. LEGEMIDLETS NAVN

Depo-Provera 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Medroksyprogesteronacetat 150 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metyl- og propylparahydroksibenzoat (E218 og E216) 1,4 mg/ml.

Natriumklorid 8,6 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon. Endometriose.

Ettersom reduksjon av benmineraltetthet (BMD) kan forekomme hos kvinner i alle aldre som får langtidsbehandling med Depo-Provera som injeksjon (se pkt. 4.4 og 5.1), bør en nytte/risiko-vurdering foretas. I vurderingen bør det også tas hensyn til den reduksjon av BMD som forekommer under graviditet og/eller amming.

Bruk hos ungdom etter menarke (12-18 år)

Depo-Provera kan brukes hos ungdom, men kun etter at andre antikonsepsjonsmetoder har vært diskutert med pasienten og at disse anses å være uegnede eller uakseptable.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Suspensjonen skal omrystes godt rett før bruk for å sikre at dosen som gis er fra en homogen suspensjon.

Dosen bør gis dypt intramuskulært. Nøyaktighet bør utvises for å forsikre seg om at depotinjeksjonen blir satt i muskelvev, fortrinnsvis i setemuskel, men også annet muskelvev som deltoidmuskelen kan benyttes.

Som antikonsepsjonsmiddel

150 mg i.m. 1 gang hver 3. måned (hver 12.-13. uke). Første injeksjon bør gis innen 5. dag av menstruasjonsperioden. Etter fødselen bør injeksjonen gis innen 5 dager til kvinner som ikke ammer. Dersom kvinnen ammer bør injeksjonen gis etter 6. uke etter fødselen. Det bør da benyttes en barrieremetode de første 7 dagene etter injeksjonen.

Ved endometriose

50 mg pr. uke eller 100 mg hver annen uke i.m. i minst 6 måneder. Behandlingen bør institueres av spesialist.

Bytte fra andre antikonsepsjonsmidler

Ved bytte fra andre antikonsepsjonsmidler til depot-medroksyprogesteronacetat i.m. (DMPA-IM), skal det doseres slik at man sikrer kontinuerlig antikonsepsjonell effekt basert på virkningsmekanismen til begge preparater (f.eks. bør pasienter som bytter fra oral antikonsepsjon få første injeksjon med DMPA-IM innen 7 dager etter inntak av siste tablett med virkestoff).

Depo-Provera er ikke indisert før menarke.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen kliniske studier har vurdert hvilken effekt nedsatt leverfunksjon har på farmakokinetikken til medroksyprogesteronacetat (MPA). Imidlertid elimineres MPA nesten utelukkende via metabolisme i leveren, og metabolismen av steroidhormoner kan bli redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen kliniske studier har vurdert hvilken effekt nedsatt nyrefunksjon har på farmakokinetikken til MPA. Imidlertid elimineres MPA nesten utelukkende via metabolisme i leveren, og det burde derfor ikke være nødvendig med dosejustering hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig leversykdom, udiagnostisert vaginalblødning, kjent eller mistenkt graviditet (se pkt. 4.6). Pga. langtidsvirkningen anbefales ikke preparatet ved sekundær amenoré eller funksjonelle blødningsforstyrrelser. Alternativ kan være peroral behandling med Provera.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reduksjon av benmineraltetthet (BMD)

Bruk av depot-medroksyprogesteronacetat (DMPA)-injeksjon reduserer serum-østrogennivåer hos premenopausale kvinner og er forbundet med et statistisk signifikant tap av BMD som følge av den kjente effekten av østrogenmangel på benremodelleringsystemet. Bentapet kan være større ved økende behandlingstid, og er muligens ikke fullstendig reversibelt hos enkelte kvinner. Det er ukjent om bruk av DMPA-injeksjon hos ungdom og unge voksne, som er i en kritisk periode når det gjelder dannelse av benvev, vil redusere den maksimale benmassen (peak bone mass). Hos både voksne kvinner og ungdom synes reduksjon av BMD under behandlingen å være stort sett reversibel etter at DMPA-injeksjon seponeres og ovarieøstrogenproduksjonen øker (se pkt. 5.1).

Etter seponering av Depo-Provera-injeksjon hos ungdom ble det oppnådd full gjenvinning av gjennomsnittlig BMD etter 1 år i lumbalcolumna, 4,6 år i hoftene og 3,4 år i lårhals (se pkt. 5.1).

Hos voksne ble BMD observert i en 2-årsperiode etter at DMPA-injeksjon ble seponert, og delvis gjenvinning av gjennomsnittlig BMD i forhold til baseline ble observert i hofte, lårhals og lumbalcolumna (se pkt. 5.1). En stor observasjonsstudie av kvinner som brukte prevensjonsmidler, viste at bruken av Depo-Provera-injeksjon ikke har noen effekt på kvinners risiko for osteoporotiske og ikke-osteoporotiske frakturer (se pkt. 5.1).

Depo-Provera kan brukes av unge kvinner (ungdom), men kun etter at andre antikonsepsjonsmetoder har vært diskutert med pasienten og at disse anses å være uegnete eller uakseptable. Hos kvinner i alle aldre bør en nøye revurdering av nytte/risiko ved behandlingen utføres for de som ønsker å behandles mer enn to år.

- Andre metoder for prevensjon bør vurderes, før bruk av Depo-Provera, for kvinner med betydelig livsstils- og/eller medisinske risikofaktorer for osteoporose som: Kronisk bruk av alkohol og/eller tobakk
- Kronisk bruk av legemidler som kan redusere benmassen, for eksempel antikonvulsiva eller kortikosteroider
- Lav kroppsmasse-indeks (BMI) eller spiseforstyrrelser, for eksempel anorexia nervosa eller bulimi
- Metabolsk bensykdrom
- Sterk familiær historie med osteoporose

Før behandling må malignitet i mammae utelukkes. Ved uterinblødning av ukjent etiologi bør evt. malign lidelse utelukkes.

Det er ikke avklart om bruk av medroksyprogesteronacetat øker forekomst av brystkreft og ovarialkreft (se pkt 5.1).

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter med diabetes (enkelte pasienter kan utvikle redusert glukosetoleranse), tromboemboliske sykdommer og pågående leversykdom. Kvinner som har opplevd nedsatt stemningsleie ved behandling med gestagener eller p-piller må følges opp under behandlingen. Preparatet er ikke indisert før menarke og anbefales ikke til unge kvinner som ikke har fått regelmessig menstruasjon eller til kvinner med svært sjeldne menstruasjoner.

Dersom pasienten opplever plutselig tap av synet (helt eller delvis), eksoftalmus, diplopi eller migrene, må Depo-Provera® seponeres. Før reintroduksjon må papillødem og vaskulære lesjoner i retina utelukkes.

Med preparats høye antikonseptive effekt kan pasienten forsikres om at amenoré ikke er et tegn på graviditet. Etter avsluttet behandling vil perioden med amenoré og infertilitet opprettholdes i gjennomsnitt 10 måneder (alt fra 4 til 31 måneder er observert, uavhengig av behandlingsvarigheten) pga. preparatets depoteffekt. Medroksyprogesteronacetat kan gi noe væskeretensjon og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med tilstander som kan påvirkes av væskeretensjon

Ved prøvetaking av vev fra endometriet eller endocervix for undersøkelse bør patologen (laboratoriet) informeres om at pasienten bruker medroksyprogesteronacetat.

Legen/laboratoriet bør informeres om at bruk av medroksyprogesteronacetat kan redusere nivåene på følgende biologiske markører:

- plasma/urin steroider (kortisol, østrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)

- plasma/urin gonadotropiner (LH og FSH)
- Kjønnshormonbindende globulin
- Glukosebelastningsprøve
- Metyraponprøve

Hvis pasienten utvikler gulsott ved behandling med medroksyprogesteronacetat, bør det ikke gis gjentatte injeksjoner med preparatet.

Pasienten bør informeres om at behandlingen ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) eller andre seksuelt overførbare sykdommer.

Depo-Provera inneholder parahydroksybenzoater. De kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund), og unntaksvis, sammentrekninger av luftveiene.

Depo-Provera inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Medroksyprogesteronacetat metaboliseres *in vitro* primært ved hydroksylering via CYP3A4. Det er ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier som vurderer den kliniske effekten av CYP3A4 indukere eller hemmere på medroksyprogesteronacetat. De kliniske effektene av CYP3A4 hemmere eller indukere er derfor ukjent. Sterkt enzyminduserende legemidler som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og rifampicin øker derfor trolig metabolismeringen av gestagener.

Aminoglutetimid administrert samtidig med medroksyprogesteronacetat kan gi sterkt reduserte serumkonsentrasjoner av medroksyprogesteronacetat. Pasienter bør informeres om at effekten av medroksyprogesteronacetat kan reduseres ved samtidig bruk med aminoglutetimid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Passerer placenta. Risiko ved bruk under graviditet er ikke fullstendig avklart. Det er rapportert tilfeller av misdannelser hos barn eksponert for progestogener *in utero*.

Data fra et begrenset antall studier viser at barn unnfanget 1-2 måneder etter injeksjon med medroksyprogesteronacetat kan ha en forhøyet risiko for lav fødselsvekt, som igjen er assosiert med økt risiko for neonatal død. Preparatet må ikke brukes av gravide (se pkt. 4.3).

Amming

Går over i morsmelk, men risiko for påvirkning av barnet er lite sannsynlig med terapeutiske doser. Preparatet bør likevel ikke brukes under amming uten samråd med legen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet påvirker ikke evne til bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

ANTIKONSEPSJON (150 mg hver 3. måned):

For uregelmessige blødninger eller spotting, som gjerne går over til amenoré, ved fortsatt behandling med preparatet: Hvis den neste injeksjonen gis innen 90 dager kan uregelmessige blødninger som oftest kontrolleres. Hvis unormale blødninger vedvarer bør tilstrekkelige undersøkelser gjøres for å utelukke organisk patologi.

Tabellen under gir en oversikt over bivirkninger med frekvens basert på data fra kliniske studier (uansett årsak) som inkluderte mer enn 4200 kvinner som fikk DMPA som antikonsepsjon i inntil 7 år. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst (> 5 %), var vektøkning (69 %), hodepine (16 %), nervøsitet (11 %), magesmerter eller urolig mage (11 %), svimmelhet (6 %) og nedsatt libido (6 %).

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Anafylaktoid reaksjon, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer				Forlenget anovulasjon
Psykiatriske lidelser	Nervøsitet	Nedstemthet, nedsatt libido	Insomni	Anorgasme
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Kramper, somnolens	
Karsykdommer			Hetetokter	Embolisme og trombose
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, urolig mage	Oppblåst mage, kvalme		
Sykdommer i lever og galleveier			Lever sykdom	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Akne, alopeci, utslett	Hirsutisme, pruritus, urticaria	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		Skjelettsmerter, artralgi, muskelkramper, osteoporose, osteoporotiske frakturer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vaginal utflod, ømme bryster	Dysfunksjonell livmorblødning (uregelmessig, økning, reduksjon, spotting), galaktoré, smerter i bekkenet	Amenoré, smerter i brystene, vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Væskeretensjon/ødem, asteni		Pyreksi, reaksjon på injeksjonsstedet*, smerte/ømhethet på injeksjonsstedet*, vedvarende atrofi/indentasjon/groper på injeksjonsstedet*, nodul/kul på injeksjonsstedet*, ervervet lipodystrofi*
Undersøkelser	Vektøkning,			Redusert glukosetoleranse, tap av bentetthet (se pkt. 4.4), påvirkning på laboratorietester (se pkt. 4.4)

* Bivirkninger rapportert etter markedsføring

ENDOMETRIOSE (50 mg/uke eller 100 mg/2.uke):

Tabellen nedenfor gir en oversikt over bivirkninger med frekvens (uansett årsak) basert på data fra fase 3-kliniske studier som vurderte effekten og sikkerheten til DMPA ved gynekologiske indikasjoner. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst (> 5 %), var dysfunksjonell livmorblødning (19 %), hodepine (12 %) og kvalme (10 %):

Organklassesytem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer				Forlenget anovulasjon
Psykiatriske lidelser		Nedstemhet, insomni, nervøsitet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		Somnolens
Karsykdommer				Embolisme og trombose
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme			
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott, kolestatisk gulsott
Hud- og underhuds-sykdommer		Acne, alopeci, pruritus, urticaria	Hirsutisme	Angiødem, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Osteoporose*, osteoporotiske frakturer*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Dysfunksjonell livmorblødning (uregelmessig, økning, reduksjon, spotting)	Utfloed fra livmorhalsen, smerter i brystene, ømme bryster	Galaktorré	Amenoré, erosjon av livmorhalsen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjon på injeksjonsstedet*, pyreksi	Væskeretensjon, ødem, smerte/ømhhet på injeksjonsstedet*, nodul/kul på injeksjonsstedet*, vedvarende atrofi/indentasjon/groper på injeksjonsstedet*,	Ervvert lipodystrofi*
Undersøkelser		Vektøkning		Redusert glukosetoleranse

*Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kvalme, dyspepsi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikonsepsjon/progestogener.
ATC-kode: G03A C06 / G03D A02.

Antikonsepsjon: Hemmer follikkelmodning i eggstokkene, og dermed eggløsning, og gjør cervixsekretet tykkere, slik at spermene ikke kommer inn i livmoren. Sikkerheten er høy sammenliknbar med p-piller av kombinasjonstypen.

Endringer i benmineraltetthet (BMD) hos voksne kvinner

I en ikke-randomisert kontrollert klinisk studie som sammenlignet voksne kvinner som fikk injeksjoner med prevensjonsmiddelet DMPA (150 mg intramuskulært) i inntil fem år, med kvinner som valgte å ikke bruke hormonell prevensjon, fullførte 42 DMPA-brukere 5 års behandling med minst 1 oppfølgingskontroll med BMD-måling etter avsluttet bruk av DMPA. Blant DMPA-brukerne ble BMD redusert i løpet av de to første år av behandlingen, med liten reduksjon i de påfølgende år. Gjennomsnittlige endringer i BMD i lumbalcolumna var -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 %, -5,38 % etter henholdsvis 1, 2, 3, 4 og 5 år. Gjennomsnittlig reduksjon i BMD i hofte og lårhals var tilsvarende. Det var ingen signifikante endringer i BMD hos kvinnene i kontrollgruppen i samme tidsperiode.

Gjenvinning av BMD etter behandling hos voksne kvinner

I den samme studiepopulasjonen var det en delvis gjenvinning av BMD mot baselineverdier i løpet av en toårsperiode etter avsluttet bruk av DMPA-injeksjon (150 mg intramuskulært).

Etter 5 års behandling med DMPA-injeksjon (150 mg intramuskulært) var gjennomsnittlig endring i BMD i forhold til baseline på -5,4 %, -5,2 % og -6,1 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals, mens ubehandlede kvinner i kontrollgruppen i det samme tidsintervallet viste gjennomsnittlige endringer fra baseline på +/-0,5 % eller mindre på samme steder i skjelettet. To år etter seponering av DMPA-injeksjoner hadde gjennomsnittlig BMD økt på alle 3 steder i skjelettet, men underskudd i skjelettet var fortsatt på -3,1 %, -1,3 % og -5,4 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals. På samme tidspunkt viste kvinner i kontrollgruppen gjennomsnittlige endringer fra baseline BMD på 0,5 %, 0,9 % og -0,1 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals.

BMD endringer hos ungdom (kvinner 12-18 år)

Effekten av DMPA-injeksjon (150 mg intramuskulært) på BMD i inntil 240 uker (4,6 år) ble evaluert i en åpen, ikke-komparativ klinisk studie med 159 unge kvinner (12-18 år) som valgte å starte behandling med DMPA; 114 av de 159 deltakerne brukte DMPA kontinuerlig (4 injeksjoner i hver 60-ukersperiode) og fikk målt BMD ved uke 60. BMD ble redusert de første 2 årene med få endringer i påfølgende år. Etter 60 uker med bruk av DMPA var gjennomsnittlige prosentvise BMD-endringer fra baseline på -2,5 %, -2,8 % og -3,0 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals. Totalt 73 pasienter fortsatte å bruke DMPA i 120 uker, og gjennomsnittlige prosentvise BMD-endringer i forhold til baseline var -2,7 %, -5,4 % og -5,3 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals. Totalt 28 pasienter fortsatte å bruke

DMPA i 240 uker, og gjennomsnittlige prosentvise BMD-endringer i forhold til baseline var -2,1 %, -6,4 % og -5,4 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals.

Gjenvinning av BMD etter behandling hos unge voksne

I den samme studien fikk 98 unge voksne deltakere minst 1 DMPA-injeksjon og minst 1 oppfølgingskontroll med BMD-måling etter seponering av DMPA, med DMPA-behandling i inntil 240 uker (tilsvarende 20 DMPA-injeksjoner) og oppfølging etter behandling utvidet til inntil 240 uker etter siste DMPA-injeksjon. Median antall injeksjoner som ble mottatt under behandlingsfasen, var 9. På tidspunktet for den siste DMPA-injeksjonen var BMD-endringer fra baseline i % på -2,7 %, -4,1 % og -3,9 % i henholdsvis columna, hofte og lårhals. Etter hvert ble disse gjennomsnittlige BMD-underskuddene fullstendig gjenvunnet etter at DMPA ble seponert. Fullstendig gjenvinning tok 1 år i lumbalcolumna, 4,6 år i hofte og 3,4 år i lårhals. Lengre behandlingstid og røyking ble assosiert med saktere gjenvinning (se pkt. 4.4).

Endringer i BMD hos voksne kvinner etter 6 måneders endometriose-behandling

I to kliniske studier med 573 voksne kvinner med endometriose, ble effektene av 6 måneders behandling med depot-medroksyprogesteronacetat gitt subcutant (DMPA-SC) sammenlignet med 6 måneders leuprolid-behandling. Kvinnene ble fulgt opp i ytterligere 12 måneder etter avsluttet behandling.

Andelen pasienter med reduksjon i BMD på ≥ 5 % var statistisk signifikant større i leuprolid-gruppen sammenlignet med DMPA-SC på hvert måletidspunkt (Tabell 1).

Tabell 1. Andel pasienter med en reduksjon i BMD på ≥ 5 % fra Baseline etter 6 måneders behandling med DMPA-SC eller leuprolid, og 6 måneder etter avsluttet behandling.

BMD Parameter	DMPA-SC n/N (%)*	Leuprolid n/N (%)*	p-verdi**
Ved behandlingsslutt (6 måneders behandling)			
Ryggrad	12/208 (5,8 %)	85/229 (37,1 %)	<0,001
Hofte	1/207 (0,5 %)	25/227 (11,0 %)	<0,001
Ved 12-måneders kontroll (6 måneder etter behandlingsslutt)			
Ryggrad	8/166 (4,8 %)	32/178 (18,0 %)	<0,001
Hofte	3/166 (1,8 %)	25/178 (14,0 %)	<0,001

* n = antall pasienter med reduksjon i BMD ≥ 5 %; N = totalt antall pasienter med BMD målinger; (%) = andel pasienter med en reduksjon i BMD på ≥ 5 % fra baseline

** chi-kvadrat

Sammenligning av frakturforekomst ved bruk av DMPA-injeksjon (150 mg intramuskulært) eller ingen bruk, hos kvinner i fertil alder

En retrospektiv kohortstudie ble utført for å undersøke sammenhengen mellom DMPA-injeksjon og forekomsten av benfrakturer hos 312 395 kvinnelige brukere av prevensjonsmiddel i Storbritannia. Insidens-raten av frakturer ble sammenlignet før og etter bruken av DMPA startet og også mellom DMPA-brukere og kvinner som brukte andre prevensjonsmidler, men som ikke hadde registrert bruk av DMPA. Blant kvinner som brukte DMPA, var bruken av DMPA ikke assosiert med en økning i frakturrisiko («incident rate ratio») (IRR) = 1,01, 95 % KI 0,92-1,11, ved sammenligning av studiens oppfølgingsperiode med inntil 2 års observasjon før DMPA-bruk). DMPA-brukere hadde imidlertid flere

frakturer enn ikke-brukere, ikke bare etter første kontraseptive behandling (IRR = 1,23, 95 % KI 1,16-1,30), men også før første kontraseptive behandling (IRR = 1,28, 95 % KI 1,07-1,53).

I tillegg var typiske fraktursteder karakteristisk for osteoporotiske frakturer (columna, hofte, bekken) ikke mer vanlig blant DMPA-brukere sammenlignet med ikke-brukere (IRR = 0,95, 95 % KI 0,74-1,23), og det var heller ingen bevis på at lengre bruk av DMPA (2 år eller mer) gir større risiko for frakturer sammenlignet med mindre enn 2 års bruk.

Disse dataene viser at DMPA-brukere har en naturlig ulik frakturrisikoprofil sammenlignet med ikke-brukere, knyttet til årsaker som ikke er relatert til DMPA-bruk.

Maksimal oppfølgingstid i denne studien var 15 år, derfor kan mulige effekter av DMPA som kan strekke seg utover 15 års oppfølging, ikke fastslås.

Brystkreft

I flere epidemiologiske studier ble det ikke funnet forhøyet risiko for brystkreft hos kvinner som bruker injiserbare depot-progestogener i forhold til ikke-brukere. I en studie ble det imidlertid sett en økt relativ risiko hos kvinner som brukte injiserbare depot-progestogener for første gang i de 5 år før brystkreftdiagnosen (RR= 2,0; 95 % KI 1,5 – 2,8). Det ikke mulig å konkludere om den økte forekomsten av brystkreftdiagnoser hos brukerne skyldes økt overvåkning av disse personene, de biologiske effektene av injiserbare progestogener, eller en kombinasjon av årsaker.

Ovarialkreft

Bruk av kun østrogen eller østrogen pluss progestin-produkter hos postmenopausale kvinner i 5 år eller mer, har blitt assosiert med økt risiko for ovarialcancer i noen epidemiologiske studier. Personer som tidligere har brukt østrogen eller østrogen pluss progestin-produkter hadde ingen økt risiko for ovarialcancer. Andre studier viste ingen signifikant assosiasjon. WHI CCE/MPA-studien rapporterte at østrogen pluss progestin økte risikoen for ovarialcancer, men risikoen var ikke statistisk signifikant. I en studie har kvinner som bruker HRT (Hormone Replacement Therapy) økt risiko for fatal ovarialcancer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

På grunn av sin lave løselighet har Depo-Provera en svært god depoteffekt. Etter engangsinjeksjon av 150 mg i.m. har MPA kunnet påvises i opp til 9 måneder. Halveringstiden er 5-6 uker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 3350

Polysorbat 80

Natriumklorid

Metyl- og propylparahydroxybenzoat (E 218 og E 216)

Natriumhydroksid eller saltsyre (til pH justering)
Vann (til injeksjonsvæsker)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass 1ml
Engangssprøyte 1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Suspensjonen omrystes godt før injeksjon. Siden Depo-Provera utskilles svært langsomt fra fettvev er det viktig at preparatet injiseres dypt intramuskulært.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6426

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.februar 1979

Dato for siste fornyelse: 26.februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.01.2017