

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).

Fiolka 3,3 ml zawiera 500 mg medroksyprogesteronu octanu.

Fiolka 6,7 ml zawiera 1000 mg medroksyprogesteronu octanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml zawiesiny do wstrzykiwań zawiera 1,35 mg metylu parahydroksybenzoesu (E 218) i 0,15 mg propylu parahydroksybenzoesu (E 216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- leczenie wspomagające i (lub) paliatywne w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka endometrium lub nerek;
- leczenie w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka piersi u kobiet po menopauzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rak endometrium lub nerek: na początku terapii zaleca się dawki od 400 do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na tydzień, podawanego domięśniowo. Jeśli wystąpi poprawa w ciągu kilku tygodni lub miesięcy oraz, gdy stan pacjenta wydaje się stabilny, istnieje możliwość zastosowania dawki podtrzymującej, 400 mg miesięcznie.

Rak piersi: zalecana dawka początkowa to 500 mg do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na dobę, podawanego domięśniowo przez 28 dni. Następnie należy stosować dawki podtrzymujące wynoszące 500 mg dwa razy w tygodniu tak długo, jak długo pacjentka reaguje na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciąża lub podejrzenie ciąży,
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych do chwili ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz wykluczenia nowotworu złośliwego narządów rodnych,
- zmiany w obrębie piersi o nieustalonej etiologii,
- ciężka niewydolność wątroby,

- czynne zakrzepowe zapalenie żył, bądź też aktualnie występujące lub podawane w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan.
- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem.
- Medroksyprogesteronu octan może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjenta.
- Podczas leczenia medroksyprogesteronu octanem konieczna jest staranna obserwacja pacjentów z depresją w wywiadzie.
- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej.
- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteronu octan może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentów z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu leczniczego.
- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego należy poinformować histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu octanu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może zmniejszać stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:
 - a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
 - b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. hormon luteinizujący (LH) i hormon folikulotropowy (FSH))
 - c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)
- Medroksyprogesteronu octan stosowany we wskazaniach onkologicznych może również powodować częściową niewydolność nadnerczy (zmniejszenie reaktywności ze strony osi przysadkowo-nadnerczowej) w trakcie prób z podawaniem metyraponu. Dlatego zdolność kory nadnerczy do reagowania na ACTH należy ocenić przed podaniem metyraponu.
- Jeżeli u pacjenta wystąpi nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu leczniczego i przeprowadzić dokładniejsze badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu leczniczego.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może prowadzić do wystąpienia objawów przypominających zespół Cushinga.
- Po podaniu pojedynczej dawki lub kilku dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci do wstrzykiwań, może wystąpić wydłużony okres braku jajczkowania z zanikiem miesiączki i (lub) mogą pojawić się nieregularne cykle miesiączkowe.

Wpływ na gęstość mineralną tkanki kostnej

Nie ma badań oceniających wpływ na gęstość mineralną kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD) dużych dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań w onkologii. W badaniu z udziałem kobiet przyjmujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach jako metodę antykoncepcji odnotowano średni spadek wartości wskaźnika BMD.

Po zaprzestaniu wstrzykiwania produktu leczniczego DEPO-PROVERA u kobiet w okresie młodzieńczym całkowity powrót średnich wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych wymagał 1,2 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 4,6 roku w szyjce kości udowej (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u kobiet w okresie młodzieńczym).

Wartości wskaźnika BMD obserwowano przez okres 2 lat po zakończeniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach u dorosłych kobiet. Częściowy powrót średnich wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych zaobserwowano w całym biodrze, w szyjce kości udowej oraz w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Zmiany u dorosłych kobiet). Wyniki szeroko zakrojonego badania obserwacyjnego z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wykazały, że stosowanie produktu leczniczego DEPO-PROVERA we wstrzyknięciach nie miało wpływu na ryzyko występowania u nich złamań osteoporotycznych ani innych niż osteoporotyczne (patrz punkt 5.1, Badania gęstości mineralnej kości – Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym).

Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu octanu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak nie zaleca się stosowania medroksyprogesteronu octanu u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Zaleca się przerwanie leczenia medroksyprogesteronu octanem w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie aminoglutetymidu z dużymi dawkami medroksyprogesteronu octanu w podaniu doustnym może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu i zmniejszyć skuteczność jego działania.

Medroksyprogesteronu octan (MPA) jest metabolizowany w warunkach *in vitro* głównie dzięki hydroksylacji za pośrednictwem CYP3A4. Szczegółowe badania oceniające efekty kliniczne interakcji lekowych MPA z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 nie zostały przeprowadzone, a zatem efekty kliniczne działania induktorów lub inhibitorów CYP3A4 nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż, rozpoczętych między pierwszym a drugim miesiącem od wstrzyknięcia produktu leczniczego DEPO-PROVERA może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym. Ryzyko to jest bardzo małe, gdyż takie ciążę zdarzają się bardzo rzadko. Istnieją

jednak dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów leczniczych z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży, a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.

Należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu, jeżeli medroksyprogesteronu octan będzie stosowany podczas ciąży lub jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Medroksyprogesteronu octan i jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych sugerujących, że ich obecność może stanowić zagrożenie dla dziecka.

Płodność

DEPO-PROVERA podawana domięśniowo w dawkach 150 mg/ml co 3 miesiące ma działanie antykoncepcyjne. U kobiet przed menopauzą po przepisaniu DEPO-PROVERA w leczeniu raka nerki lub endometrium (patrz punkt 4.4) może wystąpić nieregularne krwawienie lub brak miesiączki, a powrót płodności (owulacja) może być opóźniony po zaprzestaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu leczniczego DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wykaz działań niepożądanych występujących z częstotliwością, bez względu na przyczynę, określoną na podstawie danych z 4 głównych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania medroksyprogesteronu octanu we wskazaniu onkologicznym, w których wzięło udział 1337 pacjentów. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$, $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy
Rzadko	nadwrażliwość na lek
Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	działania zbliżone do występujących po kortykosteroidach (np. takie jak w zespole Cushinga)
Częstość nieznana	wydłużony okres braku owulacji
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zmiany masy ciała, zwiększenie łaknienia
Niezbyt często	nasilenie cukrzycy, hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsenna
Niezbyt często	depresja, euforia, zmiany libido
Rzadko	nerwowość
Częstość nieznana	stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, zawroty głowy, drżenie
Rzadko	udar mózgu, senność
Częstość nieznana	zaburzenia koncentracji uwagi, działania zbliżone do

	zależnych od aktywacji układu współczulnego
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	zator i zakrzepica naczyń siatkówki, zaćma cukrzycowa, zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	zastoinowa niewydolność serca
Rzadko	zawał mięśnia sercowego
Częstość nieznana	tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył
Rzadko	zator i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	zator tętnicy płucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	wymioty, zaparcia, nudności
Niezbyt często	biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	nadmierne pocenie się
Niezbyt często	trądzik, nadmierne owłosienie
Rzadko	łysienie, wysypka
Częstość nieznana	lipodystrofia nabyta*, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	kurcze mięśni
Częstość nieznana	osteoporoza, w tym złamania osteoporotyczne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	cukromocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	zaburzenia erekcji
Niezbyt często	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe, plamienie miesięczkowe), bolesność piersi
Częstość nieznana	brak miesiączki, nadżerka szyjki macicy, wydzielina z szyjki macicy, mlekotok, upławy, tkliwość uciskowa piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	obrzęk, zatrzymanie płynów, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*
Niezbyt często	ból i (lub) tkliwość w miejscu wstrzyknięcia*
Rzadko	złe samopoczucie, gorączka
Częstość nieznana	utrzymująca się atrofia i wgłębienie w miejscu wstrzyknięcia*, guzek w miejscu wstrzyknięcia*
Badania diagnostyczne	
Rzadko	zmniejszona tolerancja glukozy, wzrost ciśnienia krwi
Częstość nieznana	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie liczby białych krwinek, zwiększenie liczby płytek krwi

* działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny, kod ATC: L02AB02

Medroksyprogesteronu octan (octan 17 α -hydroksy-6 α -metyloprogesteronu) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Medroksyprogesteronu octan podawany w dużych dawkach ma działanie przeciwnowotworowe; wykazuje skuteczność w leczeniu paliatywnym hormonozależnych nowotworów złośliwych.

Mechanizm działania

Medroksyprogesteronu octan jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogenego hormonu progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnątrzwydzielniczy:

- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszanie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszanie stężenia testosteronu we krwi obwodowej;
- zmniejszanie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) we krwi obwodowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania gęstości mineralnej kości

Nie ma badań oceniających wpływ na gęstość mineralną kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD) dużych dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań w onkologii.

Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W nierandomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym, które miało na celu porównanie dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat w celach antykoncepcyjnych do kobiet, które wybrały stosowanie antykoncepcji niehormonalnej, 42 kobiety stosowały medroksyprogesteronu octan przez okres 5 lat i zostały poddane co najmniej 1 pomiarowi kontrolnemu wskaźnika BMD po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu. Wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan wartość wskaźnika BMD zmniejszyła się w pierwszych 2 latach stosowania produktu leczniczego, natomiast w kolejnych latach zmniejszała się nieznacznie. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiły odpowiednio -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% i -5,38% po 1, 2, 3,

4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD całego biodra i szyjki kości udowej. Nie stwierdzono istotnych zmian w wartości wskaźnika BMD u kobiet z grupy kontrolnej obserwowanych w tym samym okresie.

Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u dorosłych kobiet

W tej samej badanej populacji w okresie 2 lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) obserwowano częściowy powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych.

Po 5-letnim okresie stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) średnie procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły odpowiednio -5,4%, -5,2% oraz -6,1% w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej, natomiast u kobiet z grupy kontrolnej, które nie stosowały tego produktu leczniczego, obserwowanych w tym samym okresie procentowe zmiany w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły +/- 0,5% lub mniej w tych samych częściach szkieletu. Dwa lata po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach średnia wartość wskaźnika BMD wzrosła we wszystkich trzech częściach szkieletu, jednakże deficyty w dalszym ciągu pozostały. Ich wartości wynosiły odpowiednio: -3,1%, -1,3% i -5,4, w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. W tym samym punkcie czasowym średnie zmiany w wartościach wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych u kobiet z grupy kontrolnej wynosiły 0,5%, 0,9% i -0,1% odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej.

Zmiany BMD u kobiet w okresie młodzieńczym (12–18 lat)

Wpływ stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) na wartość wskaźnika BMD oceniano w otwartym nieporównawczym badaniu klinicznym prowadzonym przez okres do 240 tygodni (4,6 roku) z udziałem 159 kobiet w wieku młodzieńczym (12–18 lat), które zdecydowały się na rozpoczęcie stosowania medroksyprogesteronu octanu; 114 ze 159 uczestniczek badania stosowało medroksyprogesteronu octan nieprzerwanie (4 wstrzyknięcia w każdym z 60-tygodniowych okresów) i było poddawanych pomiarowi wskaźnika BMD w tygodniu 60. W ciągu pierwszych 2 lat stosowania tego produktu leczniczego wartość wskaźnika BMD zmniejszyła się, natomiast w ciągu kolejnych lat zmiany były nieznaczne. Po okresie 60 tygodni stosowania medroksyprogesteronu octanu średnie procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły odpowiednio -2,5%, -2,8% i -3,0% w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Ogółem 73 kobiety kontynuowały stosowanie medroksyprogesteronu octanu przez okres 120 tygodni; średnie procentowe zmiany wartości BMD w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły: -2,7%, -5,4% i -5,3%, odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Ogółem 28 kobiet kontynuowało stosowanie medroksyprogesteronu octanu przez okres 240 tygodni; średnie procentowe zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły: -2,1%, -6,4% i -5,4%, odpowiednio w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej.

Powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia u kobiet w okresie młodzieńczym

W tym samym badaniu 98 uczestniczek w okresie młodzieńczym otrzymało co najmniej 1 wstrzyknięcie medroksyprogesteronu octanu i zostało poddanych co najmniej 1 pomiarowi kontrolnemu wartości wskaźnika BMD po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu, przy czym medroksyprogesteronu octan stosowany był przez co najmniej 240 tygodni (co jest równoznaczne z 20 wstrzyknięciami medroksyprogesteronu octanu), a terapeutyczny okres kontrolny został wydłużony do 240 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu medroksyprogesteronu octanu. Średnia liczba wstrzyknięć podanych w czasie fazy leczenia wyniosła 9. W okresie ostatniego wstrzyknięcia medroksyprogesteronu octanu procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły odpowiednio: -2,7%, -4,1% i -3,9%, w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Wraz z upływem czasu po zakończeniu stosowania medroksyprogesteronu octanu średnie wartości deficytów BMD całkowicie wyrównały się do wartości wyjściowych. Pełny powrót do wartości wyjściowych wymagał 1,2 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 4,6 roku w szyjce kości udowej. Dłuższy okres stosowania

tego produktu leczniczego oraz palenie wyrobów tytoniowych wiązały się z wolniejszym powrotem do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4 - Zmniejszenie gęstości mineralnej kości).

Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym

Retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ustalenie związku pomiędzy stosowaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach a częstością występowania złamań kości przeprowadzono w Wielkiej Brytanii z udziałem 312 395 kobiet stosujących antykoncepcję. Częstość występowania złamań porównywano przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu stosowania medroksyprogesteronu octanu, a także pomiędzy kobietami stosującymi medroksyprogesteronu octan i kobietami, które stosowały inne środki antykoncepcyjne, ale nie odnotowano u nich stosowania medroksyprogesteronu octanu. Wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan nie zaobserwowano związku pomiędzy stosowaniem medroksyprogesteronu octanu a zwiększonym ryzykiem złamań [względna częstość zdarzeń (ang. *incident rate ratio*, IRR) = 1,01, 95% CI 0,92–1,11, porównując okres kontrolny badania z maksymalnie 2-letnim okresem obserwacyjnym przed rozpoczęciem stosowania medroksyprogesteronu octanu]. Jednakże u kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan odnotowano więcej przypadków złamań niż u kobiet, które nie stosowały tego produktu leczniczego, i nie tylko po pierwszym zastosowaniu antykoncepcji (IRR = 1,23, 95% CI 1,16–1,30), ale również przed pierwszym zastosowaniem antykoncepcji (IRR = 1,28, 95% CI 1,07–1,53).

Ponadto częstość złamań w określonych częściach szkieletu charakterystycznych dla podatności na złamanie osteoporotyczne (kręgosłup, biodro, miednica) nie była większa wśród kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan niż wśród kobiet, które nie stosowały tego produktu leczniczego (IRR = 0,95, 95% CI 0,74–1,23). Nie było również żadnych dowodów na to, że dłuższe stosowanie medroksyprogesteronu octanu (2 lata lub dłużej) wiąże się z większym ryzykiem złamań w porównaniu do krótszego niż 2 lata stosowania tego produktu leczniczego.

Dane te wykazują, że u kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan występuje z natury inny profil ryzyka złamań niż u kobiet niestosujących tego produktu leczniczego.

Maksymalny okres kontrolny w niniejszym badaniu wynosił 15 lat. W związku z tym nie można określić potencjalnych następstw, które wystąpiłyby po upływie 15 lat od zakończenia okresu kontrolnego.

Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)

Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzonej terapii CEE (ang. Conjugated Equine Estrogens; skoniugowane estrogeny końskie) (0,625 mg)/ MPA (ang. Medroksyprogesterone Acetate; medroksyprogesteronu octan) (2,5 mg) zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50-79 lat z zachowaną macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Podstawowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główny niepożądany wynik leczenia. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone korzyści wpływające na wartości uwzględnione we „wskaźniku ogólnym” (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotne zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

Badanie Million Women Study (MWS)

Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których, w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT (terapia hormonalna), uwzględniono 828 923 kobiety z określonym

czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT. Większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty lecznicze zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4).

Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwałe skutki stosowania doustnego, ciągłego leczenia skojarzeniem CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (Coronary Heart Disease, choroba wieńcowa serca) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II, (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4).

Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 dotychczas zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym, medroksyprogesteronu octan uwalnia się powoli, co zapewnia niewielkie, lecz długo utrzymujące się stężenie leku w osoczu. Natychmiast po wstrzyknięciu domięśniowym medroksyprogesteronu octan w dawce 150 mg/ml stężenia w osoczu wynosiły $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Dwa tygodnie później jego stężenia wynosiły $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia po podaniu dawki domięśniowej wynosi około 4 do 20 dni. Stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu stopniowo zmniejsza się i utrzymuje na względnie stałym poziomie około 1 ng/ml przez 2–3 miesiące. Oznaczalne stężenia można wykryć nawet przez 7–9 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dystrybucja

Medroksyprogesteronu octan wiąże się z białkami osocza w około 90–95%. Objętość względna dystrybucji wynosi 20 ± 3 litry. Medroksyprogesteronu octan przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (patrz punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (patrz punkt 4.6), które otrzymywały ten produkt leczniczego w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm

Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu leczniczego po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 6 tygodni. Medroksyprogesteronu octan jest wydalany przede wszystkim z kałem, do którego przedostaje się z żółcią. Około 30% dawki domięśniowej jest wydalane z moczem po 4 dobach od podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności

Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie doustne medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej szczurom i myszom wywierało działanie rakotwórcze.

Medroksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach toksyczności genetycznej *in vitro* i *in vivo*. Medroksyprogesteronu octan w dużych dawkach jest lekiem hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżyć płodność do chwili zaprzestania leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Polisorbat 80
Makrogol 3350
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
Fiolki zawierają odpowiednio 3,3 ml lub 6,7 ml zawiesiny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrząsnąć przed użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2365

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 lipca 1986 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 stycznia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.04.2021