

BEL 22A10

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Depo-Provera 500 mg suspensie voor injectie
(medroxyprogesteronacetaat)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is medroxyprogesteronacetaat.

Depo-Provera 500 mg suspensie voor injectie bevat 500 mg medroxyprogesteronacetaat in 3,3 ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Depo-Provera suspensie voor injectie bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Palliatieve behandeling van hormoongevoelige tumoren.

Depo-Provera is met succes gebruikt om regressie te induceren van borstcarcinomen en endometriumcarcinomen.

Bij hoge dosissen is Depo-Provera met name nuttig voor de behandeling van borstcarcinomen en voor het verkrijgen van subjectieve verbeteringen bij patiënten in de terminale fase, met name voor de verlichting van pijn en verbetering van de performance status.

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering*Endometriumcarcinoom*

Als aanvangstherapie worden intramusculaire dosissen van 400 tot 1.000 mg Depo-Provera per week aanbevolen. Indien binnen enkele weken of maanden verbetering intreedt en de ziekte gestabiliseerd lijkt, kan het mogelijk zijn de verbetering te handhaven met 400 mg per week of minder.

Depo-Provera wordt niet aanbevolen als primaire behandeling, maar wel als adjuvante behandeling en als palliatieve behandeling bij verder gevorderd, inoperabel carcinoom, met inbegrip van gerecidiveerd of gemetastaseerd carcinoom.

Borstcarcinoom

Het aanbevolen doseringsschema is 500 mg Depo-Provera IM 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 borstcarcinoom kan de respons op een hormonale therapie (Depo-Provera)

soms pas na 8 tot 10 weken behandeling zichtbaar worden. Indien een snelle progressie van de ziekte optreedt, dient de behandeling met Depo-Provera te worden gestaakt.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd die het effect van een leveraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat hebben onderzocht. Desalniettemin wordt medroxyprogesteronacetaat bijna uitsluitend via het levermetabolisme uitgescheiden en steroidhormonen kunnen zwak worden gemetaboliseerd door patiënten die aan ernstige leverinsufficiëntie lijden (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd die het effect van een nieraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat hebben onderzocht. Aangezien medroxyprogesteronacetaat bijna uitsluitend via het levermetabolisme wordt uitgescheiden, is er naar verwachting geen dosisaanpassing nodig bij vrouwen die aan nierinsufficiëntie lijden.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van hoge dosissen Depo-Provera bij kinderen en jongeren.

Wijze van toediening

Depo-Provera 500 mg suspensie voor injectie wordt toegediend met een intramusculaire injectie.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van medroxyprogesteronacetaat is gecontra-indiceerd in geval van:

- zwangerschap of vermoeden van zwangerschap
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen
- actieve tromboflebitis of antecedenten van trombo-embolische of cerebrovasculaire ziekten. De arts dient aandachtig te zijn voor het optreden van de eerste symptomen van deze aandoeningen (tromboflebitis, longembolie, cerebrovasculaire ziekten en retinale trombose)
- ernstige leverinsufficiëntie
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlies van botmineraaldensiteit

Het gebruik van DMPA-IM vermindert de oestrogeenconcentraties in het serum en is geassocieerd met een significant verlies van de botmineraaldensiteit vanwege het bekende effect van oestrogeendeficiëntie op de botremodelling. Het botverlies neemt toe naarmate het geneesmiddel langer gebruikt wordt, al lijkt de botmineraaldensiteit na het stopzetten van Depo-Provera weer toe te nemen en is er sprake van een toename van de productie van oestrogenen van ovariële oorsprong.

Dit verlies van botmineraaldensiteit is bijzonder zorgwekkend tijdens de adolescentie en aan het begin van de volwassenheid, een kritieke periode in de botaangroei. Men weet niet of het gebruik van injecties van DMPA-IM bij jongere vrouwen de botmassapieak zal verminderen en het risico op een fractuur in een later levensstadium, d.w.z. na de menopauze, zal vergroten.

Een studie ter evaluatie van de effecten van DMPA-IM op de botmineraaldensiteit bij adolescenten heeft aangetoond dat het gebruik ervan in verband wordt gebracht met een statistisch significante afname van de botmineraaldensiteit ten opzichte van de uitgangssituatie. Na het stopzetten van DMPA-IM bij de adolescenten, duurde de terugkeer naar de uitgangswaarden van de botmineraaldensiteit 1,2 jaar voor de wervelkolom, 4,6 jaar voor de totale heup en 4,6 jaar voor de femurhals (zie rubriek 5.1). Bij sommige deelnemers is de botmineraaldensiteit tijdens de follow-up echter niet meer volledig teruggekeerd naar de uitgangswaarden en de resultaten op lange termijn voor deze groep zijn niet bekend.

Een uitgebreide observationele studie, hoofdzakelijk uitgevoerd bij volwassen gebruikers van anticonceptiemiddelen, heeft aangetoond dat het gebruik van DMPA-IM het risico op botfracturen niet verhoogde. Het is belangrijk te weten dat deze studie niet kon vaststellen of het gebruik van DMPA effect had op het aantal fracturen later in het leven (zie rubriek 5.1 – Relatie tussen de incidentie van fracturen en het gebruik van DMPA-IM bij vrouwen die zwanger kunnen worden).

Bij vrouwen van alle leeftijden die de behandeling na 2 jaar wensen voort te zetten, dient een nauwgezette herinschatting van de risico's en voordelen van de behandeling te worden uitgevoerd, met name bij vrouwen bij wie vanwege hun levensstijl en/of om medische redenen sprake is van significante risicofactoren voor osteoporose. Significante risicofactoren voor osteoporose zijn onder andere:

- Alcoholmisbruik en/of gebruik van tabak
- Chronisch gebruik van geneesmiddelen die de botmassa kunnen verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticosteroiden
- Lage body mass index (BMI) of eetstoornis, bijv. anorexia nervosa of boulimia
- Eerdere laagenergetische fractuur
- Familiale geschiedenis van osteoporose

Voor verdere informatie over veranderingen in de botmineraaldensiteit van volwassen vrouwen en adolescenten, zie rubriek 5.1. Voldoende toevoer van calcium en vitamine D, hetzij via de voeding, hetzij via supplementen, is belangrijk voor de botgezondheid bij vrouwen, ongeacht hun leeftijd.

Het optreden van onverwachte vaginale bloedingen gedurende een behandeling met medroxyprogesteronacetaat moet het voorwerp van onderzoeken uitmaken. Medroxyprogesteronacetaat kan een zekere mate van vochtretentie veroorzaken. Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten met aandoeningen die negatief beïnvloed kunnen worden door deze factor, zoals: hypertensie, epilepsie, migraine, astma, hart- of nierinsufficiëntie.

Patiënten met antecedenten van depressie dienen van dichtbij gevolgd te worden tijdens een behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

Bij sommige patiënten die werden behandeld met progestativa stelde men een vermindering van de glucosetolerantie vast. Diabetespatiënten behandeld met progestativa moeten bijgevolg aandachtig gevolgd worden tijdens de behandeling met progestativa en de antidiabetische behandeling dient eventueel te worden aangepast.

Als er endocervicaal of endometriaal weefsel wordt afgenomen voor onderzoek, dient de patholoog-anatoom te worden geïnformeerd over de behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

De arts/het laboratorium moet ervan op de hoogte gebracht worden dat het gebruik van medroxyprogesteronacetaat de concentraties van de volgende endocriene biologische markers kan verminderen:

- a. Steroiden in het plasma/de urine (bv. cortisol, oestrogeen, pregnandiol, progesteron, testosteron)

- b. Gonadotrofinen in het plasma/de urine (bv. luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH))
- c. Globuline die het geslachtshormoon fixeert.

Metyrapontest: het gebruik van medroxyprogesteronacetaat bij oncologische indicaties kan een gedeeltelijke insufficiëntie van de activiteit van de bijnieren veroorzaken (afname van de respons van de hypofyse-bijnieras) tijdens de metyrapontest. Dientengevolge dient het vermogen van de bijnierschors om te reageren op ACTH te worden aangetoond voordat de metyrapontest wordt afgenomen.

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

Er is geen oorzakelijk verband vastgesteld tussen het gebruik van medroxyprogesteronacetaat en de inductie van trombotische of trombo-embolische aandoeningen; medroxyprogesteronacetaat wordt evenwel niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie. Stopzetting van de behandeling met medroxyprogesteronacetaat wordt aanbevolen bij patiënten die veneuze trombo-embolie ontwikkelen tijdens een behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

In sommige gevallen kan medroxyprogesteronacetaat Cushing-achtige verschijnselen veroorzaken zoals een vollemaansgezicht, vochtretentie, glucose-intolerantie en hypertensie. Sommige patiënten die worden behandeld met medroxyprogesteronacetaat kunnen last krijgen van een onderdrukking van de activiteit van de bijnieren. Medroxyprogesteronacetaat kan de ACTH- en hydrocortisonwaarden in het bloed verlagen.

Na een enkelvoudige of herhaalde injecties kan er zich een langdurige anovulatie voordoen met amenorroe en/of onregelmatige menstruatieprofielen.

Het gebruik van exogeen oestrogeen en progesteron kan gepaard gaan met acute verergeringen van porfyrie: dat is de reden waarom medroxyprogesteronacetaat met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

Dit product bevat methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat, hetgeen allergische reacties (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasmen met zich mee kan brengen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer aminoglutethimide concomitant met hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat toegediend wordt, kunnen de concentraties medroxyprogesteronacetaat in het serum significant verminderd zijn. Patiënten die hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat gebruiken, dienen te worden verwittigd van de mogelijkheid van een geringere doeltreffendheid tijdens de inname van aminoglutethimide.

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

Het metabolisme van progestativa kan worden versterkt als patiënten geneesmiddelen (zoals barbituraten, fenytoïne of carbamazepine) krijgen die leverenzymen van het cytochroom

induceren. De werkzaamheid van de behandeling bij patiënten die gelijktijdig progestativa en enzyminductoren gebruiken, dient nauwlettend te worden gecontroleerd door de arts. Progestativa kunnen het metabolisme van ciclosporine remmen, wat een verhoging van de plasmaconcentraties ciclosporine met zich mee kan brengen, met als resultaat een hoger risico op toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid:

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

Zwangerschap:

Het gebruik van medroxyprogesteronacetaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Medroxyprogesteronacetaat was teratogeen bij konijnen, maar niet bij ratten wanneer het in één enkele injectie intramusculair werd toegediend tijdens de dracht (zie rubriek 5.3).

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

Kinderen geboren uit onbedoelde zwangerschappen die optreden 1 tot 2 maanden na een injectie met medroxyprogesteronacetaat, kunnen een verhoogd risico op een laag geboortegewicht vertonen, een factor die op zijn beurt geassocieerd is met een verhoogd risico op neonatale sterfte.

Het risico is gering aangezien zwangerschappen tijdens de behandeling met medroxyprogesteronacetaat ongebruikelijk zijn. Definitieve gegevens over andere vormen van medroxyprogesteronacetaat zijn niet beschikbaar.

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

Borstvoeding:

Medroxyprogesteronacetaat en zijn metaboliëten worden uitgescheiden met de moedermelk. Er is geen reden om aan te nemen dat dit risico's voor de pasgeborene die borstvoeding krijgt met zich meebrengt.

Desalniettemin wordt aanbevolen Depo-Provera niet eerder dan zes weken na de bevalling toe te dienen om de blootstelling van de pasgeborene te beperken.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Gezien het farmacologische profiel van medroxyprogesteronacetaat wordt er geen grote beïnvloeding verwacht.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel bevat een lijst met bijwerkingen van het geneesmiddel, waarvan de frequentie is gebaseerd op gegevens ongeacht de oorzaak, van 1.337 patiënten die medroxyprogesteronacetaat kregen in 4 hoofdstudies ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van medroxyprogesteronacetaat voor oncologische indicaties. De bijwerkingen van

het geneesmiddel die het vaakst werden gemeld, waren vermoeidheid (4,18%), reacties op de injectieplaats (3,48%), gewichtsschommelingen/-toename (2,46%) en misselijkheid (1,94%).

| Systeem/orgaanklassen | 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) |
|---|---|--|---|---|
| Immuunsysteem-aandoeningen | | Angio-oedeem | Geneesmiddelenovergevoeligheid | Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie |
| Endocriene aandoeningen | | Corticoïde-achtige effecten | | Verlengde anovulatie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Gewichtsschommeling, verhoogde eetlust | Verergerde diabetes, hypercalciëmie | | |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Depressie, euforie, verandering van libido | Nervositeit | Verwardheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn, duizeligheid, tremor | | Herseneninfarct, slaperigheid | Concentratieverlies, adrenerge effecten |
| Oogaandoeningen | | | | Embolieën en tromboses van het netvlies, diabetisch cataract, gezichtsstoornissen |
| Hartaandoeningen | | Congestief hartfalen | Myocardinfarct | Tachycardie, hartkloppingen |
| Bloedvataandoeningen | | Tromboflebitis | Embolieën en tromboses | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | Longembolie | | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Braken, constipatie, misselijkheid | Diarree, droge mond | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | Icterus | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Hyperhidrose | Acne, hirsutisme | Alopecia, huiduitslag | Verworven lipodystrofie*, urticaria, pruritus |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Spierspasmen | | |

| Stelsel/orgaan | Vaak ≥1/100, <1/10 | Soms ≥1/1.000, <1/100 | Zelden ≥1/10.000, <1/1.000 | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---|---|---|---|---|
| Nier- en urineaanleg | | | | Glucosurie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Erectiestoornissen | Disfunctionele uterusbloedingen (onregelmatige, toegenomen of afgenomen bloedingen, spotting), pijnlijke borsten | | Amenorroe, baarmoederhalse rosie, vaginale afscheiding, galactorroe |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Oedeem, vochttretentie, vermoeidheid, reactie op de injectieplaats* | Pijn op de injectieplaats/gevoeligheid op de injectieplaats* | Malaise, pyrexie | Persistente atrofie/inkeping/ kuiltje op de injectieplaats*, knobbeltje/verdikking op de injectieplaats* |
| Onderzoeken | | | Glucosetolerantie verlaagd, bloeddruk verhoogd | Abnormale leverfunctietests, verhoogd aantal witte bloedcellen, verhoogd aantal bloedplaatjes |
| *Ongewenste reactie op het geneesmiddel die is vastgesteld na het op de markt brengen | | | | |

Sinds de commercialisering van het product zijn zeldzame gevallen van osteoporose, met inbegrip van osteoporotische fracturen, gemeld bij patiënten die intramusculaire injecties van medroxyprogesteronacetaat gebruiken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; email: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Medroxyprogesteronacetaat wordt zeer goed verdragen. Bij overdosering zou het steroïd eventueel aanleiding kunnen geven tot misselijkheid en braken. Een dervingsbloeding is mogelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativum, ATC-code: L02AB02

Werkingsmechanisme:

Na intramusculaire injectie vertoont Depo-Provera een langdurige progestatieve werking. Medroxyprogesteronacetaat is een progestativum zonder androgene en oestrogene werking. Depo-Provera inhibeert de afscheiding van hypofysaire gonadotrofinen, wat gedurende lange tijd de follikelrijping en de ovulatie verhindert bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Het is misschien dankzij deze werking dat Depo-Provera de vasomotore symptomen van de menopauze kan verbeteren. Bij de man inhiberen adequate dosissen van Depo-Provera de functie van de cellen van Leydig (endogene productie van testosteron). Medroxyprogesteronacetaat induceert bovendien progestatieve veranderingen in het cervicaal slijmvlies:

- verhindert kristallisatie in varenstructuur
- verhoogt de viscositeit, wat de penetratie ervan door het sperma bemoeilijkt.

Het rijpheidscijfer van het vaginaal epitheel (toename van het aantal intermediaire cellen) is eveneens gewijzigd.

Farmacodynamische effecten:

De doeltreffendheid van farmacologische dosissen van Depo-Provera bij kanker heeft waarschijnlijk te maken met een activiteit ter hoogte van de hypothalamo-hypofyso-gonadale as en de oestrogeenreceptoren alsook met het metabolisme van de steroïden in het weefsel. Evenals progesteron is medroxyprogesteronacetaat thermogeen.

Klinisch werd geen enkele inhibitie van de werking van de bijnierschors waargenomen met de dosissen die gebruikt worden om de ovulatie te remmen. Zeer hoge dosissen (500 mg of meer per dag), zoals de dosissen die gebruikt worden bij bepaalde vormen van kanker, kunnen echter een corticoïde activiteit hebben.

Veranderingen van de botmineraaldensiteit bij volwassen vrouwen

Een vergelijkende studie van de veranderingen van de botmineraaldensiteit bij vrouwen die DMPA-SC 104 mg en bij vrouwen die DMPA-IM gebruikten, liet na twee jaar behandeling een vergelijkbaar verlies van de botmineraaldensiteit in beide groepen zien. De gemiddelde veranderingspercentages van de botmineraaldensiteit in de DMPA-SC-groep staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde procentuele verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) van de BMD ten opzichte van de uitgangswaarde bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruikten, per deel van het skelet

| Tijd onder behandeling | Wervelkolom | | Totale heup | | Femurhals | |
|------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | N | Gemiddelde verandering (%) (95% BI) | N | Gemiddelde verandering (%) (95% BI) | N | Gemiddelde verandering (%) (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 volwassen vrouwen die DMPA-IM gebruikten gedurende een periode die kon gaan tot 5 jaar, verminderingen van de gemiddelde botmineraaldensiteit van de heup en de wervelkolom van 5-6%, in vergelijking met de controlegroep die geen enkele significante verandering vertoonde. De vermindering van de

botmineraaldensiteit was meer uitgesproken gedurende de eerste twee jaren van gebruik, met geringere verminderingen in de volgende jaren. Gemiddelde veranderingen van de lumbale botmineraaldensiteit 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 botmineraaldensiteit van de totale heup en de femurhals waren gelijkaardig. Zie tabel 2 hieronder voor meer gedetailleerde informatie.

Na het stopzetten van DMPA-IM, steeg de botmineraaldensiteit naar de uitgangswaarden gedurende de periode na de behandeling. Een langere behandelingsduur werd geassocieerd met een tragere recuperatie van de botmineraaldensiteit.

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

Tabel 2. Gemiddelde procentuele verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in botmineraaldensiteit ten opzichte van de uitgangswaarde bij volwassenen per skeletale site en per cohort na 5 jaar behandeling met DMPA-IM en na 2 jaar follow-up 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 | -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 |
| 7 jaar** | | | | | | |
| 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 maximaal 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 (1218 jaar)

De resultaten van een open-label, niet-gerandomiseerde, klinische studie betreffende het anticonceptief gebruik van DMPA-IM (150 mg IM om de 12 weken gedurende maximaal 240 weken (4,6 jaar), gevolgd door metingen na behandeling) bij adolescenten (1218 jaar), toonden eveneens aan dat intramusculaire injecties medroxyprogesteronacetaat geassocieerd werden met een significante vermindering van de botmineraaldensiteit ten opzichte van de

uitgangswaarde. Bij patiënten die ≥ 4 injecties/periode van 60 weken kregen, bedroeg de gemiddelde vermindering van de botmineraaldensiteit ter hoogte van de wervelkolom -2,1% na 240 weken (4,6 jaar); de gemiddelde verminderingen ter hoogte van de totale heup en de femurhals bedroegen respectievelijk -6,4% en -5,4%. Zie tabel 3.

Anderzijds vertoont een niet-vergelijkbare cohort van niet-behandelde en niet-vergelijkbare patiënten, met andere initiële botparameters dan die van de DMPA-gebruiksters, na 240 weken gemiddelde toenames van de botmineraaldensiteit van 6,4%, 1,7% en 1,9% voor respectievelijk de wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

Tabel 3. Gemiddelde procentuele verandering (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in de botmineraaldensiteit (BMD) per skeletale site ten opzichte van de uitgangswaarde bij adolescenten die ≥ 4 injecties per periode van 60 weken kregen

| Duur van de behandeling | DMPA-IM | |
|---|---------|--------------------------------------|
| | N | Gemiddelde % verandering [95% BI] |
| Botmineraaldensiteit ter hoogte van de totale heup | | |
| Week 60 (1,2 jaar) | 113 | -2,7 [-3,27; -2,11] |
| 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] |
| Botmineraaldensiteit ter hoogte van de femurhals | | |
| Week 60 | 113 | -2,9 [-3,71; -2,15] |
| Week 120 | 73 | -5,3 [-6,23; -4,37] |
| Week 180 | 45 | -6,0 [-7,31; -4,59] |
| Week 240 | 28 | -5,4 [-7,81; -3,00] |
| Botmineraaldensiteit ter hoogte van de 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

De resultaten van de opvolging na behandeling van adolescenten deelnemers van dezelfde studie die tenminste 1 DMPA-injectie kregen en bij wie ten minste 1 follow-upmeting van de botmineraaldensiteit werd uitgevoerd na stopzetting van DMPA-IM, worden weergegeven in tabel 4. Het mediane aantal injecties dat de deelnemers in dit cohort kregen gedurende de behandelingsfase was 9. Op het ogenblik van de laatste DMPA-injectie bedroegen de procentuele veranderingen in botmineraaldensiteit ten opzichte van de uitgangswaarden in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk de wervelkolom, de totale heup en de femurhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde tekorten in botmineraaldensiteit zich tot de uitgangswaarden nadat het gebruik van DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de uitgangswaarden deed zich voor na 1,2 jaar voor de wervelkolom, na 4,6 jaar voor de totale heup en na 4,6 jaar bij de femurhals. Het is nochtans belangrijk te vermelden dat een groot aantal patiënten uit de studie stapte; deze resultaten zijn bijgevolg gebaseerd op een klein aantal patiënten en sommige patiënten hadden nog steeds tekorten in de botmineraaldensiteit

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 veranderingen (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in de botmineraaldensiteit ten opzichte van de uitgangswaarden bij adolescenten na stopzetting van DMPA

| Aantal weken na stopzetting DMPA | N | Mediaan aantal injecties | Gemiddelde % wijziging (SE) tussen uitgangswaarden en einde behandeling | 95% BI | Gemiddelde % wijzigingen (SE) tussen uitgangswaarden en post-DMPA-bezoek | 95% BI |
|---|----|--------------------------|---|------------|--|-----------------|
| Botmineraaldensiteit totale heup | | | | | | |
| 0 | 98 | 9 | -4,1 (0,43) | [-4,95; - | NVT | |
| 24 | 74 | 9 | -4,1 (0,53) | 3,25] | -4,0 (0,61) | [-5,25; -2,80] |
| 60 | 71 | 8 | -3,6 (0,46) | [-5,15; - | -2,8 (0,56) | [-3,97; -1,72] |
| 120 | 52 | 10 | -4,3 (0,64) | 3,04] | -1,7 (0,72) | [-3,14; -0,26] |
| 180 | 39 | 7 | -4,1 (0,72) | [-4,48; - | -1,2 (0,85) | [-2,96; 0,46] |
| 240 | 25 | 9 | -3,4 (0,67) | 2,66] | 0,1 (0,98) | [-1,95; 2,11] |
| | | | | [-5,56; - | | |
| | | | | 2,98] | | |
| | | | | [-5,55; - | | |
| | | | | 2,63] | | |
| | | | | [-4,73; - | | |
| | | | | 1,98] | | |
| Botmineraaldensiteit femurhals | | | | | | |
| 0 | 98 | 9 | -3,9 (0,50) | [-4,92; - | NVT | |
| 24 | 74 | 9 | -3,8 (0,60) | 2,92] | -4,0 (0,71) | [-5,40; -2,55] |
| 60 | 71 | 8 | -3,3 (0,56) | [-5,01; - | -3,6 (0,70) | [-4,99; -2,18] |
| 120 | 52 | 10 | -3,8 (0,74) | 2,62] | -1,8 (0,82) | [-3,43; -0,13] |
| 180 | 39 | 7 | -3,9 (0,85) | [-4,41; - | -1,0 (0,98) | [-3,00; 0,97] |
| 240 | 25 | 9 | -3,4 (0,80) | 2,18] | -0,7 (1,19) | [-3,20; 1,72] |
| | | | | [-5,25; - | | |
| | | | | 2,28] | | |
| | | | | [-5,62; - | | |
| | | | | 2,17] | | |
| | | | | [-5,07; - | | |
| | | | | 1,78] | | |
| Botmineraaldensiteit wervelkolom | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|----|----|-------------|------------|-------------|-----------------|
| 0 | 98 | 9 | -2,7 (0,39) | [-3,45; - | NVT | |
| 24 | 74 | 9 | -2,6 (0,43) | 1,91] | -2,5 (0,51) | [-3,52; -1.48] |
| 60 | 70 | 8 | -2,8 (0,43) | [-3,42; - | -0,2 (0,60) | [-1,41; 1,01] |
| 120 | 52 | 10 | -2,7 (0,61) | 1,69] | 2,2 (0,73) | [0,74; 3,67] |
| 180 | 39 | 7 | -3,0 (0,67) | [-3,66; - | 2,8 (0,79) | [1,16; 4,35] |
| 240 | 25 | 9 | -2,6 (0,80) | 1,96] | 4,5 (1,03) | [2,35; 6,61] |
| | | | | [-3,96; - | | |
| | | | | 1,50] | | |
| | | | | [-4,35; - | | |
| | | | | 1,66] | | |
| | | | | [-4,28; - | | |
| | | | | 0,99] | | |

SE = Standard Error (standaardfout)

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Relatie tussen de incidentie van fracturen en het 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-gebruiksters. 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, dat wil zeggen na de menopauze, had.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening wordt medroxyprogesteronacetaat langzaam afgegeven, resulterend in lage, maar aanhoudende waarden in het bloed. De piek in het serum wordt 4 tot 20 dagen na de intramusculaire injectie bereikt. Zeven tot 9 maanden na de intramusculaire injectie kan men nog steeds medroxyprogesteronacetaat terugvinden in het bloed.

Distributie

De eiwitbinding van medroxyprogesteronacetaat bedraagt ongeveer 90-95%. Het distributievolume bedraagt 20 ± 3 liter. Medroxyprogesteronacetaat doorkruist de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Er zijn vele metabolieten van medroxyprogesteronacetaat beschreven, zonder dat ze echter nauwkeurig gekwantificeerd werden.

Biotransformatie

Medroxyprogesteronacetaat wordt gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie

De halfwaardetijd na intramusculaire injectie bedraagt 6 weken.

Medroxyprogesteronacetaat wordt voornamelijk via biliaire secretie in de feces uitgescheiden. Ongeveer 44% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden met de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteiten van medroxyprogesteronacetaat zijn duidelijk gedefinieerd bij de diersoorten die in niet-klinische studies werden gebruikt en houden in het algemeen verband met de effecten op het endocriene en reproductiesysteem zoals men kan verwachten met progestativa.

Medroxyprogesteronacetaat was teratogeen bij konijnen, maar niet bij ratten, wanneer het als één enkele intramusculaire injectie werd toegediend tijdens de dracht. De effecten die werden waargenomen bij konijnen omvatten gespleten gehemertes en een dosisafhankelijke toename van het aantal doodgeboorten en het aantal niet-levensvatbare innestelingen per dracht. Lagere geboortegewichten zijn waargenomen bij de jongen van beide soorten. Afwijkingen van de uitwendige genitaliën werden bij de nakomelingen gezien wanneer medroxyprogesteronacetaat tijdens de dracht werd toegediend aan bavianen of Java-apen.

Uit een batterij genotoxiciteitsonderzoeken bij zoogdieren en niet-zoogdieren bleek geen genotoxisch potentieel. Langdurige toediening van hoge doseringen medroxyprogesteronacetaat veroorzaakte mammatumoren bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350 - Polysorbaat 80 - Natriumchloride - Methylparahydroxybenzoaat (E218) - Propylparahydroxybenzoaat (E216) - Natriumhydroxide - Chloorwaterstofzuur - 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.

De flacon in verticale positie bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Depo-Provera 500 mg suspensie voor injectie: flacon van 3,3 ml (150 mg/ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing

De flacon goed schudden voor het gebruik om een gelijkmatige suspensie te verkrijgen. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

Depo-Provera 500 mg suspensie voor injectie: BE061941

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/3/1972

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022