

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ДЕПО-ПРОВЕРА® (DEPO-PROVERA®)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить медроксипрогестерону ацетату 500 мг;

1 мл суспензії містить медроксипрогестерону ацетату 150 мг;

допоміжні речовини: полісорбат 80, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), поліетиленгліколь 3350, натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гестагени. Код АТХG03DA02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Медроксипрогестерону ацетат – це синтетичний прогестин, який за своєю структурою нагадує ендогенний гормон прогестерон. Спостерігалася така його фармакологічна дія на ендокринну систему:

- пригнічення синтезу гіпофізарних гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону);
 - зниження рівнів адренокортикотропного гормону та гідрокортизону в крові;
 - зниження рівня циркулюючого тестостерону;
 - зниження рівнів циркулюючого естрогену (внаслідок пригнічення синтезу фолікулостимулюючого гормону і ферментної індукції редуктази у печінці, що призводить до збільшення кліренсу тестостерону і, як наслідок, до зниження перетворення андрогенів в естрогени).
- Усе це призводить до низки фармакологічних ефектів, описаних вище.

Контрацепція.

Медроксипрогестерону ацетат при його парентеральному застосуванні жінками у рекомендованій дозі пригнічує секрецію гонадотропних гормонів, що, зі свого боку, запобігає дозріванню фолікула та настанню овуляції і призводить до потоншення ендометрія.

Гінекологія.

Медроксипрогестерону ацетат при його пероральному або парентеральному застосуванні у рекомендованих дозах жінками з достатнім рівнем ендогенного естрогену призводить до перетворення проліферативного ендометрія у секреторний. Відмічено його андрогенні та анаболічні ефекти, але очевидно, що цей лікарський засіб не має значної естрогенної активності. Тоді як при парентеральному застосуванні медроксипрогестерону ацетат пригнічує утворення гонадотропних гормонів, що, зі свого боку, запобігає дозріванню фолікула та настанню овуляції. Доступні на сьогоднішній день дані свідчать про те, що цього не відбувається при щоденному одноразовому прийомі звичайної рекомендованої пероральної добової дози.

Онкологія.

Медроксипрогестерону ацетат має протипухлинну активність. При застосуванні пацієнтами медроксипрогестерону ацетату у високих дозах (за допомогою перорального або внутрішньом'язового шляху введення), він є ефективним при паліативному лікуванні злоякісних гормонозалежних новоутворень.

Клінічні дослідження.

- Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини.

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих жінок.

У ході контрольованого клінічного дослідження у дорослих жінок, які отримували ін'єкції медроксипрогестерону ацетату (внутрішньом'язово у дозі 150 мг) протягом періоду до 5 років з метою контрацепції, спостерігалася зниження мінеральної щільності кісткової тканини хребта і стегна в середньому на 5-6 % порівняно з відсутністю значних змін у мінеральній щільності кісткової тканини в контрольній групі. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини було більш вираженим під час

перших двох років застосування препарату і меншим впродовж наступних років. Через 1, 2, 3, 4 і 5 років застосування середні значення змін мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта становили відповідно -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % і -5,38 %. Середнє зменшення мінеральної щільності кісткової тканини стегна у цілому та шийки стегна було приблизно однаковим.

Після припинення ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату (внутрішньом'язово у дозі 150 мг) спостерігалось поступове відновлення мінеральної щільності кісткової тканини до показників вихідного рівня впродовж 2-річного періоду після лікування. Через 2 роки після припинення лікування дефіцит мінеральної щільності кісткової тканини у хребті та стегні зменшувався приблизно до 2,1 %. Більш тривале лікування було пов'язане з повільнішою швидкістю відновлення мінеральної щільності кісткової тканини (див. розділ «Особливості застосування»).

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дівчаток-підлітків (віком 12–18 років).

Відкрите нерандомізоване клінічне дослідження ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату (внутрішньом'язово у дозі 150 мг кожні 3 місяці протягом періоду до 240 тижнів [4,6 року]) у дівчаток-підлітків (віком 12–18 років) з метою контрацепції також показало значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини від показника вихідного рівня. Серед дівчат, які отримали ≥ 4 ін'єкцій за 60-тижневий період, середнє зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта становило -2,1 % через 240 тижнів; середнє зменшення для стегна у цілому та шийки стегна становило відповідно -6,4 % і -5,4 %. Ґрунтуючись на середніх показниках змін, подальше спостереження після лікування продемонструвало, що мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта відновлювалася до показників вихідного рівня приблизно через 1 рік після припинення лікування, а мінеральна щільність кісткової тканини стегна – приблизно через 3 роки після припинення лікування. На протипагу цьому, у пацієнок, які не порівнювалися та не отримували лікування, середнє збільшення мінеральної щільності кісткової тканини через 240 тижнів становило 6,4 %, 1,7 % і 1,9 % для поперекового відділу хребта, стегна у цілому і шийки стегна відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

- Дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок».

Дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів (0,625 мг) /медроксипрогестерону ацетату (2,5 мг) для оцінки ризиків і переваг цієї комбінованої терапії порівняно з плацебо щодо запобігання розвитку певних хронічних захворювань проводилося за участю 16608 жінок у періоді постменопаузи віком 50–79 років з інтактною маткою на вихідному рівні. Первинною кінцевою точкою була частота розвитку ішемічної хвороби серця (нелетальний інфаркт міокарда і летальний наслідок, пов'язаний з ішемічною хворобою серця), а інвазивний рак молочної залози розглядався як первинний небажаний наслідок. Дослідження припинили достроково у періоді подальшого спостереження, який у середньому становив 5,2 року (запланована тривалість 8,5 року), оскільки, відповідно до заздалегідь встановленого критерію припинення дослідження, підвищений ризик розвитку раку молочної залози і серцево-судинних подій переважив зазначену користь, включену до загального показника (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована терапія кон'югованими кінськими естрогенами/медроксипрогестерону ацетатом спричиняла значне зменшення частоти переломів внаслідок остеопорозу (23 %) і загальної частоти переломів (24 %).

- Дослідження «Мільйон жінок».

Дослідження «Мільйон жінок» було проспективним когортним дослідженням, яке проводилося у Великобританії за участю 1084110 жінок віком 50–64 роки, з яких 828923 через якийсь час після настання менопаузи були включені до основного аналізу ризику розвитку раку молочної залози у зв'язку з проведенням гормональної терапії. У цілому 50 % досліджуваної популяції у певний момент часу застосовували гормональну терапію. Жінки, які отримували гормональну терапію на вихідному рівні, застосовували лікарські засоби, які містили лише естроген (41 %) або комбінацію естрогену та прогестину (50 %). Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 2,6 року для аналізу частоти розвитку раку і 4,1 року для аналізу смертності (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження впливу замісної терапії естрогеном/прогестином на серце (дослідження HERS і HERS II) являли собою 2 рандомізованих проспективних дослідження з вторинної профілактики, які вивчали довготривалі ефекти пероральної безперервної комбінованої терапії кон'югованими кінськими естрогенами/медроксипрогестерону ацетатом (0,625 мг кон'югованих кінських естрогенів і 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату) у жінок з ішемічною хворобою серця в період постменопаузи (див. розділ «Особливості застосування»). У це дослідження було включено 2763 жінки з інтактною маткою з середнім віком 66,7 року у періоді постменопаузи. Середня тривалість періоду подальшого спостереження

становила 4,1 року для дослідження HERS і 2,7 року додатково (усього 6,8 року) для дослідження HERS II (див. розділ «Особливості застосування»).

- Дослідження пам'яті у рамках «Ініціативи щодо здоров'я жінок».

Дослідження пам'яті у рамках «Ініціативи щодо здоров'я жінок», яке було піддослідженням «Ініціативи щодо здоров'я жінок», включало 4532 переважно здорових жінки віком від 65 до 79 років у періоді постменопаузи та оцінювало вплив терапії кон'югованими кінськими естрогенами/медроксипрогестерону ацетатом (0,625 мг кон'югованих кінських естрогенів і 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату) або лише кон'югованими кінськими естрогенами (0,625 мг) на частоту можливого розвитку деменції порівняно з плацебо. Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 4,05 року для групи застосування кон'югованих кінських естрогенів/ медроксипрогестерону ацетату (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішньом'язового введення медроксипрогестерону ацетат повільно вивільняється, що забезпечує його низькі, але постійні рівні в крові. Одразу після внутрішньом'язового введення медроксипрогестерону ацетату в дозі 150 мг/мл його рівні в плазмі крові становили $1,7 \pm 0,3$ нмоль/л. Через 2 тижні ці рівні становили $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л. Після внутрішньом'язового введення середній час досягнення пікової концентрації становив приблизно 4-20 діб. Концентрація медроксипрогестерону ацетату в сироватці крові поступово знижується і залишається на відносно постійному рівні (приблизно 1 нг/мл) впродовж 2-3 місяців. Рівні лікарського засобу в крові можуть визначатися протягом 7-9 місяців після внутрішньом'язового введення препарату.

Розподіл. Медроксипрогестерону ацетат приблизно на 90-95 % зв'язується з білком. Об'єм розподілу становить 20 ± 3 літри. Медроксипрогестерону ацетат проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). У грудному молоці жінок, які годували груддю і отримували внутрішньом'язові ін'єкції медроксипрогестерону ацетату в дозі 150 мг, визначалися низькі рівні медроксипрогестерону ацетату (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболізм. Медроксипрогестерону ацетат метаболізується в печінці.

Виведення. Період напіввиведення після одноразового внутрішньом'язового введення препарату становить приблизно 6 тижнів. Медроксипрогестерону ацетат переважно виводиться з калом шляхом біліарної секреції. Близько 30 % внутрішньом'язово введеної дози виводиться з сечею через 4 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

Контрацепція.

Гінекологія: лікування ендометріозу.

Онкологія:

- рецидивуючий та/або метастатичний рак молочної залози;
- рецидивуючий та/або метастатичний рак ендометрія;
- рецидивуючий та/або метастатичний рак нирок;
- метастатичний рак передміхурової залози.

Противоказання.

Застосування медроксипрогестерону ацетату протипоказано пацієнтам з такими станами:

- встановлена або ймовірна вагітність;
- недиагностована вагінальна кровотеча;
- тяжке порушення функції печінки;
- відома гіперчутливість до медроксипрогестерону ацетату або інших компонентів лікарського засобу.

Додаткові протипоказання при застосуванні препарату з метою контрацепції та для лікування ендометріозу в дозуваннях відповідно до показань:

- відоме або підозрюване злоякісне новоутворення молочної залози;
- підтверджена або підозрювана гормонозалежна злоякісна пухлина статевих органів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглютетимід при його одночасному застосуванні з високими дозами медроксипрогестерону ацетату перорально може значно знижувати концентрації медроксипрогестерону ацетату в сироватці крові.

Пацієнтів, які приймають високі дози медроксипрогестерону ацетату перорально, слід попередити про можливість зниження його ефективності при одночасному застосуванні аміноглютетиміду.

Медроксипрогестерону ацетат може потенціювати або зменшувати ефекти похідних кумарину.

Медроксипрогестерону ацетат є антагоністом антикоагулянтної активності феніндіону.

Медроксипрогестерону ацетат в умовах *in vitro* метаболізується переважно шляхом гідроксилювання за допомогою CYP3A4. Досліджень специфічної взаємодії з іншими лікарськими засобами для оцінки клінічних ефектів індукторів або інгібіторів CYP3A4 на медроксипрогестерону ацетат не проводилися, тому клінічні ефекти індукторів або інгібіторів CYP3A4 невідомі.

Про випадки взаємодії з іншими лікарськими засобами повідомлялося рідко (включаючи оральні антикоагулянти), але причини такої взаємодії не були визначені. Слід прийняти до уваги можливість взаємодії у пацієнок, для лікування яких одночасно застосовують інші лікарські засоби.

Особливості застосування.

У разі неочікуваної кровотечі з піхви під час терапії медроксипрогестерону ацетатом слід визначити причину кровотечі.

Застосування медроксипрогестерону ацетату може призвести до деякої затримки рідини в організмі, тому застосовувати препарат пацієнтам із супутніми захворюваннями, що можуть загостритись внаслідок такої затримки рідини, слід з обережністю.

Під час застосування медроксипрогестерону ацетату слід уважно спостерігати за станом пацієнтів, які в минулому отримували лікування з приводу клінічної депресії.

Застосування медроксипрогестерону ацетату у деяких пацієнтів супроводжується зниженням толерантності до глюкози, тому протягом застосування препарату необхідно уважно спостерігати за станом пацієнтів з цукровим діабетом.

Вивчення впливу медроксипрогестерону ацетату на метаболізм ліпідів не виявило чіткої взаємодії. Під час досліджень спостерігалось як збільшення, так і зменшення рівня загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Застосування препарату Депо-Провера® пов'язане зі зменшенням на 15-20 % рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові, що може захистити жінку від кардіоваскулярних порушень. Клінічні наслідки цього спостереження невідомі. До застосування препарату необхідно розглянути можливість підвищеного ризику виникнення ішемічної хвороби серця.

Лікарям необхідно ретельно обмірковувати застосування Депо-Провера® пацієнтам, у яких нещодавно виникла трофобластична хвороба, поки рівні хоріонічного гонадотропіну людини не повернулися до нормальних.

Застосування препарату Депо-Провера® може впливати на результати деяких лабораторних тестів, включаючи тест толерантності до глюкози, тест з метирапоном, функціональні печінкові тести (можуть бути підвищені), тести на функцію щитовидної залози (рівень зв'язування йоду протеїнами може бути підвищеним та рівень поглинання Т3 може зменшуватися). Показники коагулограми для протромбну (фактор II) і фактори VII, VIII, IX і X можуть зростати.

При направленні зразків ендометріальної або ендоцервікальної тканини на дослідження слід попередити лаборанта про те, що пацієнт застосовував медроксипрогестерону ацетат.

Лікаря/лаборанта необхідно повідомити, що застосування медроксипрогестерону ацетату може призвести до зниження рівня таких ендокринних біомаркерів:

- стероїдів у плазмі крові/сечі (наприклад кортизолу, естрогену, прегнанедолу, прогестерону, тестостерону) ;
- гонадотропних гормонів у плазмі крові/сечі (наприклад лютеїнізуючого гормону та фолікулоstimулюючого гормону)
- глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

При раптовій частковій або повній втраті зору або раптовій появі проптозу, диплопії чи мігрені не слід застосовувати препарат повторно до проведення огляду пацієнта. Якщо під час огляду будуть виявлені ураження судин сітківки ока або набряк диска зорового нерва, застосування препарату слід припинити.

Хоча не встановлено, що застосування медроксипрогестерону ацетату спричиняє розвиток тромботичних або тромбоемболічних ускладнень, не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам з венозною тромбоемболією в анамнезі. Слід припинити застосування медроксипрогестерону ацетату у разі розвитку венозної тромбоемболії під час його застосування.

Контрацепція/ендометріоз.

Втрата мінеральної щільності кісткової тканини.

Застосування ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату зменшує рівень естрогенів у сироватці крові у жінок у пременопаузі та пов'язане зі значною втратою мінеральної щільності кісткової тканини внаслідок пристосування метаболізму цієї тканини до зниженого рівня естрогенів. Втрата мінеральної щільності кісткової тканини набуває особливого значення в підлітковому і ранньому дорослому віці – у критичному періоді росту кісток. Втрата кісткової тканини збільшується при збільшенні тривалості застосування препарату і може бути не повністю оборотною. Невідомо, чи призведе застосування медроксипрогестерону ацетату жінкам молодшого віку до зменшення піку кісткової маси і збільшення ризику розвитку переломів кісток внаслідок остеопорозу у зрілому віці. Як у дорослих жінок, так і у дівчаток-підлітків зменшення мінеральної щільності кісткової тканини частково відновлюється після припинення застосування ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату і посилення вироблення естрогену яєчниками.

- Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих жінок після 6 місяців лікування ендометріозу. У ході 2 клінічних досліджень за участю 573 дорослих жінок з ендометріозом порівнювали вплив на мінеральну щільність кісткової тканини 6-місячного застосування медроксипрогестерону ацетату підшкірно з впливом 6-місячного застосування лейпроліду. Після закінчення лікування за пацієнтками далі спостерігали протягом наступних 12 місяців.

Частка пацієнток зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на рівні 5 % або вище була статистично значущо більшою у групі застосування лейпроліду порівняно з групою застосування медроксипрогестерону ацетату підшкірно у кожному часовому відрізку.

Частка пацієнток зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на рівні 5 % або вище від вихідного рівня після 6-місячного застосування медроксипрогестерону ацетату підшкірно або лейпроліду та через 6 місяців після припинення лікування (дослідження 268 та 270, об'єднані).

Показник мінеральної щільності кісткової тканини	Медроксипрогестерону ацетат підшкірно n/N* (%)	Лейпролід n/N* (%)	p-значення**
Закінчення лікування (6 місяців терапії)			
Хребет	12/208 (5.8 %)	85/229 (37.1 %)	<0.001
Стегно у цілому	1/207 (0.5 %)	25/227 (11.0 %)	<0.001
Візит через 12 місяців (6 місяців без лікування)			
Хребет	8/166 (4.8 %)	32/178 (18.0 %)	<0.001
Стегно у цілому	3/166 (1.8 %)	25/178 (14.0 %)	<0.001

* n – кількість пацієнток зі зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини на рівні \geq 5 %; N – загальна кількість пацієнток.

** хі-квадрат.

У Великобританії було проведено ретроспективне когортне дослідження для оцінки впливу ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату на частоту виникнення переломів кісток у 312395 жінок, які застосовували даний препарат або інші препарати з метою контрацепції. Частота виникнення переломів порівнювалася у жінок, які застосовували медроксипрогестерону ацетат, і жінок, які використовували інші контрацептиви (без свідчень щодо застосування ними медроксипрогестерону ацетату). Співвідношення ризиків виникнення будь-якого перелому під час періоду подальшого спостереження (в середньому 5,5 року) становило 1,41 (95 % довірчий інтервал: 1,35; 1,47). Серед підгрупи, для якої були отримані дані за періоди до і після першого зареєстрованого застосування контрацептивів (N=166 367), порівняння проводилося для періоду подальшого спостереження, а також для 6-місячного періоду перед першим зареєстрованим використанням контрацептивів. При проведенні порівняння між жінками, які застосовували медроксипрогестерону ацетат, і жінками, які його не застосовували, співвідношення ризиків виникнення будь-якого перелому до лікування (співвідношення ризиків виникнення 1,28; 95 % довірчий інтервал: 1,07; 1,53) було порівнянним із співвідношенням ризиків виникнення переломів після лікування (співвідношення ризиків 1,37; 95 % довірчий інтервал: 1,29; 1,45). Загальні результати свідчать на користь того, що вища частота виникнення переломів, яка спостерігалася у рамках цього дослідження

серед жінок, які застосовували медроксипрогестерону ацетат, є переважно результатом дії інших факторів, а не наслідком введення медроксипрогестерону ацетату. Ін'єкції медроксипрогестерону ацетату слід застосовувати як довготривалий (наприклад довше 2 років) метод контролю народжуваності або лікування ендометрія лише тоді, коли інші методи контролю народжуваності або лікування ендометрія не є придатними. Якщо жінка потребує застосування медроксипрогестерону ацетату впродовж тривалого часу, необхідно оцінити мінеральну щільність її кісткової тканини. При інтерпретації результатів дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у дівчаток-підлітків слід враховувати вік пацієнтки і ступінь зрілості скелета.

За результатами аналізу співвідношення ризик/користь застосування ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату слід розглянути можливість застосування інших методів контролю народжуваності або лікування ендометрія жінкам, які мають наступні фактори ризику розвитку остеопорозу:

- хронічне вживання алкоголю та/або паління;
- хронічне застосування лікарських засобів, що можуть зменшувати кісткову масу, таких як протисудомні засоби або кортикостероїди;
- низький індекс маси тіла або харчові розлади, наприклад нервова анорексія або булімія;
- захворювання, пов'язане з порушенням метаболізму кісткової тканини;
- численні випадки остеопорозу в сімейному анамнезі.

Усім пацієнткам рекомендується вживати кальцій і вітамін D у достатній кількості.

Контрацепція.

У більшості жінок, які застосовують суспензію медроксипрогестерону ацетату для ін'єкцій, спостерігаються порушення характеру менструальної кровотечі (наприклад нерегулярні або непрогнозовані кровотечі/кровомазання, рідко – інтенсивні або тривалі кровотечі). При продовженні застосування суспензії медроксипрогестерону ацетату для ін'єкцій у все меншій кількості жінок спостерігаються нерегулярні кровотечі та у все більшій кількості жінок – аменорея.

У рамках довготривалого спостереження типу випадок-контроль при застосуванні суспензії медроксипрогестерону ацетату для ін'єкцій відмічалось незначне підвищення або відсутність підвищення загального ризику розвитку раку молочної залози і відсутність підвищення загального ризику розвитку раку яєчників, печінки або шийки матки, а також тривалий захисний ефект – зниження ризику розвитку раку ендометрія.

Суспензія медроксипрогестерону ацетату для внутрішньом'язових ін'єкцій має тривалий контрацептивний ефект. Медіана періоду контрацепції після останньої ін'єкції препарату для тих, хто завагітнів, становить 10 місяців з діапазоном 4-31 місяць і не залежить від тривалості застосування.

Під час лікування медроксипрогестерону ацетатом жінки були схильні до збільшення маси тіла.

У разі розвитку жовтяниці слід розглянути можливість не застосовувати повторно даний лікарський засіб. Пацієнтку необхідно проінформувати про те, що суспензія медроксипрогестерону ацетату не захищає від ВІЛ-інфекції (СНІДу) або інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Рак молочної залози.

Під час декількох епідеміологічних досліджень у жінок, які отримували ін'єкції депо-прогестогенів, не спостерігалось підвищення загального ризику розвитку раку молочної залози порівняно з жінками, які їх не отримували. Однак у жінок, які на цей час отримували ін'єкції депо-прогестогенів або отримували їх лише кілька років тому, спостерігалось підвищення відносного ризику (наприклад 2,0 у рамках одного дослідження). Грунтуючись на цих даних, неможливо зробити висновок, чи є підвищення частоти діагностування раку молочної залози у жінок, які у цей час отримують таке лікування, наслідком більш уважного спостереження за такими жінками, біологічного ефекту ін'єкційних прогестогенів або комбінації цих факторів.

Серцево-судинні розлади.

Естрогени у комбінації з прогестинами або без них не слід застосовувати для профілактики серцево-судинних захворювань. У рамках декількох рандомізованих проспективних досліджень довготривалих ефектів (див. розділ «Спосіб застосування та дози») комбінованих схем лікування естрогеном /прогестином у жінок у період постменопаузи повідомлялося про підвищення ризику розвитку серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, інсульт і венозна тромбоемболія.

- Захворювання коронарних артерій.

Рандомізовані контрольовані дослідження не свідчать про вигоду безперервного комбінованого застосування кон'югованого естрогену і медроксипрогестерону ацетату для серцево-судинної системи. 2 великі клінічні дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських

естрогенів і медроксипрогестерону ацетату і дослідження впливу замісної терапії естрогеном/прогестином на серце (див. розділ «Фармакодинаміка») продемонстрували можливість підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань у перший рік лікування і відсутність загальних переваг цієї терапії. У рамках дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані кінські естрогени /медроксипрогестерону ацетат, спостерігалось підвищення ризику розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця (які визначалися як нелетальний інфаркт міокарда та смерть, пов'язана з ішемічною хворобою серця) порівняно з жінками, які отримували плацебо (37 порівняно з 30 на 10 000 пацієнто-років). Підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії спостерігався у перший рік і зберігався протягом усього періоду спостереження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

- Інсульт.

У ході клінічного дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані кінські естрогени /медроксипрогестерону ацетат, спостерігалось підвищення ризику розвитку інсульту порівняно з таким у жінок, які отримували плацебо (29 порівняно з 21 на 10000 пацієнто-років). Підвищений ризик спостерігався у перший рік і зберігався протягом усього періоду спостереження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

- *Венозна тромбоемболія/емболія легеневої артерії.*

Гормональна терапія пов'язана з вищим відносним ризиком розвитку венозної тромбоемболії, тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневої артерії. У ході клінічного дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані кінські естрогени/медроксипрогестерону ацетат, спостерігалась вдвічі більша частота розвитку венозної тромбоемболії, включаючи тромбоз глибоких вен та емболію легеневої артерії, порівняно з жінками, які отримували плацебо. Підвищений ризик спостерігався у перший рік і зберігався протягом усього періоду спостереження (див. розділ «Особливості застосування»).

Деменція.

Дослідження пам'яті у рамках «Ініціативи щодо здоров'я жінок» (див. розділ «Фармакодинаміка»), яке було додатковим дослідженням «Ініціативи щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів і медроксипрогестерону ацетату, продемонструвало підвищення ризику можливого розвитку деменції у жінок віком від 65 років у період постменопаузи. Окрім того, застосування кон'югованих кінських естрогенів/медроксипрогестерону ацетату не запобігало розвитку когнітивних порушень легкого ступеня у цих жінок. Не рекомендується застосовувати гормональну терапію для профілактики деменції або когнітивних порушень легкого ступеня жінкам віком від 65 років.

Рак яєчників.

У ході деяких епідеміологічних досліджень поточне застосування лише естрогенів або естрогенів у комбінації з прогестинами жінками в період постменопаузи впродовж п'яти років або більше було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку яєчників. Застосування лише естрогенів або естрогенів у комбінації з прогестинами у минулому не супроводжувалося підвищенням ризику розвитку раку яєчників. Інші дослідження не продемонстрували наявності значущого зв'язку між цими факторами. У рамках дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих кінських естрогенів і медроксипрогестерону ацетату повідомлялося, що естроген у комбінації з прогестином підвищував ризик розвитку раку яєчників, але цей ризик не був статистично значущим. У ході одного дослідження жінки, які отримували замісну гормональну терапію, мали підвищений ризик розвитку летального раку яєчників.

Рекомендації щодо збору анамнезу та медичного огляду.

Перед початком будь-якої гормональної терапії слід зібрати повний медичний і сімейний анамнез. Під час медичних оглядів у рамках підготовки до лікування і періодичних медичних оглядів потрібно приділяти особливу увагу вимірюванню артеріального тиску, обстеженню грудей, живота і органів таза (з цитологічними дослідженнями шийки матки).

Після застосування одноразової або багаторазових доз медроксипрогестерону ацетату у вигляді ін'єкцій може спостерігатися тривала ановуляція з аменореєю та/або нерегулярними менструаціями.

Онкологія.

Медроксипрогестерону ацетат може спричиняти розвиток кушингоїдних симптомів.

У деяких пацієнтів, які застосовують медроксипрогестерону ацетат, можливе пригнічення функції надниркових залоз. Медроксипрогестерону ацетат може знижувати рівні адренкортикотропного гормону та гідрокортизону в крові.

Лікаря/персонал лабораторії необхідно проінформувати про те, що, окрім ендокринних біомаркерів, перелік яких надається в розділі «Особливості застосування», застосування медроксипрогестерону ацетату за онкологічними показаннями може також спричиняти розвиток часткової недостатності надниркових залоз (зниження реакції гіпофізарно-адреналової системи) під час проведення проби з метирапоном. Таким чином, оцінку здатності кори надниркових залоз реагувати на адренокортикотропний гормон слід провести до застосування метирапону.

Після застосування одноразової або багаторазових доз медроксипрогестерону ацетату у вигляді ін'єкцій може спостерігатися тривала ановуляція з аменореєю та/або нерегулярними менструаціями.

Парентеральні лікарські форми у високих дозах (наприклад, при застосуванні за онкологічними показаннями жінкам у період пременопаузи).

- Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини.

Досліджень впливу на мінеральну щільність кісткової тканини пероральних форм медроксипрогестерону ацетату або парентеральних форм медроксипрогестерону ацетату у високих дозах (наприклад, при застосуванні за онкологічними показаннями) не проводилося. Проведення оцінки мінеральної щільності кісткової тканини може бути доречним у деяких пацієнтів, які застосовують медроксипрогестерону ацетат впродовж тривалого часу (див. вище – Втрата мінеральної щільності кісткової тканини).

- Вмісти натрію.

У 1 мл цього лікарського засобу міститься менше 1 ммоль натрію – по суті, «без натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Медроксипрогестерону ацетат протипоказаний вагітним жінкам.

Деякі повідомлення дають змогу припустити за певних умов наявність зв'язку між експозицією прогестагенів у матці в першому триместрі вагітності та патологією статевих органів у плода. Діти, народжені в результаті незапланованих вагітностей, що настали через 1-2 місяці після ін'єкції медроксипрогестерону ацетату, можуть мати підвищений ризик народження з низькою масою тіла, що, в свою чергу, пов'язане з підвищеним ризиком летального наслідку в неонатальному періоді. Такий ризик є низьким, оскільки вагітність під час застосування медроксипрогестерону ацетату настає нечасто. Повна інформація стосовно інших лікарських форм медроксипрогестерону ацетату відсутня.

Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування цього лікарського засобу, її слід проінформувати про існування можливої загрози для плода.

Застосування у період годування груддю.

Медроксипрогестерону ацетат і його метаболіти проникають у грудне молоко. Докази на користь того, що це може становити будь-яку загрозу для немовляти, відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Системного вивчення впливу медроксипрогестерону ацетату на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням суспензію для ін'єкцій необхідно добре збовтати.

Флакон із препаратом призначений для одноразового використання, і залишок препарату після введення малих доз не можна використовувати повторно.

Для введення разових доз 50 мг (0,33 мл), 100 мг (0,67 мл) слід використовувати інсуліновий шприц з довжиною голки, що забезпечує внутрішньом'язове введення.

Контрацепція.

Рекомендована доза суспензії для ін'єкцій становить 150 мг 1 раз на 3 місяці (12-13 тижнів).

Безпосередньо перед застосуванням суспензію для внутрішньом'язової ін'єкції слід енергійно збовтати, щоб забезпечити введення дози препарату у вигляді однорідної суспензії. Препарат вводять

внутрішньом'язово у сідничний або дельтоподібний м'яз. Суспензія для внутрішньом'язового введення не призначена для підшкірного введення.

- Перша ін'єкція.

Початкову внутрішньом'язову ін'єкцію слід здійснювати протягом перших 5 днів після початку звичайного менструального циклу, протягом перших 5 днів після пологів, якщо пацієнтка не годує дитину груддю; якщо пацієнтка годує дитину груддю – через 6 тижнів після пологів або пізніше.

- Друга та наступні ін'єкції.

Якщо інтервал між внутрішньом'язовими ін'єкціями становить більше 13 тижнів, слід виключити можливість вагітності перед здійсненням наступної внутрішньом'язової ін'єкції.

- Перехід з інших методів контрацепції.

При переході з інших методів контрацепції внутрішньом'язову ін'єкцію препарату слід здійснювати таким чином, щоб забезпечити безперервну контрацепцію на основі механізму дії обох методів (наприклад, пацієнтам, які переходять з пероральних контрацептивів, слід зробити першу ін'єкцію препарату протягом 7 днів після прийому останньої таблетки з активною речовиною).

Гінекологія.

У разі комбінованої естроген/прогестинової терапії для лікування жінок у постменопаузному періоді препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі та протягом якомога коротшого періоду відповідно до мети лікування та ризиків для здоров'я окремої пацієнтки; слід періодично проводити оцінку доцільності такої терапії.

Рекомендується проводити періодичні обстеження, що за частотою та характером повинні бути підібрані для кожної жінки індивідуально.

Не рекомендується додавати прогестин у схему лікування жінкам без інтактною матки, за винятком випадків, коли попередньо був діагностований ендометріоз.

Ендометріоз.

Ін'єкції препарату застосовують внутрішньом'язово у дозі 50 мг 1 раз на тиждень або у дозі 100 мг 1 раз на 2 тижні протягом щонайменше 6 місяців.

Онкологія.

- Рецидивуючий та/або метастатичний рак молочної залози.

Початкова доза медроксипрогестерону ацетату становить 500-1000 мг на добу внутрішньом'язово протягом 28 днів. Після цього пацієнтку слід перевести на підтримуючий графік застосування дози 500 мг двічі на тиждень доти, доки спостерігається відповідь на лікування.

- Рецидивуючий та/або метастатичний рак ендометрія або нирок.

Рекомендована початкова доза препарату становить 400-1000 мг на тиждень внутрішньом'язово. Якщо протягом декількох тижнів або місяців спостерігається покращення і захворювання стабілізувалося, підтримування покращення може бути можливим при застосуванні меншої дози, що становить 400 мг 1 раз на місяць.

- Метастатичний рак передміхурової залози.

Початкова доза препарату становить 500 мг внутрішньом'язово двічі на тиждень протягом 3 місяців.

Підтримуюча доза препарату становить 500 мг 1 раз на тиждень.

Печінкова недостатність.

Не проводилося жодних клінічних досліджень з оцінювання впливу захворювань печінки на фармакокінетику медроксипрогестерону ацетату. Однак слід враховувати, що медроксипрогестерону ацетат майже повністю виводиться печінкою, а стероїдні гормони можуть погано метаболізуватися у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня.

Ниркова недостатність.

Не проводилося жодних клінічних досліджень з оцінювання впливу захворювань нирок на фармакокінетику медроксипрогестерону ацетату. Однак оскільки медроксипрогестерону ацетат майже повністю виводиться печінкою, пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дози препарату.

Діти. Препарат Депо-Провера® не показаний для застосування до настання менструального періоду. Доступні дані досліджень у дівчаток-підлітків (12-18 років) (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). *Клінічні дослідження. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дівчаток-підлітків (віком 12-18 років).* Якщо це не стосується втрати мінеральної щільності кісткової тканини, безпека та ефективність препарату Депо-Провера® в дівчаток-підлітків після настання менструального періоду очікуються такими ж, як і в дорослих жінок.

Передозування.

Коригуючі дії не потрібні, крім відміни терапії препаратом. Лікування передозування має бути симптоматичним і підтримуючим.

Побічні реакції.

Дуже часто: > 10 %, часто: $\geq 1\%$ і < 10 %, нечасто: > 0,1 % і < 1 %, рідко: < 0,1 %, невідомо (не можна оцінити з доступних даних).

Контрацепція.

Класи систем органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Вагініт
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні та анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк)
Порушення з боку ендокринної системи	Тривала ановуляція
Порушення з боку обміну речовин, метаболізму	Затримка рідини, зміна маси тіла
Порушення з боку психіки	Депресія, зниження лібідо або аноргазмія, безсоння, нервозність
Порушення з боку нервової системи	Судоми, запаморочення, головний біль; нечасто: сонливість, мігрень; рідко: параліч; невідомо: синкопе
Порушення з боку судин	Тромбоемболічні розлади, припливи
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль або відчуття дискомфорту у животі, здуття живота, нудота; рідко: ректальна кровотеча
Порушення з боку печінки	Жовтяниця
Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини	Акне, алопеція, гірсутизм, свербіж, висипання, кропив'янка; нечасто: хлоазма, дерматит, екхімоз, меланодермія; невідомо: стрії, склеродермія
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Біль у спині; нечасто: артралгія, спазми литкових м'язів, біль у кінцівках; невідомо: набряк пахв
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Патологічні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні), аменорея, лейкорея, біль у ділянці таза, галакторея, мастодинія, болючість молочних залоз; нечасто: виділення із піхви, вульвовагінальна сухість, зміна розміру молочних залоз, диспареунія, кісти яєчників, передменструальний синдром, сечостатевої інфекції, гіперплазія матки; рідко: вузли молочних залоз або кровотеча з сосків; невідомо: затримка лактації, поява симптомів, як при вагітності, втрата фертильності
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Рідко: рак молочної залози
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідко: анемія; невідомо: дискразія крові
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто: задишка
Загальні розлади та зміни у місці введення	Підвищена втомлюваність, астенія, реакції у місці введення (біль/чутливість, вузли/пухлина, персистуюча атрофія /вдавлення/втягування шкіри, ліподистрофія), підвищення температури тіла
Дослідження	Зниження толерантності до глюкози, порушення функції печінки, втрата мінеральної щільності кісткової тканини

Після виходу лікарського засобу на ринок у пацієнтів, які застосовували медроксипрогестерону ацетат внутрішньом'язово у дозі 150 мг, спостерігалися анафілактичні реакції, тромбоемболічні ускладнення і поодинокі випадки розвитку остеопорозу, включаючи переломи кісток внаслідок остеопорозу.

Гінекологія.

<i>Класи систем органів</i>	<i>Побічні реакції</i>
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні й анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк)
Порушення з боку ендокринної системи	Тривала ановуляція
Порушення з боку обміну речовин, метаболізму	Набряк/затримка рідини, зміна маси тіла
Порушення з боку психіки	Депресія, безсоння, нервозність
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, головний біль; нечасто: сонливість, мігрень; рідко: параліч; невідомо: синкопе
Порушення з боку судин	ТромбоеMBOLIчні розлади
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота; рідко: ректальна кровотеча.
Порушення з боку печінки	Холестатична іктеричність/жовтяниця
Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини	Акне, алопеція, гірсутизм, свербіж, висипання, кропив'янка; нечасто: хлоазма, дерматит, екхімоз, меланодермія; невідомо: стрії, склеродермія
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Патологічні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні), аменорея, ерозії шийки матки, галакторея, мастодія, болючість молочних залоз; нечасто: виділення із піхви, вульвовагінальна сухість, зміна розміру молочних залоз, диспареунія, кісти яєчників, передменструальний синдром, сечостатевої інфекції, гіперплазія матки; рідко: вузли молочних залоз або кровотеча з сосків; невідомо: затримка лактації, поява симптомів, як при вагітності, втрата фертильності
Загальні розлади та зміни у місці введення	Підвищена втомлюваність, реакції у місці введення (біль /чутливість, вузли/пухлина, персистуюча атрофія/вдавнення /втягування шкіри, ліподистрофія), підвищення температури тіла
Дослідження	Зміни секрету з шийки матки, зниження толерантності до глюкози
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасто: біль у кінцівках; невідомо: набряк пахв
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Рідко: рак молочної залози
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідко: анемія; невідомо: дискразія крові
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто: задишка

Онкологія.

<i>Класи систем органів</i>	<i>Побічні реакції</i>
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні й анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк)
Порушення з боку ендокринної системи	Ефекти, подібні до впливу кортикостероїдів (наприклад кушингоїдний синдром), тривала ановуляція
Порушення з боку обміну речовин, метаболізму	Набряк/затримка рідини, зміна маси тіла, загострення цукрового діабету

Порушення з боку психіки	Сплутаність свідомості, депресія, ейфорія, зміни лібідо, безсоння, нервозність
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, головний біль, втрата концентрації, інфаркт головного мозку, ефекти, подібні до впливу адренергічних засобів (наприклад дрібний тремор рук, підвищена пітливість, спазми литкових м'язів уночі); нечасто: сонливість, мігрень; рідко: параліч; невідомо: синкопе
Порушення з боку органів зору	Порушення зору, діабетична катаракта, тромбоз судин сітківки
Порушення з боку серця	Інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, посилене серцебиття, тахікардія
Порушення з боку судин	Тромбоемболічні розлади, тромбофлебіт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Емболія легеневої артерії
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Запор, діарея, сухість у роті, нудота, блювання; рідко: ректальна кровотеча
Порушення з боку печінки	Жовтяниця
Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини	Акне, алопеція, гірсутизм, свербіж, висипання, кропив'янка; нечасто: хлоазма, дерматит, екхімоз, меланодермія; невідомо: стрії, склеродермія
Порушення з боку сечовидільної системи	Глюкозурія
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Патологічні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні), аменорея, ерозії шийки матки, галакторея, мастодинія; нечасто: виділення із піхви, вульвовагінальна сухість, зміна розміру молочних залоз, диспареунія, кісти яєчників, передменструальний синдром, сечостатевої інфекції, гіперплазія матки; рідко: вузли молочних залоз або кровотеча з сосків; невідомо: затримка лактації, поява симптомів, як при вагітності, втрата фертильності
Загальні розлади та зміни у місці введення	Підвищена втомлюваність, реакції у місці введення, (біль /чутливість, вузли/пухлина, персистуюча атрофія/вдавнення /втягування шкіри, ліподистрофія), погане самопочуття, підвищення температури тіла
Дослідження	Зміни секрету з шийки матки, зміни апетиту, порушення функції печінки, збільшення кількості лейкоцитів і тромбоцитів, гіперкальціємія, зниження толерантності до глюкози, підвищення артеріального тиску
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасто: біль у кінцівках; невідомо: набряк пахв
Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Рідко: рак молочної залози
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідко: анемія; невідомо: дискразія крові
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто: задишка

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє і далі контролювати співвідношення користь/ризик для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність. Невідома.

Упаковка. По 3,3 мл суспензії у скляному флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія / Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgium

Місцезнаходження.

Рейксвег 12, Пуурс, В-2870, Бельгія / Rijksweg 12, Puurs, В-2870, Belgium