

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДЕПО-ПРОВЕРА®**

**(DEPO-PROVERA®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* medroxyprogesterone;

1 мл суспензії містить медроксипрогестерону ацетату 150 мг;

*допоміжні речовини:* полісорбат 80, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), макрогол 3350, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* суспензія білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Гестагени. Код АТХ G03A C06.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Медроксипрогестерону ацетат чинить антиестрогенну, антиандрогенну та антигонадотропну дію.

#### Зміни мінеральної щільності кісткової тканини в дорослих жінок

Дослідження, у ході якого порівнювали зміни мінеральної щільності кісткової тканини в жінок, які отримували депо-медроксипрогестерону ацетат (ДМПА) підшкірно (п/ш), та жінок, які отримували ін'єкції медроксипрогестерону ацетату внутрішньом'язово (в/м), продемонструвало схожі рівні втрати мінеральної щільності кісткової тканини у двох групах після двох років лікування. Середні відсоткові значення змін мінеральної щільності кісткової тканини в групі прийому ДМПА п/ш наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Середнє відсоткове значення зміни (з 95 % довірчими інтервалами)

мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих жінок, які застосовували ДМПА, за органами скелетної системи порівняно з початковим рівнем

Період лікування	Поперековий відділ хребта		Газостегновий суглоб		Шийка стегнової кістки	
	N	Середній % зміни (95 % ДІ)	N	Середній % зміни (95 % ДІ)	N	Середній % зміни (95 % ДІ)
1-й рік	166	-2,7 (від -3,1 до -2,3)	166	-1,7 (від -2,1 до -1,3)	166	-1,9 (від -2,5 до -1,4)
2-й рік	106	-4,1 (від -4,6 до -3,5)	106	-3,5 (від -4,2 до -2,7)	106	-3,5 (від -4,3 до -2,6)

ДІ – довірчий інтервал.

У ході іншого контрольованого клінічного дослідження з участю дорослих жінок, які застосовували ін'єкції ДМПА в/м протягом періоду до 5 років, було продемонстровано середнє зниження мінеральної щільності кісткової тканини хребта та стегна на 5-6 % порівняно з відсутністю значних змін мінеральної щільності кісткової тканини у контрольній групі. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини було більш виражене протягом перших 2-х років застосування та зменшувалося протягом наступних років. У середньому зміни мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта становили -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % і -5,4 % після 1, 2, 3, 4 і 5 років відповідно. Середні значення зменшення мінеральної щільності кісткової тканини усієї стегнової кістки та її шийки були подібними. Додаткова інформація наведена у таблиці 2.

Після припинення застосування в/м ін'єкцій ДМПА мінеральна щільність кісткової тканини збільшувалася порівняно з початковими значеннями протягом післятерапевтичного періоду. Більш тривале лікування пов'язувалося зі зниженням швидкості відновлення мінеральної щільності кісткової тканини.

У тому ж клінічному дослідженні обмежена кількість жінок, які застосовували ДМПА в/м (внутрішньом'язові ін'єкції депо-медроксипрогестерону ацетату) протягом 5 років, проходили подальше спостереження протягом 2 років після припинення застосування ДМПА в/м. Показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) збільшувався в напрямку початкових значень упродовж 2-річного періоду після лікування. Через два роки після припинення ін'єкцій ДМПА середнє значення МЩКТ збільшилось у всіх 3 органах скелетної системи, проте дефіцит зберігався (див. таблицю 2 нижче).

Таблиця 2. Середнє відсоткове значення зміни (з 95 % довірчими інтервалами) мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з початковим рівнем у дорослих жінок за органами скелетної системи після 5 років проведення терапії медроксипрогестерону ацетатом 150 мг внутрішньом'язово та через 2 роки після припинення застосування або 7 років спостереження (контрольна група)

Період проведення дослідження	Хребет		Стегнова кістка у цілому		Шийка стегнової кістки	
	ДМПА	Контроль	ДМПА	Контроль	ДМПА	Контроль

5 років*	33	105	21	65	34	106
n	-5,4 %	0,4 %	-5,2 %	0,2 %	-6,1 %	-0,3 %
середнє (СВ)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95 % ДІ	-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 років**	12	60	7	39	13	63
n	-3,1 %	0,5 %	-1,3 %	0,9 %	-5,4 %	-0,0 %
середнє (СВ)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95 % ДІ	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

\* Група лікування складалася з жінок, які застосовували в/м ін'єкції ДМПА протягом 5 років, та контрольної групи, що складалася з жінок, які не застосовували засоби гормональної контрацепції протягом цього періоду.

\*\* Група лікування складалася з жінок, які застосовували в/м ін'єкції ДМПА протягом 5 років і проходили подальше спостереження протягом 2 років після закінчення терапії, та контрольної групи, що складалася з жінок, які не застосовували засоби гормональної контрацепції протягом 7 років.

СВ – стандартне відхилення.

ДІ – довірчий інтервал.

#### Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дівчат-підлітків (12-18 років)

Результати відкритого нерандомізованого клінічного дослідження в/м ін'єкцій ДМПА (150 мг внутрішньом'язово кожні 12 тижнів протягом періоду до 240 тижнів (4,6 року) та з подальшим післятерапевтичним контролем показників) у дівчат-підлітків (12-18 років) також продемонстрували, що застосування медроксипрогестерону ацетату внутрішньом'язово пов'язане зі значним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини відносно початкового рівня. У пацієток, яким застосовували  $\geq 4$  ін'єкцій на 60-тижневий період, середнє зниження мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта становило -2,1 % після 240 тижнів (4,6 року); середнє зниження для стегнової кістки та шийки стегна становило -6,4 % і -5,4 % відповідно (див. таблицю 3). З іншого боку, незіставна група розрізнених пацієток, які не проходили терапію та мали початкові показники кісткової тканини, що відрізнялися від таких у пацієток, які застосовували ДМПА, продемонструвала в середньому збільшення мінеральної щільності кісткової тканини через 240 тижнів поперекового відділу хребта, стегнової кістки та шийки стегна, що становило на 6,4 %, 1,7 % і 1,9 % відповідно.

Таблиця 3. Середнє відсоткове значення зміни (з 95 % довірчими інтервалами) мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з початковим рівнем у дівчат-підлітків, які отримували  $\geq 4$  ін'єкцій на 60-тижневий період, за органами скелетної системи

Тривалість лікування	ДМПА в/м	
	N	Середнє % значення зміни [95 % ДІ]

<b>МЩКТ усього тазостегнового суглоба</b>		
60 тиждень (1,2 року)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
120 тиждень (2,3 року)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
180 тиждень (3,5 року)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
240 тиждень (4,6 року)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
<b>МЩКТ шийки стегнової кістки</b>		
60 тиждень	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
120 тиждень	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
180 тиждень	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
240 тиждень	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
<b>МЩКТ поперекового відділу хребта</b>		
60 тиждень	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
120 тиждень	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
180 тиждень	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
240 тиждень	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

ДІ – довірчий інтервал.

Результати післятерапевтичного подальшого спостереження за дівчатами-підлітками, які у ході дослідження отримали принаймні 1 ін'єкцію ДМПА та у яких принаймні 1 раз вимірювали МЩКТ після припинення застосування ДМПА в/м, надані в таблиці 4. Середня кількість ін'єкцій, отриманих пацієнтами цієї когорти під час лікувальної фази, становила 9. На момент останньої ін'єкції ДМПА відсоткова зміна МЩКТ порівняно з початковим рівнем у цій когорті становила -2,7%, -4,1% та -3,9% у хребті, усього тазостегновому суглобі та шийці стегнової кістки відповідно. Після припинення ін'єкцій ДМПА в/м середні значення МЩКТ відновилися до початкового рівня: через 1,2 року– поперекового відділу хребта, через 4,6 року– всього тазостегновому суглоба та принаймні через 4,6 року– ділянки шийки стегнової кістки. Однак важливо відзначити, що багато пацієнтів достроково вибули з дослідження. Таким чином, ці результати ґрунтуються на даних щодо невеликої кількості пацієнтів, і деякі пацієнти через 240 тижнів все ще мали дефіцит МЩКТ усього тазостегнового суглоба. Більш тривале лікування та паління були асоційовані з повільнішим відновленням (див. таблицю 4).

Таблиця 4. Середнє відсоткове значення зміни (з 95 % довірчими інтервалами) мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з початковим рівнем у дівчат-підлітків після припинення застосування ДМПА

Тиждень після припинення ДМПА	N	Середня кількість ін'єкцій	Середнє % значення зміни (СП) на момент завершення лікування порівняно з початковим рівнем	95 % ДІ	Середнє % значення зміни (СП) на момент візиту після припинення ДМПА порівняно з початковим рівнем	95 % ДІ
<b>МЩКТ усього тазостегнового суглоба</b>						

0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	Н/з	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
<b>МЩКТ шийки стегнової кістки</b>						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	Н/з	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
<b>МЩКТ поперекового відділу хребта</b>						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	Н/з	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

СП - стандартна помилка.

ДІ - довірчий інтервал.

Взаємозв'язок частоти переломів із застосуванням ДМПА в/м (150 мг) у жінок репродуктивного віку

Велике ретроспективне когортне дослідження з використанням даних з бази досліджень загальної лікарської практики (GPRD) включало 41876 жінок, які застосовували ДМПА з метою контрацепції, та містило дані за 6-24 місяці до першого застосування ДМПА та в середньому за період 5,5 року після першої ін'єкції ДМПА. Ризик переломів був вищим загалом у когорті ДМПА у порівнянні з суб'єктами, що не застосовували засіб, як до, так і після застосування ДМПА. Порівнювали ризик переломів у період після першої ін'єкції та період до першої ін'єкції: відносний ризик 1,01 (95% ДІ: 0,92, 1,11), що свідчило про те, що ДМПА не підвищував ризик виникнення переломів кістки.

Максимальний період подальшого спостереження у цьому дослідженні становив 15 років. Тому немає можливості визначити потенційні ефекти ДМПА, що можуть виникнути через більш ніж 15 років подальшого спостереження. Важливо зазначити, що це дослідження не дає змоги визначити, чи впливає ДМПА на частоту виникнення переломів в більш пізньому віці, тобто після менопаузи.

*Фармакокінетика.*

Парентеральний медроксипрогестерону ацетат - це прогестаційний стероїд довготривалої дії. Довготривала дія відбувається за рахунок повільної абсорбції препарату з місця ін'єкції. Одразу після ін'єкції 150 мг/мл медроксипрогестерону ацетату його рівні у плазмі крові становили  $1,7 \pm 0,3$  нмоль/л. Через 2 тижні рівні становили  $6,8 \pm 0,8$  нмоль/л. Концентрації поверталися до початкових рівнів під кінець 12 тижнів. У разі низьких доз рівні медроксипрогестерону ацетату у плазмі крові

вважаються такими, що безпосередньо залежать від застосованої дози. Накопичення в сироватці крові з часом не було продемонстроване. Медроксипрогестерону ацетат виводиться з калом або сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 6 тижнів після однієї внутрішньом'язової ін'єкції. Повідомлялося про щонайменше 11 метаболітів. Усі виводяться з сечею, деякі (проте не всі) – у кон'югованій формі.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Прогестоген: для контрацепції.

Препарат Депо-Провера<sup>®</sup> показаний для довготривалої контрацепції у жінок. Кожна ін'єкція запобігає овуляції і забезпечує контрацепцію протягом щонайменше 12 тижнів ( /- 5 днів). Однак слід враховувати, що відновлення репродуктивної функції (овуляції) може затримуватись на термін до одного року (див. розділ «Особливості застосування»).

Депо-Провера<sup>®</sup> є засобом, придатним для застосування жінкам, яких було відповідним чином проінформовано щодо можливості виникнення менструальних розладів і потенційної затримки відновлення повної фертильності.

Препарат Депо-Провера<sup>®</sup> можна також застосовувати для короткотривалої контрацепції в таких випадках:

- 1) для партнерок чоловіків, які перенесли вазектомію, для захисту, доки вазектомія не стане ефективною;
- 2) жінкам, імунізованим проти краснухи, для запобігання вагітності під час періоду активності вірусу;
- 3) жінкам, які очікують на стерилізацію.

### **Діти (12-18 років)**

Препарат Депо-Провера<sup>®</sup> не призначають для застосування до настання менструального періоду.

Препарат можна застосовувати підліткам, але **тільки** якщо інші методи контрацепції визнані непридатними або неприйнятними після їх обговорення з пацієнткою.

Доступні дані щодо застосування препарату дівчатами-підлітками (12-18 років) (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо це не стосується втрати мінеральної щільності кісткової тканини, безпека та ефективність застосування препарату Депо-Провера<sup>®</sup> для дівчат-підлітків після настання менструального періоду очікуються такими ж, як і для дорослих жінок.

### **Протипоказання.**

Препарат Депо-Провера® протипоказаний пацієнткам із відомою чутливістю до медроксипрогестерону ацетату або до будь-яких інших компонентів препарату.

Застосування препарату як контрацептива у наведеному нижче дозуванні протипоказане при наявності підтверджених або підозрюваних гормонозалежних злоякісних пухлин молочної залози або статевих органів.

Препарат Депо-Провера® протипоказаний пацієнткам з наявністю або анамнезом тяжких захворювань печінки, у яких показники функції печінки не повернулися до норми.

При призначенні як монотерапії чи в комбінації з естрогенами препарат Депо-Провера® не слід застосовувати пацієнткам з патологічною матковою кровотечею, поки не буде з'ясований діагноз і не буде виключена можливість наявності злоякісних пухлин статевих шляхів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Застосування аміноглутетиміду одночасно з препаратом Депо-Провера® може значно пригнічувати біодоступність останнього.

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

Кліренс медроксипрогестерону ацетату приблизно дорівнює швидкості печінкового кровообігу. Завдяки цьому факту малоймовірно, що препарати, які індукують ензими печінки, будуть значно впливати на кінетику медроксипрогестерону ацетату. Тому не рекомендується корекція дози для пацієнок, які приймають препарати, відомі своїм впливом на печінкові метаболізуючі ферменти.

Медроксипрогестерону ацетат первинно метаболізується *in vitro* реакцією гідроксилювання за допомогою CYP3A4. Спеціальних досліджень взаємодії між лікарськими засобами щодо впливу індукторів або інгібіторів CYP3A4 на медроксипрогестерону ацетат не проводилося, а отже, клінічний ефект індукторів або інгібіторів CYP3A4 невідомий.

### ***Особливості застосування.***

Обстеження жінок перед початком застосування гормональних контрацептивів (та через регулярні проміжки часу після цього) повинно включати вивчення особистого та сімейного анамнезів кожної жінки. Медичний огляд потрібно проводити з урахуванням цього, а також на підставі протипоказань (розділ «Протипоказання») та застережень (розділ «Особливості застосування») щодо цього засобу. Частота та характер цих обстежень повинні ґрунтуватись на відповідних рекомендаціях та бути адаптованими до потреб кожної окремої жінки, проте мають включати вимірювання кров'яного тиску та, якщо лікар вважатиме за доцільне, обстеження молочних залоз, органів черевної порожнини і малого таза, у тому числі мазок із шийки матки.

### ***Втрата мінеральної щільності кісткової тканини***

Застосування ДМПА в/м знижує рівні естрогену в сироватці крові та пов'язується зі значною

втратою мінеральної щільності кісткової тканини через відомий вплив недостатності естрогену на систему відновлення кісткової тканини. Втрата кісткової маси збільшується при тривалому застосуванні препарату, проте виявляється, що після припинення застосування препарату мінеральна щільність кісткової тканини збільшується, а також підвищується продукування естрогену в яєчниках.

Втрата мінеральної щільності кісткової тканини являє собою особливу проблему для підлітків та дорослих молодшого віку під час критичного періоду приросту кісткової маси. Невідомо, чи зменшить застосування ДМПА в/м пікову кісткову масу в жінок молодшого віку та чи підвищить ризик переломів у подальшому житті, наприклад після менопаузи.

Дослідження впливу ДМПА в/м на мінеральну щільність кісткової тканини в дівчат-підлітків продемонструвало, що його застосування було пов'язане зі статистично значущим зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з початковим рівнем. Після припинення застосування ДМПА в/м у дівчат-підлітків повернення середніх значень МЩКТ до початкового рівня потребувало 1,2 року для поперекового відділу хребта, 4,6 року для усього тазостегнового суглоба та принаймні 4,6 року для шийки стегнової кістки. Однак у деяких суб'єктів дослідження значення МЩКТ не повністю повернулися до початкового рівня під час подальшого спостереження, і довгостроковий результат є невідомим в цій групі. Препарат Депо-Провера® можна застосовувати підліткам, але тільки якщо інші методи контрацепції визнані непридатними або неприйнятними після їх обговорення з пацієнтками.

Велике обсерваційне дослідження переважно дорослих жінок, які застосовують контрацептиви, показало, що застосування ДМПА в/м не підвищувало ризику виникнення переломів кісток. Важливо відзначити, що це дослідження не дає змоги визначити, чи впливає ДМПА на частоту виникнення переломів в більш пізньому віці (див розділ «Фармакодинаміка»).

Для жінок усіх вікових категорій слід ретельно зважити ризики та користь від лікування, якщо їм потрібно застосовувати препарат більше двох років. Зокрема, при наявності значних факторів ризику способу життя та/або медичних факторів ризику, що можуть спричинити остеопороз, для жінок слід розглянути інші засоби контрацепції перед застосуванням препарату Депо-Провера®.

Значні фактори ризику виникнення остеопорозу включають:

- зловживання алкоголем або паління;
- постійне застосування препаратів, що можуть зменшити кісткову масу, наприклад протисудомних препаратів або кортикостероїдів;
- низький індекс маси тіла або порушення харчування, наприклад нервово-психічна анорексія або булімія;
- попередній перелом у результаті падіння з висоти свого росту;
- остеопороз у сімейному анамнезі.

Додаткову інформацію про зміни мінеральної щільності кісткової тканини як у дорослих, так і в дівчат-підлітків, див. у розділі «Фармакодинаміка». Для здоров'я кісток жінкам будь-якого віку важливо отримувати належну кількість кальцію та вітаміну D (або з добавками, або з відповідною дієтою).



### Нерегулярні менструації

Зазвичай застосування препарату Депо-Провера® спричиняє порушення нормального менструального циклу. Особливості кровотечі включають аменорею (зазнають до 30 % жінок протягом перших 3 місяців, частка збільшується до 55 % та 68 % на 12-му та 24-му місяці відповідно); нерегулярні кровотечі та кровомазання; епізоди довготривалої (більше 10 днів) кровотечі (зазнають до 33 % жінок протягом перших 3 місяців застосування, частка зменшується до 12 % на 12-му місяці). У поодиноких випадках можливі тяжкі довготривалі кровотечі. Свідчення дають змогу припустити, що довготривалі або тяжкі кровотечі, які потребують лікування, можуть виникнути в 0,5–4 випадках на 100 пацієнто-років застосування. Якщо аномальні кровотечі продовжуються або набувають тяжкої форми, слід провести відповідне обстеження на можливість патології органів у разі необхідності розпочати відповідне лікування. Надмірну або довготривалу кровотечу можна контролювати одночасним застосуванням низької дози естрогену (30 мікрограм) разом з пероральними контрацептивами або замісною терапією естрогеном, наприклад кон'югованим кінським естрогеном (0,625–1,25 мг на добу). У разі необхідності терапію естрогеном слід повторити ще протягом 1–2 циклів. Довготривале супутнє застосування естрогену не рекомендується.

### Відновлення репродуктивної функції

Немає свідчень про те, що Депо-Провера® спричиняє необоротну безплідність. Вагітність виникала на 14-му тижні після попередньої ін'єкції, проте у клінічних дослідженнях середній час відновлення овуляції становив 5,3 місяця після попередньої ін'єкції. Жінкам слід повідомити, що існує імовірність затримки повного відновлення репродуктивної функції після застосування цього засобу незалежно від тривалості застосування, проте 83 % жінок можуть очікувати зачаття протягом 12 місяців після першої «пропущеної» ін'єкції (тобто через 15 місяців після останньої проведеної ін'єкції). Середній термін настання зачаття становив 10 місяців (у діапазоні від 4 до 31) після останньої ін'єкції.

### Ризик виникнення раку

Довготривалі спостереження контрольованого застосування препарату Депо-Провера® виявили незначний ризик або відсутність загального збільшення ризику виникнення раку молочної залози і не показали загального збільшення ризику виникнення раку яєчників, печінки або шийки матки; водночас ці спостереження виявили довготривалий захисний ефект, що полягає у зменшенні ризику виникнення раку ендометрія у популяції пацієнток, які застосовували препарат.

Рак молочної залози рідко виникає у жінок віком до 40 років, незалежно від того, користуються вони гормональними контрацептивами чи ні.

Результати деяких епідеміологічних досліджень дають змогу припустити наявність невеликої різниці у ризику виникнення захворюваності між пацієнтками, які ніколи не застосовували цей засіб контрацепції, і тими, які застосовують або нещодавно застосовували його. Будь-яке збільшення ризику для пацієнток, які застосовують або нещодавно застосовували медроксипрогестерону ацетат, невелике порівняно із загальним ризиком виникнення раку молочної залози, особливо серед молодих жінок (див. нижче), і підвищений ризик поступово зникає через 10 років після застосування останньої дози препарату. Тривалість застосування не вважається важливою.

Можлива кількість додаткових випадків виникнення раку молочної залози, діагностованих протягом періоду до 10 років після припинення застосування ін'єкцій прогестогенів\*

Вік застосування останньої дози препарату Депо-Провера®	Кількість випадків на 10 000 жінок, які ніколи не застосовували контрацептив	Можлива кількість додаткових випадків на 10 000 жінок, які застосовували препарат Депо-Провера®
20	Менше 1	Набагато менше 1
30	44	2-3
40	160	10

\* На основі застосування протягом 5 років

#### *Збільшення маси тіла*

Існує тенденція до збільшення маси тіла в жінок під час терапії препаратом Депо-Провера®. Дослідження вказують на те, що протягом перших 1-2 років застосування середнє збільшення маси тіла становило 5-8 фунтів (приблизно 2-4 кг). У жінок після терапії протягом 4-6 років середнє збільшення маси тіла становило 14-16,5 фунта (приблизно 6-7,5 кг). Існують докази, що збільшення маси тіла відбувається в результаті збільшення маси жирової тканини і не є вторинним проявом анаболічного ефекту або затримки рідини.

#### *Анафілаксія*

Були отримані звіти про анафілактичні відповіді (анафілактичні реакції, анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції).

#### *Тромбоемболічні порушення*

Якщо під час застосування препарату Депо-Провера® в пацієток виникла легенева емболія, цереброваскулярна хвороба або тромбоз сітківки, препарат не слід застосовувати повторно.

#### *Психічні порушення*

Пацієнткам із випадками ендогенної депресії в анамнезі слід знаходитися під ретельним наглядом. Під час терапії препаратом Депо-Провера® деякі пацієнтки можуть скаржитися на депресію передменструального типу.

Пригнічений настрій і депресія є добре відомими побічними ефектами застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може ставати серйозною і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та суїциду. Жінкам слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі виникнення змін настрою та симптомів депресії, у тому числі незабаром після початку лікування.

#### *Утворення абсцесу*

Як і для будь-якої внутрішньом'язової ін'єкції, особливо якщо вона була виконана неправильно, існує ризик утворення абсцесу у місці проведення ін'єкції, що може потребувати медичного та/або хірургічного втручання.

#### *Застереження*

Наявність в анамнезі або виникнення таких станів потребує особливої уваги та відповідних обстежень: мігрень або незвичний сильний головний біль, гострі порушення зору будь-якого виду, патологічні зміни функції печінки або гормонального балансу.

Пацієток з тромбоемболічним захворюванням або захворюванням коронарних судин слід ретельно обстежити перед застосуванням препарату Депо-Провера®.

Зниження толерантності до глюкози може спостерігатися у деяких пацієток під час лікування прогестогенами. Механізм цього зниження незрозумілий. З цієї причини за пацієнтами, хворими на цукровий діабет, слід ретельно спостерігати під час отримання терапії прогестогенами.

Повідомлялося про поодинокі випадки тромбоемболії при застосуванні препарату Депо-Провера®, але причинний зв'язок не був встановлений.

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 ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Застосування препарату Депо-Провера® пов'язано зі зменшенням на 15–20 % рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові (ЛПВЩ), 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 препарату Депо-Провера® пацієнткам, у яких нещодавно виникла трофобластична хвороба, поки рівні хоріонічного гонадотропіну людини не повернулися до норми.

Лікарі повинні бути проінформовані про те, що необхідно попередити патогістолога про застосування пацієнткою препарату Депо-Провера®, якщо ендометріальна або ендocerвікальна тканина надається для дослідження.

Застосування препарату Депо-Провера® може впливати на результати деяких лабораторних тестів, включаючи рівень гонадотропінів (знижений), рівень прогестерону у плазмі крові (знижений), рівень прегнандіолу в сечі (знижений), рівень естрогенів у плазмі крові (знижений), рівень кортизолу в плазмі крові (знижений), 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 ТЗ може зменшуватися). Показники коагулограми для протромбіну (фактор II) і фактори VII, VIII, IX і X можуть зростати.

У зв'язку з тим, що втрата мінеральної щільності кісток може виникнути у жінок будь-якого віку, які тривалий час застосовують ін'єкції препарату Депо-Провера® (див. розділ «Особливості застосування»), при призначенні цього лікарського засобу необхідно розглянути співвідношення ризик/користь з урахуванням зменшення мінеральної щільності кісток, що відбувається протягом періоду вагітності та/або годування груддю.

Дуже важливо надати потенційним пацієнткам адекватні пояснення стосовно довготривалої дії препарату, можливих побічних ефектів і неможливості негайного усунення наслідків дії кожної ін'єкції, а також докласти усіх зусиль для того, щоб переконатися, що кожна пацієнтка одержала необхідні рекомендації, які дають їй можливість повністю зрозуміти ці пояснення.

Жінок слід поінформувати, що Депо-Провера® не захищає від інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), у тому числі від ВІЛ-інфекції (СНІДу). Заходи для забезпечення безпечного сексу, включаючи правильне застосування презервативів в усіх випадках, зменшують ризик передачі ІПСШ, включаючи ВІЛ, через статеві контакти. Переваги різних методів контрацепції та їх ризики необхідно оцінювати індивідуально для кожної жінки. Якщо наявні будь-які зі згаданих захворювань/факторів ризику, переваги застосування препарату Депо-Провера® слід порівняти з можливими ризиками для кожної жінки та обговорити їх з пацієнткою, перш ніж вона вирішить почати застосовувати препарат. У разі погіршення, загострення або виникнення будь-якого з цих захворювань або факторів ризику жінці слід звернутися до свого лікаря. Лікар повинен вирішити, чи слід припинити застосування препарату Депо-Провера®.

### *Інформація про допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат (Е 218) та пропілпарагідроксибензоат (Е 216), що можуть спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені), а в окремих випадках – бронхоспазм.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Фертильність

Препарат Депо-Провера® призначений для запобігання вагітності.

У жінок може спостерігатися затримка повернення до фертильності (здатності до зачаття) після відміни препарату Депо-Провера® (див. розділ «Особливості застосування»).

### Вагітність

Препарат Депо-Провера® не слід застосовувати у період вагітності ні для діагностики, ні для лікування. Препарат Депо-Провера® протипоказаний при вагітності.

Лікарям необхідно перевірити пацієнтку на наявність вагітності перед проведенням першої ін'єкції препарату Депо-Провера®, а також те, чи не було затримане будь-яке наступне застосування ін'єкції понад 89 днів (12 тижнів та 5 днів).

Діти, народжені внаслідок випадкової вагітності, що наставала через 1-2 місяці після ін'єкції препарату Депо-Провера®, мали вищий ризик народження з низькою масою тіла, що у свою чергу пов'язано з більш високим ризиком неонатальної летальності. Відповідний ризик низький, тому що такі вагітності є рідкісними.

У дітей, які зазнали впливу медроксипрогестерону ацетату *in utero* та за якими проводили спостереження до підліткового віку, не було відзначено жодного побічного впливу на здоров'я, у тому числі на фізичний, інтелектуальний, статевий або соціальний розвиток.

### Лактація

Медроксипрогестерону ацетат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко. Проводилося дослідження немовлят, які зазнали впливу медроксипрогестерону ацетату в період годування грудним молоком, щодо впливу на розвиток і поведінку до пубертатного

періоду. Побічні реакції не відзначені. Однак через обмежені дані щодо впливу медроксипрогестерону ацетату на дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні у віці до шести тижнів, препарат Депо-Провера® слід застосовувати не раніше ніж через шість тижнів після пологів, коли ферментна система немовляти стане більш розвиненою.

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

Застосування препарату Депо-Провера® може спричинити головний біль та запаморочення. При наявності таких ефектів пацієнткам рекомендується уникати керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Щоб упевнитися, що доза, яка застосовується, являє собою однорідну суспензію препарату Депо-Провера®, суспензію для ін'єкцій слід ретельно збовтати безпосередньо перед застосуванням.

Дози потрібно вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Слід бути впевненими у тому, що депо-ін'єкція проведена у м'язову тканину, бажано у великий сідничний м'яз, але також можна використати інші м'язи, наприклад дельтоподібний.

Перед проведенням ін'єкції слід очистити місце ін'єкції, використовуючи для цього стандартні методи.

#### *Дорослі*

*Перша ін'єкція:* для забезпечення контрацептивного ефекту протягом першого циклу застосування слід провести ін'єкцію 150 мг препарату внутрішньом'язово протягом перших 5 діб нормального менструального циклу. Якщо ін'єкція була проведена згідно з цією інструкцією, застосування додаткових контрацептивних засобів не потрібне.

*Після пологів:* для збільшення впевненості, що пацієнтка не є вагітною на час першого застосування препарату, ін'єкцію слід здійснити протягом 5 днів після пологів, якщо жінка не годує груддю.

Існують дані, які вказують на те, що у жінок, які застосовують Депо-Провера® безпосередньо у післяпологовий період, може виникнути тривала і тяжка кровотеча. З цієї причини у післяпологовий період препарат слід застосовувати з обережністю. Жінок, які вирішили застосовувати препарат безпосередньо після пологів або після переривання вагітності, слід проінформувати про підвищений ризик виникнення тяжкої або тривалої кровотечі. Лікарям потрібно нагадати, що у жінок, які не годують груддю, овуляція може відбуватися вже на 4 тиждень після пологів.

Якщо жінка після пологів буде годувати дитину груддю, першу ін'єкцію слід проводити не раніше ніж через 6 тижнів після пологів, коли ферментативна система новонародженого повніше розвинута. Подальші ін'єкції слід проводити з інтервалами у 12 тижнів.

*Подальші дози:* слід застосовувати з інтервалом у 12 тижнів, однак якщо ін'єкцію вводити не пізніше ніж через 5 днів після цього часу, додаткові заходи контрацепції (наприклад бар'єрні) не потрібні. (Примітка: для партнерок чоловіків, які перенесли вазектомію, може бути необхідна друга ін'єкція 150 мг препарату внутрішньом'язово через 12 тижнів після першої. Це може бути необхідним для невеликої кількості пацієток, у партнерів яких кількість сперматозоїдів не впала до нуля). Якщо з будь-якої причини час від проведення попередньої ін'єкції перевищує 89 днів (12 тижнів і 5 днів), перед наступною ін'єкцією слід виключити вагітність, а пацієнтці слід застосовувати додаткові заходи контрацепції (наприклад бар'єрні) протягом 14 днів після проведення цієї наступної ін'єкції.

*Пацієнти літнього віку:* не застосовується.

*Перехід з інших засобів контрацепції*

Препарат Депо-Провера® слід застосовувати так, щоб забезпечити безперервну контрацептивну дію. Для цього слід зважати на механізм дії інших засобів (наприклад, пацієнткам, які переходять з пероральних контрацептивів, слід ввести першу ін'єкцію препарату протягом 7 днів після застосування останньої активної таблетки).

*Печінкова недостатність*

Вплив захворювання печінки на фармакокінетику препарату Депо-Провера® невідомий. Оскільки препарат здебільшого виводиться через печінку, його метаболізм може бути слабким у пацієток з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

*Ниркова недостатність*

Ефект захворювання нирок на фармакокінетику препарату Депо-Провера® невідомий. Жінкам з нирковою недостатністю коригування дози не потрібне, оскільки препарат Депо-Провера® майже повністю виводиться через метаболізм у печінці.

*Діти.*

Препарат Депо-Провера® не призначати для застосування до настання менструального періоду (див. розділ «Показання»).

Доступні дані щодо внутрішньом'язового застосування медроксипрогестерону ацетату дівчатами-підлітками (12-18 років) (див. розділ «Особливості застосування» та розділ «Фармакодинаміка»). Якщо це не стосується втрати мінеральної щільності кісткової тканини, безпека та ефективність застосування препарату Депо-Провера® для дівчат-підлітків після настання менструального періоду очікуються такими ж, як і для дорослих жінок.

***Передозування.***

Не вимагаються ніякі спеціальні заходи, окрім припинення терапії.

## ***Побічні реакції.***

Під час проведення великого клінічного дослідження з участю понад 4200 жінок, які застосовували препарат Депо-Провера® протягом 7 років, повідомлялося про наведені нижче побічні ефекти.

Побічні реакції, які виникали найбільш часто (більше ніж у 5 % пацієток): підвищення маси тіла (69%), зниження маси тіла (25%), головний біль (16%), нервозність (11%), біль або дискомфорт у животі (11%), запаморочення (6%), зниження лібідо (6%).

Побічні реакції зазначено за вказаними нижче категоріями частоти:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частоту не можна встановити на підставі наявних даних).

*Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи).* Рідко: рак молочної залози.

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.* Рідко: анемія, розлади з боку системи крові.

*Порушення з боку імунної системи.* Нечасто: гіперчутливість до препарату. Рідко: анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

*Порушення, пов'язані з метаболізмом та харчуванням.* Нечасто: підвищення апетиту, зниження апетиту.

*Психічні розлади.* Дуже часто: нервозність. Часто: депресія, зниження лібідо. Нечасто: безсоння. Рідко: аноргазмія, емоційний розлад, розлад настрою, дратівливість, тривога.

*Порушення з боку нервової системи.* Дуже часто: головний біль. Часто: запаморочення. Нечасто: судоми, сонливість, парестезія. Рідко: мігрень, параліч, синкопе.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату.* Рідко: вертиго.

*З боку серцево-судинної системи.* Рідко: тахікардія.

*Порушення з боку судин.* Нечасто: припливи. Рідко: емболія та тромбоз, тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт, артеріальна гіпертензія, варикозне розширення вен.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.* Нечасто: диспное. Рідко: емболія легеневої артерії.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.* Дуже часто: біль у животі, відчуття дискомфорту в животі. Часто: нудота, здуття живота. Рідко: ректальна кровотеча, шлунково-кишковий розлад.

*Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів.* Нечасто: порушення функції печінки. Рідко: жовтяниця, патологічний рівень печінкових ферментів.

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.* Часто: алопеція, акне, висип. Нечасто: гірсутизм, кропив'янка, свербіж, хлоазма. Рідко: набута ліподистрофія\*, дерматит, екхімоз, склеродермія, стрії.

*Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.* Часто: біль у спині, біль у кінцівках. Рідко: артралгія, спазми м'язів, остеопороз, включаючи остеопоротичні переломи.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.* Часто: виділення з піхви, болісність молочних залоз, інфекції сечостатевої системи. Нечасто: аномальні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні, кровомазання), галакторея, тазовий біль, диспареунія, пригнічення лактації. Рідко: вагініт, аменорея, біль у грудях, маткова кровотеча, менорагія, вульвовагінальна сухість, масталгія, кіста яєчника, передменструальний синдром, ендометріальна гіперплазія, зміни розміру молочних залоз, кров'янисті виділення з сосків, вагінальна кіста, збільшення грудей, відсутність відновлення репродуктивної функції, відчуття симптомів як при вагітності.

*Загальні розлади та реакції в місці введення.* Часто: набряк/затримка рідини, астенія. Нечасто: біль у грудній клітці. Рідко: пропасниця, підвищена втомлюваність, реакції в місці ін'єкції\*, персистенція атрофії/вдавлення/втягнення в місці ін'єкції\*, вузли/ущільнення в місці ін'єкції\*, біль/болісність у місці ін'єкції\*, відчуття спраги, дисфонія, параліч лицевого нерва, припухлість в пахвовій западині.

*Результати лабораторних досліджень.* Дуже часто: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла. Рідко: зниження щільності кісткової маси, зниження толерантності до глюкози, відхилення показників мазка з шийки матки.

\*Побічна реакція, яку було ідентифіковано у післяреєстраційний період.

### Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням цього лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до локальної системи звітності.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Не охолоджувати. Зберігати флакон у вертикальному положенні.

**Упаковка.** По 1 мл суспензії у флаконі або заповненому шприці, по 1 флакону або 1 шприцу в картонній коробці.



**Категорія відпуску.** за рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ/Pfizer Manufacturing Belgium NV.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Рейксвег 12, Пуурс, 2870, Бельгія/Rijksweg 12, Puurs, 2870, Belgium.