ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПО-ПРОВЕРА®

(DEPO-PROVERA®)

Склад:

діюча речовина: медроксипрогестерону ацетат.

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 АТХ G03D A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

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 рівня 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 нижче.

Контрацепція.

Медроксипрогестерону ацетат при його парентеральному застосуванні жінками у рекомендованій дозі пригнічує секрецію гонадотропних гормонів, що запобігає дозріванню фолікула та настанню овуляції і спричиняє згущення цервікального слизу, що перешкоджає попаданню сперми в матку.

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. При парентеральному застосуванні медроксипрогестерону ацетат пригнічує утворення гонадотропних гормонів, що 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 у високих дозах (перорально або внутрішньом'язово), медроксипрогестерону ацетат є ефективним у паліативному лікуванні злоякісних гормонозалежних новоутворень.

Клінічні дослідження.

- Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини.

<u>Зміни мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих жінок.</u>

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

Період лікування	Поперековий відділ хребта		Тазостегновий 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 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* n[#] СЗ[##] ССВ[§] ДІ[§§] 95%	 33 -5,4 % 3,57 -6,65; -4,11	 105 0,4 % 3,27 -0,20; 1,06	 21 -5,2 % 3,60 -6,80; -3,52	 65 0,2 % 3,18 -0,60; 0,98	 34 -6,1 % 4,68 -7,75; -4,49	 106 -0,3 % 5,22 -1,27; 0,73

7 років** n[#] СЗ[##] ССВ[§] ДІ[§§] 95%	12 -3,1 % 3,15 -5,13; -1,13	60 0,5 % 3,65 -0,39; 1,49	7 -1,34 % 4,95 -5,92; 3,23	39 0,94 % 3,81 -0,29; -3,73	13 -5,4 % 2,73 -7,03; -3,73	63 -0,1 % 5,88 -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.

[#] n – кількість учасників

[##]СЗ - середній % зміни

[§] ССВ – середнє 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 пацієнток, яким застосовували ≥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 пацієнток, які не проходили терапію та мали початкові показники кісткової тканини, що відрізнялися від таких у пацієнток, 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 мінеральної щільності кісткової тканини (із 95% довірчим інтервалом) порівняно з початковим рівнем у дівчат-підлітків, які отримували ≥4 ін’єкцій на 60-тижневий період, за органами скелетної системи

Тривалість лікування	**ДМПА в/м**	
	N	**Середнє % значення зміни (**95% довірчий інтервал)

МЩКТ усього тазостегнового суглоба		
60 тиждень (1,2 року)	113	-2,8 [-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]
МЩКТ шийки стегнової кістки		
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]
МЩКТ поперекового відділу хребта		
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]

Результати пост-терапевтичного 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, усьому 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 тазостегнового 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. Відсоткове значення зміни 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[1]) від початку дослідження до його кінця**	**95% ДІ[2]**	**Середнє % значення зміни (СП[1]) на момент візиту після припинення ДМПА порівняно з початковим рівнем дослідження**	**95% ДІ[2]**
МЩКТ усього тазостегнового суглоба						

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

 - стандартна похибка

 - 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 спостереження у цьому дослідженні становив 15 років, тому можливі ефекти препарату Депо-Провера®, що можуть виходити за межі 15 років періоду спостереження, не можуть бути встановлені. Важливо зазначити, що це дослідження не дає змоги визначити, чи впливає ДМПА на частоту виникнення переломів в більш пізньому віці, тобто після менопаузи.

- Дослідження «Ініціатива щодо здоров’я жінок».

Дослідження «Ініціатива щодо здоров’я жінок» з вивчення комбінованих кон’югованих 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 період 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 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 1 084 110 жінок віком 50-64 роки, з яких 828 923 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, що 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 «Серце та замісна терапія естрогеном/прогестином» (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies)

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 естрогенами/ медроксипрогестерону ацетатом (0,625 мг кон'югованих 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, середній вік яких 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 естрогенами/ медроксипрогестерону ацетатом (0,625 мг кон'югованих естрогенів і 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату) або лише кон'югованими 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 естрогенів/ медроксипрогестерону ацетату (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішньом'язового введення медроксипрогестерону ацетат повільно вивільняється, що забезпечує 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±0,3 нмоль/л. Через 2 тижні ці рівні становили 6,8±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»).

Біотрансформація. 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;
- лікування вазомоторних симптомів у період менопаузи.

Онкологія:

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

Протипоказання.

Застосування медроксипрогестерону ацетату протипоказано пацієнтам з такими станами:

- встановлена або ймовірна вагітність;

- недіагностована вагінальна кровотеча;

- тяжке порушення функції печінки;

- відома гіперчутливість до діючої речовини (медроксипрогестерону ацетату) або інших компонентів лікарського засобу;

- активний тромбофлебіт, наявність тромбоемболічних розладів на даний час або в анамнезі, цереброваскулярне захворювання.

Додаткове протипоказання при застосуванні препарату в гінекології:

- відоме або підозрюване злоякісне новоутворення молочної залози;

Додаткове протипоказання при застосуванні препарату з метою контрацепції:

- відоме або підозрюване гормонозалежне злоякісне новоутворення молочної залози або 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 концентрацію 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.

Особливості застосування.

У разі неочікуваної вагінальної кровотечі 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.

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, прегнанедіолу, прогестерону, тестостерону);

- гонадотропних гормонів у плазмі крові/ сечі (наприклад лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого 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 лікування медроксипрогестерону ацетатом у разі розвитку венозної тромбоемболії під час його застосування.

Контрацепція/ендометріоз.

Втрата мінеральної щільності кісткової тканини.

Оскільки у жінок будь-якого віку, які застосовують препарат Депо-Провера® тривалий час (див. розділ «Особливості застосування»), може спостерігатися втрата мінеральної щільності кісткової тканини, слід розглянути можливість проведення оцінки співвідношення ризик/користь, яка також включає оцінку втрати мінеральної щільності кісткової тканини, що спостерігається під час вагітності та/або в період годування груддю.

Проте, слід враховувати, що відновлення фертильності (овуляції) може затриматися до одного року (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату зменшує рівень естрогенів у сироватці крові та пов'язане зі статистично значущою втратою мінеральної щільності кісткової тканини внаслідок впливу дефіциту естрогенів на систему ремоделювання кісток. При збільшенні тривалості застосування препарату втрата кісткової тканини може бути більшою, однак після припинення застосування препарату Депо-Провера® мінеральна щільність кісткової тканини підвищується як і вироблення естрогену яєчниками.

Особливе занепокоєння викликає втрата щільності кісткової тканини в пубертатному періоді та в підлітковому віці, критичному періоді для нарощування кісток. Невідомо, чи застосування ін'єкцій Депо-Провера® жінками молодшого віку знизить максимальну кісткову масу та підвищить ризик переломів у майбутньому, наприклад після менопаузи.

Дослідження для оцінки впливу ін’єкцій депо-медроксипрогестерону ацетату на мінеральну щільність кісткової тканини у дівчат підлітків показало, що його використання було пов'язане зі статистично значущим зниженням щільності кісткової тканини щодо початкових показників Після припинення застосування препарату Депо-Провера® у підлітків відновлення мінеральної щільності кісткової тканини до початкового рівня триває 1,2 року для поперекового відділу хребта, 4,6 року для тазостегнового суглоба та 4,6 року для шийки стегнової кістки (див. розділ «Фармакодинаміка»). Однак, у деяких учасників мінеральна щільність кісткової тканини не відновилася у повному обсязі до початкового рівня при пост-нагляді і довготривалий ефект у цій групі невідомий.

Застосування препарату Депо-Провера® дівчатам підліткам можливе лише після обговорення інших методів контрацепції з пацієнтками та при визнанні інших методів контрацепції як непідходящих або неприйнятних.

Масштабне обсерваційне дослідження серед переважно дорослих жінок, які використовували контрацептиви, показало, що ін’єкції препарату Депо-Провера® не впливають на ризик переломів у жінок. Важливо, що це дослідження не могло визначити, чи застосування ін’єкцій препарату Депо-Провера® впливає ризик перелом у подальшому житті (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 (див. таблицю нижче).

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

Показник мінеральної щільності кісткової тканини	Медроксипрогестерону ацетат підшкірно n/N* (%)	Лейпролід n/N* (%)	p-значення**
Стегно у цілому	3/166 (1,8 %)	25/178 (14,0 %)	<0,001

* n – кількість пацієнток зі зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини на рівні ³ 5 %; N – загальна кількість пацієнток.

** хі-квадрат.

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®:

- 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;

- попередній перелом у результаті падіння з висоти свого росту;

- численні випадки остеопорозу в сімейному анамнезі.

Для здоров’я кісток жінкам будь-якого віку важливо отримувати належну кількість кальцію та вітаміну D (або з добавками, або з відповідною дієтою).

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 меншої кількості жінок спостерігаються нерегулярні кровотечі та у все більшої кількості жінок – аменорея.

У рамках довготривалого спостереження типу випадок-контроль при застосуванні суспензії медроксипрогестерону ацетату для ін’єкцій відмічалося 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.

Пацієнток необхідно проінформувати про те, що суспензія медроксипрогестерону ацетату не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ-інфекції (СНІДу), але водночас препарат Депо-Провера® – це стерильна ін'єкція і, якщо застосовується відповідно до інструкції, не наражатиме їх на ризик інфікування захворюваннями, що передаються статевим шляхом. 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.

Депресивний настрій та депресія – це відома побічна реакція при застосуванні гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозною і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубств. Жінкам слід порадити звертатися до лікаря у разі зміни настрою та депресивних симптомів, одразу після ініціювання лікування.

Гінекологія.

Лікування вазомоторних симптомів у період менопаузи/Протидія ендометріальним ефектам естрогену в жінок у період менопаузи, які лікуються естрогеном (гормональна терапія)

Інші дози пероральних кон’югованих естрогенів з медроксипрогестерону ацетатом та інші комбінації і лікарські форми при проведенні гормональної терапії (ГТ) не вивчалися у ході клінічного дослідження «Ініціатива щодо здоров’я жінок» (див. розділ «Фармакологічні властивості»), і за відсутності порівнянних даних такі ризики слід оцінювати як подібні.

Рак молочної залози.

Під час декількох епідеміологічних досліджень у жінок, які отримували ін’єкції депо-прогестогенів, не спостерігалося 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, спостерігалося підвищення відносного ризику (наприклад 2,0 у рамках одного дослідження). Ґрунтуючись 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 користь безперервного комбінованого застосування кон'югованого естрогену і медроксипрогестерону ацетату для серцево-судинної системи. 2 великі клінічні дослідження «Ініціатива щодо здоров'я жінок» щодо застосування кон'югованих 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 естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані естрогени/ медроксипрогестерону ацетат, спостерігалося 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 10000 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 естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані естрогени/ медроксипрогестерону ацетат, спостерігалося 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 естрогенів і медроксипрогестерону ацетату у жінок, які застосовували кон'юговані естрогени/ медроксипрогестерону ацетат, спостерігалася 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 «Фармакологічні властивості»), яке було додатковим дослідженням «Ініціативи щодо здоров'я жінок» з вивчення кон'югованих естрогенів і медроксипрогестерону ацетату, продемонструвало підвищення ризику можливого розвитку деменції у жінок віком від 65 років у період постменопаузи. Окрім того, застосування кон'югованих 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 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 цитологічним дослідженням 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 адренокортикотропного 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.

Зниження 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 доцільним для деяких пацієнтів, які застосовують медроксипрогестерону ацетат впродовж тривалого часу (див. вище «Втрата мінеральної щільності кісткової тканини»).

Інформація про допоміжні речовини.

У 1 мл препарату Депо-Провера® міститься менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто, по суті, це препарат, який не містить натрію.

Препарат Депо-Провера® містить допоміжні речовини пропілпарабен і метилпарабен, що

можуть викликати легке подразнення шкіри, очей і слизових оболонок.

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.

Контрацепція.

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

- Внутрішньом'язове застосування.

Рекомендована доза суспензії для ін'єкцій становить 150 мг 1 раз на 3 місяці (12–13 тижнів). 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 інтактної матки, за винятком випадків, коли попередньо був діагностований ендометріоз.

Ендометріоз.

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

Вазомоторні симптоми у період менопаузи.

Ін’єкції препарату здійснюють внутрішньом’язово у дозі 150 мг кожні 12 тижнів.

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, підтримання 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 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 (див. розділ «Показання»). Доступні дані досліджень за участю дівчаток-підлітків (12–18 років) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинамічні властивості»). Якщо це не стосується втрати мінеральної щільності кісткової тканини, безпека та ефективність препарату Депо-Провера® для дівчаток-підлітків у постменархальному періоді очікуються такими ж, як і для дорослих жінок.

Передозування.

Лікування передозування має бути симптоматичним і підтримуючим.

Побічні реакції.

Дуже часто: ≥ 1/10, часто: від ≥1/100 до < 1/10, нечасто: від ≥1/1000 до < 1/100, рідко: від ≥1/10000 до < 1/1000, частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Контрацепція.

Нижче наведено перелік небажаних побічних реакцій, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, що включали понад 4200 жінок, які застосовували препарат Депо-Провера® з метою контрацепції протягом періоду до 7 років. Реакції наведено залежно від частоти виникнення. Найчастіше (> 5 %) повідомлялося про такі небажані побічні реакції, як збільшення маси тіла (69 %), зменшення маси тіла (25 %), головний біль (16 %), нервозність (11 %), біль чи відчуття дискомфорту в животі (11 %), запаморочення (6 %) та зниження лібідо (6 %).

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.

Порушення з боку ендокринної системи. Рідко: тривала ановуляція.

Психічні розлади. Дуже часто: нервозність. Часто: депресія, зниження лібідо. Нечасто: безсоння. Рідко: аноргазмія.

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

Порушення з боку судин. Нечасто: припливи. Рідко: емболія та тромбоз.

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.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Нечасто: порушення функції печінки. Рідко: жовтяниця.

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

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

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Часто: виділення з піхви, болісність молочних залоз, інфекції сечостатевих шляхів. Нечасто: аномальні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні, кровомазання), галакторея, тазовий біль, диспареунія, пригнічення лактації. Рідко: вульвовагінальна сухість, кіста яєчника, передменструальний синдром, вагініт, аменорея, масталгія, кров'янисті виділення з сосків, відсутність відновлення репродуктивної функції, відчуття симптомів як при вагітності.

Загальні розлади та реакції в місці введення. Часто: затримка рідини, астенія. 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*.

Результати лабораторних досліджень. Дуже часто: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла. Рідко: зниження щільності кісткової маси, зниження толерантності до глюкози.

*Побічна реакція, яку було ідентифіковано у післяреєстраційний період.

Гінекологія.

Нижче наведено перелік небажаних побічних реакцій, що виникали під час фази 3 клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність та безпеку застосування препарату Депо-Провера® в гінекології. Найчастіше (> 5 %) повідомлялося про такі небажані побічні реакції, як аномальна маткова кровотеча (19 %), головний біль (12 %) та нудота (10 %).

Порушення з боку імунної системи. Часто: гіперчутливість до препарату. Частота невідома: анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

Порушення з боку ендокринної системи. Частота невідома: тривала ановуляція.

Психічні розлади. Часто: депресія, безсоння, нервозність.

Порушення з боку нервової системи. Дуже часто: головний біль. Часто: запаморочення. Частота невідома: сонливість.

Порушення з боку судин. Частота невідома: емболія та тромбоз.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Частота невідома: жовтяниця, холестатична жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто: алопеція, акне, кропив'янка, свербіж. Нечасто: гірсутизм. Частота невідома: набута ліподистрофія*, висип.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Дуже часто: аномальні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні, кровомазання). Часто: виділення з шийки матки, масталгія, болісність молочних залоз. Нечасто: галакторея. Частота невідома: аменорея, ерозія шийки матки.

Загальні розлади та реакції в місці введення. Часто: пропасниця, втомлюваність, реакції в місці ін'єкції*, персистенція атрофії/вдавлення/втягнення в місці ін'єкції*. Нечасто: набряк, затримка рідини, вузли/ущільнення в місці ін'єкції*, біль/болісність у місці ін'єкції*.

Результати лабораторних досліджень. Часто: збільшення маси тіла. Частота невідома: зниження толерантності до глюкози, зменшення маси тіла.

*Побічна реакція, яку було ідентифіковано у післяреєстраційний період.

Онкологія.

Нижче наведено перелік небажаних побічних реакцій, що виникали у ході проведення 4 основних досліджень, що вивчали ефективність і безпеку препарату Депо-Провера® при застосуванні за онкологічними показаннями за участю 1337 жінок.

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

Порушення з боку ендокринної системи. Нечасто: кортикоїдоподібні ефекти. Частота невідома: тривала ановуляція.

Порушення, пов'язані з метаболізмом та харчуванням. Часто: зміна маси тіла. Нечасто: загострення цукрового діабету, гіперкальціємія.

Психічні розлади. Часто: безсоння. Нечасто: депресія, ейфорія, зміни лібідо. Рідко: нервозність. Частота невідома: сплутаність свідомості.

Порушення з боку нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення, тремор. Рідко: інфаркт головного мозку, сонливість. Частота невідома: втрата концентрації, адреноподібні ефекти.

Порушення з боку органів зору. Частота невідома: емболія та тромбоз судин сітківки, діабетична катаракта, порушення зору.

Порушення з боку серця. Нечасто: застійна серцева недостатність. Рідко: інфаркт міокарда. Частота невідома: тахікардія, посилене серцебиття.

Порушення з боку судин. Нечасто: тромбофлебіт. Рідко: емболія та тромбоз.

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

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Часто: нудота, запор, блювання. Нечасто: діарея, сухість у роті.

Порушення з боку печінки. Рідко: жовтяниця.

Порушення з боку шкіри і підшкірної жирової клітковини. Часто: гіпергідроз. Нечасто: акне, гірсутизм. Рідко: алопеція, висипання. Частота невідома: набута ліподистрофія*, кропив'янка, свербіж.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Рідко: спазми м'язів.

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи. Частота невідома: глюкозурія.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Часто: еректильна дисфункція. Нечасто: аномальні маткові кровотечі (нерегулярні, значні, незначні кровомазання), масталгія. Частота невідома: аменорея, ерозія шийки матки, виділення з шийки матки, галакторея.

Загальні розлади та зміни у місці введення. Часто: набряк/затримка рідини, підвищена втомлюваність, реакції у місці введення*. Нечасто: біль/болісність у місці ін'єкції*. Рідко: погане самопочуття, підвищення температури тіла. Частота невідома: персистенція атрофії/вдавлення/втягнення в місці ін'єкції*, вузли/ущільнення в місці ін'єкції*.

Дослідження. Рідко: зниження толерантності до глюкози, підвищення артеріального тиску. Частота невідома: відхилення показників функціональних печінкових проб, збільшення кількості лейкоцитів і тромбоцитів.

*Побічна реакція, яку було ідентифіковано в післяреєстраційний період.

Післяреєстраційний період.

Внутрішньом’язове застосування.

У післяреєстраційний період було відмічено рідкісні випадки остеопорозу, включаючи остеопоротичні переломи, у пацієнток, які приймали препарат Депо-Провера® внутрішньом’язово.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомити про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

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.

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/Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія /Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.