RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Depo-Provera, 150 mg/ml süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Medroksüprogesteroonatsetaat süstesuspensioon 150 mg/ml 1 ml süstelis.
Medroksüprogesteroonatsetaat süstesuspensioon 150 mg/ml 3,3 ml viaalis.
Medroksüprogesteroonatsetaat süstesuspensioon 150 mg/ml 1 ml viaalis.

INN. *Medroxyprogesteronum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine. Endometrioos. Täiendava ravimina metastaatilise emakakartsinoomi, munasarjade endometroidvähi korral. Metastaatiline hormoonsõltuv rinnanäärme kartsinoom postmenopausis.

Märkus
Pikaajaline kasutamine
Medroksüprogesteroonatsetaadi (DMPA) süstide pikaaegne kasutamine võib põhjustada luu mineraalse tiheduse (BMD) vähenemist, mistõttu tuleb riski/kasu suhte hindamisel arvestada raseduse ja/või rinnaga toitmise ajal aset leidvat BMD vähenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kasutamine lastel
Lihasesiseselt süstitav DMPA ei ole näidustatud enne menarhet. On andmeid noorte naiste kohta (vanuses 12...18 aastat) (vt lõik 5.1). Kui mineraalse luutiheduse vähenemine välja arvata, on lihasesisesi süstitava DMPA ohutus ja tõhusus noorukitel pärast menarhet eeldatavasti sarnane täiskasvanute omaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Süstesuspensiooni tuleb enne kasutamist hoolikalt loksutada.

Raseduse vältimine
DMPA intramuskulaarset (i.m.) süstesuspensiooni tuleb vahetult enne kasutamist hoolikalt loksutada kindlustamaks, et manustatav annus võetakse ühtlaselt segunenud lahusest.

<u>Intramuskulaarne (i.m.) manustamine</u>
Soovitatav DMPA süstesuspensiooni annus on 150 mg iga (12...13 nädala) 3 kuu järel intramuskulaarse süstena tuhara- või deltalihasesse. Intramuskulaarset süstesuspensiooni ei tohi manustada subkutaanselt.

Esimene süste
Esimene intramuskulaarne süste tuleb teha esimese 5 päeva jooksul pärast normaalse menstruatsiooniperioodi algust, 5 päeva jooksul pärast sünnitust (kui naine ei toida last rinnaga) või 6 nädalat pärast sünnitust (kui naine toidab last rinnaga).

Teine ja järgnevad süsted
Kui ajavahemik kahe intramuskulaarse süste vahel on pikem kui 13 nädalat, siis tuleb enne järgmist intramuskulaarset süstet välistada raseduse võimalus.

Üleviimine mõnelt muult rasestumisvastaselt meetodilt
Üleviimine mõnelt muult rasestumisvastaselt meetodilt peab DMPA intramuskulaarsete süstetega alustama nii, et võttes arvesse mõlema meetodi toimemehhanismi oleks tagatud pidev rasestumisvastane kaitse (näiteks varem suukaudseid rasestumisvastaseid preparaate kasutanud naistel tuleb esimene DMPA süste teha 7 päeva vältel pärast viimase toimeainet sisaldava tableti võtmist).

Endometrioos
Soovitatav süstitava DMPA annus on on 50 mg nädalas või 100 mg iga 2 nädala järel vähemalt 6 kuu jooksul.
Soovitatav on perioodiline kontroll, mille sagedus ja iseloom sõltuvad konkreetse naise individuaalsetest vajadustest (vt lõik 4.4).

Onkoloogia
Endomeetriumivähk:
Algannusena on soovitatav manustada intramuskulaarselt 400…1000 mg nädalas. Kui mõne nädala või kuu jooksul esineb seisundi paranemine ning haigus näib olevat stabiliseerunud, on võimalik säilitada sellist seisundi paranemist 400 mg annusega kuus.

Rinnanäärmevähk:
Soovitatud annuseks on 500 mg ööpäevas 28 päeva jooksul. Seejärel tuleb patsiendi ravimist jätkata säilitusannustega – 500 mg 2 korda nädalas senikaua, kuni ilmneb ravi toime.

Maksapuudlikkus
Maksahaiguste mõju DMPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Siiski tuleb arvestada, et DMPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas, mistõttu raske makspuudulikkusega patsientidel võib steroidhormoonide metaboliseerumine olla oluliselt häiritud (vt lõik 4.3).

Neerupuudulikkus
Neeruhaiguste mõju DMPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Arvestades seda, et DMPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas, ei ole neerupuudulikkusega naiste jaoks vaja DMPA annust kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Medroksüprogesteroonatsetaat on vastunäidustatud, kui patsiendil on:
- teadaolev või kahtlustatav rasedus
- ebaselge põhjusega vaginaalne verejooks
- raske maksakahjustus

DMPA süsted on vastunäidustatud kontratseptsiooniks ja/või günekoloogiliste haiguste raviks naistele, kellel on teadaolev või kahtlustatav rinnanäärmekasvaja.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Medroksüprogesteroonravi ajal tekkinud ootamatu vaginaalse verejooksu puhul tuleb tuvastada selle põhjus.

- MPA võib põhjustada mõningast vedelikupeetust, seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel esineb mõni kaasuv haigus, mille kulgu võib vedelikupeetus ebasoodsas suunas mõjutada.
- Patsiente, kes on varem saanud ravi kliinilise depressiooni tõttu, tuleb ravi ajal MPA-ga hoolikalt jälgida.
- Mõnel medroksüprogesterooniga ravitaval patsiendil võib väheneda glükoositaluvus. Diabeeti põdevaid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.
- Kui teostatakse endomeetriumi või endotservikaalse koe histoloogiline uuring, tuleb patoloogi (laboratooriumit) teavitada asjaolust, et haigele on manustatud medroksüprogesteroonatsetaati.
- Arsti või laboratooriumit tuleb teavitada sellest, et medroksüprogesterooni kasutamine võib vähendada järgmiste endokriinsete biomarkerite kontsentratsiooni:
  a) plasma/uriini steroidid (nt kortisool, östrogeen, pregnandiool, progesteroon, testosteroon)
  b) plasma/uriini gonadotropiinid (nt LH ja FSH)
  c) suguhormoone siduv globuliin
- Järsku tekkinud osalise või täieliku nägemiskaotuse või järsku alanud proptoosi, diploopia või migreeni puhul ei tohi ravimit enne uuringutulemuste selgumist uuesti manustada. Kui tulemustest selgub, et tegemist on papilloomi või reetina veresoonte kahjustusega, ei tohi ravimit uuesti manustada.
- Ehkki põhjuslikku seost MPA ja trombootiliste või trombembooliliste häirete vahel ei ole täheldatud, ei ole MPA kasutamine venoosse trombemboolia (VTE) anamneesiga patsientidel soovitatav. Kui ravi ajal MPA-ga tekib VTE, on soovitatav ravi katkestada.

Luu mineraalse tiheduse vähenemine
DMPA manustamine vähendab premenopausaalses eas naistel seerumi östrogeenisisaldust ja on seotud olulise BMD vähenemisega, sest luuainevahetus kohandub väiksema seerumi östrogeenisisaldusega. Luu mineraalse tiheduse vähenemine on eriti oluline probleem noorukieas ja varases täiskasvanueas, mis on luude kasvamisega seotud kriitilised eaperioodid. Luukoe vähenemine on suurem pikaajalise kasutuskestuse korral ja see ei pruugi olla täielikult pöörduv. Ei ole teada, kas DMPA süstitava ravimivormi kasutamine noorematel naistel vähendab luu maksimaalset massi ja suurendab hilisemas elus osteoporootiliste luumurdude tekkeohtu. Nii täiskasvanud kui ka noortel naistel pöördub ravi ajal täheldatav BMD vähenemine pärast DMPA manustamise lõpetamist ja östrogeenide tootmise taastumist munasarjades (vt lõik 5.1).

Luu mineraalse tiheduse (LMT) muutused täiskasvanud naistel pärast 6-kuulist endometrioosi ravi.
Kahes kliinilises uuringus, mis hõlmasid 573 endometrioosiga täiskasvanud naist, võrreldi kuuekuulise DMPA subkutaanse manustamise mõju LMT muutusele 6 kuud kestnud leuproliidraviga. Pärast ravi lõppu jälgiti naisi veel 12 kuu vältel.

Patsientide osakaal, kelle LMT vähenes enam kui 5%, oli leuproliidirühmas subkutaanse DMPA rühmaga võrreldes igas ajapunktis statistiliselt olulisel määral suurem (vt tabel 1).

Tabel 1. Patsientide osakaal, kelle LMT vähenes pärast 6-kuulist ravi subkutaanse DMPA või leuproliidiga ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist, 5% või enam (uuringute nr 268 ja nr 270 kombineeritud tulemused)

LMT parameeter	Subkutaanne DMPA n/N* (%)	Leuproliid n/N* (%)	p-väärtus**
Ravi lõpp (pärast 6-kuulist ravi)			
Lülisammas	12/208 (5,8%)	85/229 (37,1%)	<0,001
Puusaluu	1/207 (0,5%)	25/227 (11,0%)	<0,001
12. kuu visiit (6 kuud pärast ravi lõppu)			
Lülisammas	8/166 (4,8%)	32/178 (18,0%)	<0,001
Puusaluu	3/166 (1,8%)	25/178 (14,0%)	<0,001

* n=patsientide arv, kelle LMT vähenes ≥5%; N=patsientide üldarv
** hii-ruut test

Ühendkuningriigis viidi läbi 312 395 rasestumisvastaseid preparaate kasutanud naist hõlmanud retrospektiivne kohortuuring, et hinnata DMPA süstide mõju luumurdude esinemissagedusele. Luumurdude esinemissagedust võrreldi DMPA (depoomedroksüprogesteroonatsetaat) kasutajate ja nende rasestumisvastaste preparaatide kasutajate vahel, kes ei olnud saanud ravi DMPA-ga. Ükskõik millise luumurru esinemissageduse määra suhe (ingl *Incident Rate Ratio*, IRR) jälgimisperioodi vältel (keskmine = 5,5 aastat) oli 1,41 (95% usalduspiirid 1,35, 1,47). Naiste alamkohordis, kellel kohta olid olemas andmed nii enne kui ka pärast esimest rasestumisvastase preparaadi kasutamist (N=166 367), tehti võrdlused jälgimisperioodi vältel ja 6-kuulisel perioodil enne esimest rasestumisvastase preparaadi kasutamist. DMPA kasutajate võrdlemisel mittekasutajatega selgus, et ükskõik millise luumurru IRR "enne ravi" (IRR 1,28, 95% usalduspiirid 1,07 1,53) oli sarnane IRR-ga "pärast ravi" (IRR 1,37, 95% usalduspiirid 1,29-1,45). Saadud tulemused kinnitavad järeldust, et luumurdude suurem esinemissagedus DMPA kasutajatel antud uuringus on tingitud muudest teguritest kui ravist DMPA-ga..DMPA süste tohib kasutada pikaajaliselt (st kauem kui 2 aastat vältavaks) kontratseptsiooni või ainult endometrioosi raviks kui teised kontratseptsiooni meetodid või endometrioosi ravi on ebaadekvaatsed. Naistel, kellel on tarvis jätkata DMPA pikaajalist kasutamist, tuleks määrata luu mineraalne tihedus. Noortel naistel tuleb luu mineraalse tiheduse hindamisel võtta arvesse patsiendi vanust ja skeleti vastavust täiseale.

Alljärgnevate osteoporoosi riskiteguritega naistel tuleb MPA süstide riski ja kasu hindamisel võtta arvesse teisi rasestumisvastaseid või endomeetriumi ravimeetodeid:

- krooniline alkoholi tarbimine või suitsetamine;
- luu mineraalset tihedust vähendavate ravimite (nt antikonvulsandid ja kortikosteroidid) pikaaegne kasutamine;
- väike kehamassiindeks või toitumishäire (nt *anorexia nervosa* või buliimia);
- metaboolne luuhaigus;
- osteoporoosi esinemine perekonna anamnees.

On soovitatav, et kõik patsiendid tarvitaksid piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini.

Kontratseptsioon

- Enamikul naistest, kes kasutavad DMPA süstitavat suspensiooni, täheldatakse menstruatsiooniverejooksude häireid (nt ebaregulaarne või ettearvamatu verejooks/määrimine, harvem rohke või pidev verejooks). DMPA süstitava suspensiooni kasutamise jätkamisel esineb eberegulaarset verejooksu harvemini ning sagedamini amenorröad.
- DMPA süstitava suspensiooni kasutajate pikaaegsel juht-kontroll jälgimisel täheldati vähest rinnanäärmevähi üldise riski suurenemist või riski suurenemise puudumist, munasarja-, maksa- või emakakaelavähi riski suurenemise puudumist ning pikaaegset kaitsvat toimet endomeetriumivähi riski vähendamise teel.
- DMPA intramuskulaarsel süstesuspensioonil on pikaaegne rasestumisvastane toime. Keskmine aeg rasestumiseni pärast viimast süsti oli 10 kuud (kõikumine vahemikus 4…31 kuud) ja see ei sõltunud DMPA kasutamise ajast.
- Ravi ajal DMPA-ga täheldati naistel tendentsi kehakaalu suurenemisele.
- Ikteruse tekkel tuleb kaaluda, kas ravi ikka on vaja taasalustada.
- Patsientidele tuleb rõhutada, et DMPA süstitav suspensioon ei kaitse HIV infektsiooni (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Rinnavähk

Kombineeritud östrogeeni/progesterooni sisaldavate suukaudsete kombineeritud rasestumisvastaste preparaatide kasutamisel on leitud rinnanäärmevähi riski suurenemist. Randomiseeritud platseebokontrolliga WHI (ingl *Women's Health Initiative*) uuring ja mitmed epidemioloogilised uuringud (vt lõik 5.1) on näidanud, et naistel, kes on mitme aasta vältel saanud hormoonasendusravi östrogeeni/progestiini kombinatsioonpreparaadiga, on suurem risk rinnavähi tekkeks. WHI uuring, kus kasutati konjugeeritud hobuseöstrogeeni (CEE) koos medroksüprogesteroonatsetaadiga (MPA) ja ülevaateuuringud näitasid, et risk suurenes koos kasutamise kestuse pikenemisega (vt lõik 4.2). Samuti on täheldatud, et östrogeeni ja progesterooni kombinatsioonpreparaadi kasutamise tulemusena suureneb normist kõrvalekalduvate ja täiendavat uurimist vajavate mammograafiliste leidude arv.

Mitmeted epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud rinnavähi üldise riski suurenemist süstitavaid progestageenide depoopreparaate kasutavatel naistel võrreldes nendega, kes neid ei kasuta. Siiski on täheldatud suhtelise riski suurenemist (näiteks suhteline risk 2,0 ühes uuringus) naistel, kes kasutasid süstitavaid progestageenide depoopreparaate uuringu ajal või olid neid mõned aastad tagasi kasutanud. Nende andmete põhjal ei ole võimalik otsustada, kas sagedasem rinnanäärmevähi diagnoosimine patsientide hulgas, kes kasutasid antud preparaate praeguste uuringu ajal tingitud nende haigete hoolsamast jälgimisest, süstitavate progestageenide bioloogilisest toimest või mõlemast.

Kardiovaskulaarsed häired
Östrogeene, nii koos kui ka ilma progestiini(ga)ta, ei tohi kasutada kardiovaskulaarsüsteemi haiguste ennetamiseks. Mitmetes randomiseeritud prospektiivsetes uuringutes kombineeritud östrogeeni/progestiini raviskeemi pikaaegsete toimete kohta (vt lõik 4.2) postmenopausis naistel on leitud kardiovaskulaarsete haiguste (müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, ajuinsult ja venoosne trombemboolia) suurenenud tekkerisk.

Südame isheemiatõbi
Randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole leitud, et kombineeritud ravil konjugeeritud östrogeeni ja DMPA-ga oleks soodsaid toimeid kardiovaskulaarsüsteemile. Kahes ulatuslikus kliinilises uuringus [WHI CEE/MPA uuring ja HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) uuring (vt lõik 5.1)] leiti võimalik kardiovaskulaarse haigestumuse suurenenud tekkerisk esimesel kasutamisaastal ja üldiste soodsate toimete puudumine.

WHI CEE/MPA uuringus leiti CEE/MPA-d saanud naistel platseebogrupiga võrreldes suurem risk südame isheemiatõve tüsistuste (defineeritud uuringus kui mittefataalne müokardiinfarkt ja surm südame isheemiatõve tõttu) tekkeks (37 juhtu *vs* 30 juhtu 10 000 isikuaasta kohta). Venoosse trombemboolia suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.2).

Insult
WHI CEE/MPA uuringus täheldati CEE-d/MPA-d saanud naistel platseeborühmaga võrreldes suuremat insuldi riski (29 juhtu *vs* 21 juhtu 10 000 isikuaasta kohta). Suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.2).

Venoosne trombemboolia/kopsuarteri trombemboolia
Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE) – st süvaveeni tromboosi või kopsuarteri trombemboolia - suhtelise riski suurenemisega. WHI CEE/MPA uuringus täheldati CEE/MPA-d saanud naistel VTE-d, sealhulgas süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombembooliat, kaks korda sagedamini kui platseebot saanud naistel. Suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.4).

Dementsus
WHIMS-i (vt lõik 5.1) uuringus, mis oli WHI lisauuring, näitas 65-aastastel ja vanematel CEE/MPA-d kasutavatel naistel suurenenud demetsuse riski. Samuti ei hoidnud ravi CEE/MPA-ga neil naistel ära kognitiivsete võimete kerget halvenemist. Seetõttu ei soovitata 65-aastaste ja vanemate naiste dementsuse või kognitiivsete võimete kerge halvenemise ärahoidmiseks hormoonravi.

Munasarjavähk
Postmenopausis naistel, kes kasutasid ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestiini sisaldavaid preparaate uuringu ajal ja olid seda teinud ka eelneva viie või enama aasta vältel, on mõnede epidemioloogiliste uuringute põhjal munasarjavähi risk suurenenud. Naistel, kes olid ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestiini sisaldavaid preparaate kasutanud varem, kuid ei kasutanud neid enam uuringu ajal, munasarjavähi suurenenud riski ei täheldatud. Teistes uuringutes ei ole olulist seost munasarjavähi riskiga leitud ja ka WHI CEE/MPA uuringus ei olnud leitud munasarjavähi riski suurenemine östrogeeni ja progestiini kasutamisel statistiliselt oluline. Ühes uuringus on täheldatud hormoonasendusravi (HAR) kasutavatel naistel fataalse munasarjavähi riski suurenemist.

Enne ükskõik millise hormoonravi alustamist tuleb patsiendilt võtta täielik meditsiiniline ja perekondlik anamnees. Meditsiinilisi läbivaatusi, mis hõlmavad vererõhu mõõtmist ning rinnanäärmete, kõhu- ja vaagnaõõne organite uurimist, sealhulgas emakakaela tsütoloogilist uuringut tuleb teha nii enne ravi alustamist kui ka perioodiliselt ravi ajal.

Süstitava DMPA ühekordsel või korduval manustamisel võib tekkida pikka aega kestev anovulatsioon koos amenorröaga ja/või menstruatsioonihäiretega.

Medroksüprogesteroonatsetaat võib põhjustada cushingoidseid sümptomeid.
Mõnel patsiendil võib medroksüprogesterooni manustamise ajal väheneda vere AKTH ja hüdrokortisooni sisaldus.
Arsti või laboratooriumit tuleb teavitada sellest, et lisaks endokriinsetele biomarkeritele (vt lõik 4.4), võib medroksüprogesteroonatsetaadi kasutamine onkoloogilistel näidustustel põhjustada ka osalist neerupealiste puudulikkust (hüpofüüsi-adrenaalse telje vastuse vähenemine) metürapoontesti ajal. Seetõttu tuleb enne metürapooni manustamist kindlaks teha, et neerupealiste koor on võimeline AKTH-le reageerima.

Luu mineraalse tiheduse vähenemine
Suukaudselt manustatud DMPA või DMPA suurte parenteraalsete annuste (näiteks onkoloogilistel näidustustel) toimet luu mineraalsele tihedusele (BMD) ei ole uuritud. BMD määramine võib olla näidustatud mõnede patsientide puhul, kes kasutavad DMPA-d pika aja vältel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui koos medroksüprogesteroonatsetaadi suurte annustega manustada aminoglutetimiidi, võib see oluliselt vähendada medoksüprogesteroonatsetaadi kontsentratsiooni seerumis. Patsiente, kes kasutavad suurtes annustes medroksüprogesteroonatsetaati, tuleks hoiatada, et ravimi toime võib koos aminoglutetimiidiga kasutades väheneda.

Medroksüprogesteroonatsetaat metaboliseeritakse *in-vitro* peamiselt hüdroksüleerimise kaudu CYP3A4 poolt. Spetsiifilisi ravimitevahelisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud hindamaks CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite kliinilist toimet medroksüprogesteroonatsetaadile, mistõttu CYP3A4 indutseerijate või inhibeerijate kliiniline toime ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Rasedatel naistel on medroksüprogesteroon vastunäidustatud.

On teateid juhtumitest, kus progestageene sisaldavate ravimite kasutamise järgselt raseduse esimesel trimestril on esinenud loote genitaalide väärarenguid.

Soovimatutest rasedustest sündinud lastel, kes on eostatud üks kuni kaks kuud pärast MPA süsti, võib esineda väikese sünnikaalu oht, mis on omakorda seotud suurenenud neonataalse suremuse ohuga. Omistatav risk on madal, sest rasestumine MPA tarvitamise ajal on ebatavaline. Teiste MPA ravimvormide kohta kindlat teavet ei ole (vt lõik 5.2). Kui naine antud ravimi kasutamise ajal rasestub, siis tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine
Medroksüprogesteroonatsetaat ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõendeid, et see kujutaks ohtu rinnaga toidetavale lapsele (vt lõik 5.2).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Medroksüprogesteroonatsetaadi toimet autojuhtimise või masinatega töötamise võimele ei ole hinnatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Raseduse vältimine

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vaginiit
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem)
Endokriinsüsteemi häired	Kestev anovulatsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vedelikupeetus, kehakaalu muutused
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, libiido vähenemine või anorgasmia, unetus, närvilisus
Närvisüsteemi häired	Krambid, pearinglus, peavalu, unisus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombemboolilised häired, kuumahood
Seedetrakti häired	Kõhuvalu või ebamugavustunne, puhitus, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne, alopeetsia, hirsutism, pruritus, lööve, nõgestõbi
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgia, seljavalu, jalakrambid
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (ebaregulaarne, rohke, vähene), amenorröa, leukorröa, valu vaagnapiirkonnas, galaktörröa, mastodüünia, rindade valulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, asteenia, süstekoha reaktsioonid, püreksia
Uuringud	Glükoositaluvuse vähenemine, maksafunktsiooni häired, luu mineraalse tiheduse vähenemine

Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Intramuskulaarsed ravimvormid

Turuletulekujärgselt on intramuskulaarset DMPA-d saanud patsientidel harvadel juhtudel täheldatud osteoporoosi, sealhulgas osteoporootilisi luumurde.

Patsientidel, kellele on manustatud medroksüprogesteroonatsetaadi süste (150 mg intramuskulaarselt), on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone, trombemboolilisi tüsistusi ning harvadel juhtudel ka osteoporoosi, sealhulgas osteoporootilisi luumurde.

Günekoloogia

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem)
Endokriinsüsteemi häired	Kestev anovulatsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Turse/vedelikupeetus, kehakaalu muutused
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus, närvilisus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, unisus
Vaskulaarsed häired	Trombemboolilised häired
Seedetrakti häired	Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Kollatõbi/ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne, alopeetsia, hirsutism, pruritus, lööve, nõgestõbi
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (ebaregulaarne, rohke, vähene), amenorröa, tservikaal erosioon, galaktörröa, mastodüünia,
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, süstekoha reaktsioonid, püreksia, hellus
Uuringud	Emakakaela sekreedi muutused, glükoositaluvuse

	vähenemine

Onkoloogia

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem)
Endokriinsüsteemi häired	Kortikosteroidide sarnased toimed (näiteks Cushingi sündroom), pikka aega kestev anovulatsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Turse/vedelikupeetus, kehakaalu muutused, diabeedi ägenemine
Psühhiaatrilised häired	Segasus, depressioon, eufooria, libiido muutused, unetus, närvilisus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, keskendumisraskused, unisus, ajuinfarkt, adrenergilised toimed (näiteks treemor kätes, higistamine, öised krambid säärelihastes)
Silma kahjustused	Nägemishäired, diabeetne katarakt, võrkkesta tromboos
Südame häired	Müokardi infarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, südamepekslemine, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Trombemboolilised häired, tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kopsuarteri trombemboolia
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne, alopeetsia, hirsutism, pruritus, lööve, nõgestõbi
Neerude ja kuseteede häired	Glükosuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emakaverejooks (ebaregulaarne, rohke, vähene), amenorröa, emakakaela erosioonid, galaktörröa, mastodüünia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, süstekoha reaktsioonid, halb enesetunne, püreksia
Uuringud	Emakakaela sekreedi muutused, isu muutused, maksafunktsiooni häired, valgete vereliblede ja trombotsüütide arvu tõus, küperkaltseemia, glükoositaluvuse vähenemine, vererõhu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudseid annuseid kuni 3 g ööpäevas on talutud hästi.
Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenid, ATC-kood: G03DA02

Medroksüprogesteroonatsetaat (17a-hüdroksü-6a-metüülprogesteroonatsetaat) on progesterooni derivaat.

Toimemehhanism
DMPA on sünteetiline progestiin (struktuuri poolest sarnane endogeense hormooni progesterooniga), millel on leitud mitmed farmakoloogilised toimed endokriinsüsteemile.

- Hüpofüüsi gonadotropiinide (FSH ja LH) vabanemise pärssimine.
- AKTH ja hüdrokortisooni plasmasisalduse vähendamine.
- Tsirkuleeriva testosterooni sisalduse vähendamine.
- Tsirkuleerivate östrogeenide sisalduse vähendamine (tingituna FSH vabanemise pärssimisest ja maksa reduktaasi ensümaatilisest induktsioonist, mille tulemuseks on testosterooni kliirensi suurenemine ning androgeenide östrogeenideks konverteerimise vähenemine).

Kõik need muutused toovad endaga kaasa terve rea allpool kirjeldatud farmakoloogilisi toimeid.

Raseduse vältimine
Soovitatavas annuses parenteraalselt manustatav DMPA pärsib naistel gonadotropiinide sekretsiooni, mis omakorda hoiab ära folliikulite küpsemise ja ovulatsiooni ning kutsub esile endomeetriumi õhenemise.

Günekoloogia
DMPA soovitatava annuse suukaudsel või pareneteraalsel manustamisel endogeense östrogeeni normaalse tasemega naisele muudab see proliferatiivse endomeetriumi sekretoorseks endomeetriumiks. Androgeenseid ja anaboolseid toimeid ei ole DMPA-l täheldatud, samas puudub ravimil ka märkimisväärne östrogeenne toime. Ehkki parenteraalselt manustatav DMPA pärsib gonadotropiinide tootmist, mis omakorda hoiab ära folliikulite küpsemise ja ovulatsiooni, näitavad olemasolevad andmed, et seda ei toimu, kui tavaliselt soovitatav suukaudne annus manustada ühekordsete ööpäevaste annustena.

Onkoloogia
On leitud, et MPA-l on kasvajavastane toime. Suurtes annustes manustatav DMPA (kas suu kaudu või intramuskulaarse süstena) on tõhus hormoonsõltuvate pahaloomuliste kasvajate palliatiivses ravis.

Kliinilised uuringud

<u>Luu mineraalse tiheduse muutused täiskasvanud naistel</u>
DMPA süstitavat ravimvormi (150 mg lihasesisesi) kuni 5 aasta vältel kontraseptsiooniks tarvitanud täiskasvanud naistega läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus leiti, et selgroo ja puusa keskmine luu mineraalne tihedus vähenes võrreldes kontrollgrupi mitteolulise muutusega 5…6% võrra. Luu mineraalse tiheduse vähenemine oli enam väljendunud esimese kahe kasutusaasta jooksul, järgnevatel aastatel oli vähenemine pisut vähem väljendunud. Selgroo lumbaarpiirkonna luu mineraalse tiheduse vähenemine keskmised muutused olid 1, 2, 3, 4 ja 5 aasta järel vastavalt -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% ja -5.38%. Reieluu kaelas ja puusaluus tervikuna vähenes luu mineraalne tihedus sarnaselt.

Pärast DMPA süstimise lõpetamist (annuses 150 mg intramuskulaarselt) täheldati 2-aastase ravijärgse perioodi vältel BMD progresseeruvat suurenemist lähtetaseme väärtuste suunas. Kaks aastat pärast ravi lõppu oli lülisamba ja reieluukaela BMD defitsiit võrreldes lähtetasemega vähenenud 2,1%-ni. Mida pikem oli olnud raviperiood, seda aeglasem oli ka BMD taastumise kiirus (vt lõik 4.4).

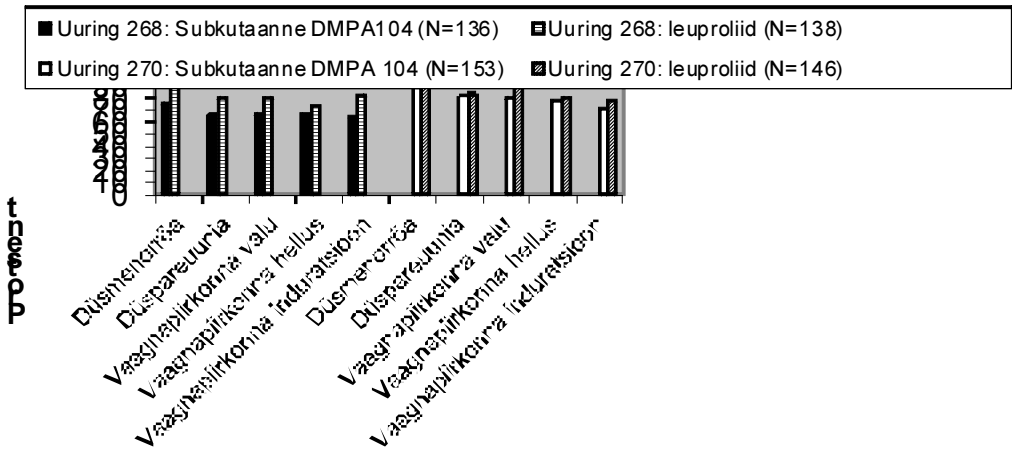
<u>Luu mineraalse tiheduse (BMD) muutused noortel naistel (12…18 aastased)</u>
Noortel naistel (vanuses 12…18 eluaastat) DMPA süstitava ravimvormiga [150 mg intramuskulaarselt iga 3 kuu tagant kuni 240 nädalat (4,6 aastat)] viidud läbi avatud mitterandomiseeritud kontratseptiivse tõhususe uuringus täheldati samuti luu mineraalse tiheduse olulist vähenemist võrreldes algtasemega. Uuritavatel, kes said 60 nädala vältel $\geq$4 süstet, oli keskmine lülisamba nimmeosa BMD vähenemine 240-nädalase perioodi vältel –2,1% ning keskmine puusaliigese ja reieluukaela BMD vähenemine vastavalt –6,4% ja –5,4%. Ravijärgne kontroll (keskmiste muutuste alusel) näitas, et lülisamba nimmeosa BMD suurenes algtasemeni ligikaudu 1 aasta pärast ravi lõpetamist ja puusaliigese BMD ligikaudu 3 aastat pärast ravi lõpetamist. Seevastu ravi mittesaanud uurimisalustel suurenes lülisamba

nimmeosa, puusaliigese ja reieluukaela BMD 240. nädalaks keskmiselt 6,4%, 1,7% ja 1,9% (vt lõik 4.4).

Endometrioosi uuringud
Subkutaanselt manustatud DMPA tõhusus endometrioosiga seotud valu leevendamisel endometrioosi nähtude ja sümptomitega naistel on tõestatud kahes aktiivse võrdlusraviga kontrollitud uuringus. Mõlemas uuringus hinnati endometrioosiga seotud valu vähenemist 6-kuulise raviperioodi vältel ja sümptomite taastumist 12 kuu vältel pärast ravi lõpetamist. DMPA rühma kuulunud patsientidele manustati 6 kuu vältel iga 3 kuu tagant (kokku 2 süstet) 104 mg DMPA-d subkutaanselt. Leuproliidirühma kuulund patsientidele manustati 6 kuu vältel iga 3 kuu tagant (kokku 2 süstet) 11,25 mg või iga kuu (kokku 6 süstet) 3,75 mg leuproliidi. Uuring nr. 268 viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja Kanadas ning sellesse kaasati kokku 274 patsienti (136 subkutaanse DMPA rühmas ja 138 leuproliidirühmas). Uuring nr. 270 viidi läbi Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias ning sellesse kaasati kokku 299 patsienti (153 subkutaanse DMPA rühmas ja 146 leuproliidirühmas).

Valu vähenemist hinnati modifitseeritud Biberoglu ja Behrmani skaala abil, mis hõlmas kolme patsientide teatatud sümptomit (düsmenorröa, düspareuunia ja menstruatsiooniga mitteseotud valu vaagnapiirkonnas) ning kahte vaagna uuringul hinnatavat sümptomit (vaagnapiirkonna hellus ja induratsioon). Iga nimetatud kategooria osas loeti ravile reageerimiseks paranemist vähemalt ühe punkti võrra (raskusastet hinnati skaalal 0…3) võrreldes lähtetaseme näitajaga (joonis 1).

Joonis 1. Ravile reageerinute protsent raviperioodi lõpus (6. kuul või viimasel hindamisel) uuringutes nr 268 ja nr 270



Ravile reageerimine = sümptomi või nähu raskusastme vähenemine ≥1 punkti võrra (skaalal 0…3) võrreldes lähtetasemega.

Lisaks sellele liideti kõigi viie kategooria skoorid, kusjuures saadud üldskoori (liitskoori) peeti haiguse üldise paranemise näitajaks. Patsientidel, kelle kohta olid olemas lähtetaseme andmed iga viie kategooria kohta, loeti kliiniliselt oluliseks paranemiseks skoori vähenemine keskmiselt 4 punkti võrra võrreldes lähtetasemega**.** Mõlemas uuringus täheldati mõlema raviviisi osas üldskoori keskmist muutust, mis vastas uuringu protokollis määratletud paranemise kriteeriumile.

Kliinilistes uuringutes on subkutaanse DMPA tõhusust hinnatud maksimaalselt 6 kuu vältel. Andmed soodsa toime püsimise kohta pikka aega kestva ravi korral puuduvad.

Uuringus osalejad registreerisid iga päev kuumade hoogude esinemise ja raskusastme. Subkutaanse DMPA kasutajatest esines mõõdukaid või raskeid kuumahooge lähtetasemel 28,6%-l naistest, 3.

ravikuul 36,2%-l naistest ja 6. ravikuul 26,7%-l naistest. Leuproliidi kasutajatel oli vastavad näitajad 32,8%, 74,2% ja 68,5%.

Kliinilised uuringud WHI (Women's Health Initiative) uuring
WHI CEE (0,625 mg)/MPA (2,5 mg) uuringusse kaasati 16 608 intaktse emakaga postmenopausis naist vanuses 50…79 aastat, et hinnata östrogeen/progestiinraviga seotud ohte ja eeliseid võrreldes platseeboga teatud krooniliste haiguste ennetamisel. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli südame isheemiatõve tüsistuste (uuringus defineeritud kui mitteletaalne müokardiinfarkt ja surm südame isheemiatõve tõttu) esinemissagedus ning esmaseks uuritud kõrvaltoimeks invasiivse rinnanäärmevähi esinemissagedus. Uuring katkestati ennetähtaegselt pärast keskmiselt 5,2-aastast jälgimisperioodi (planeeritud jälgimisperioodi kestus oli 8,5 aastat), sest vastavalt eeldefineeritud uuringu enneaegse katkestamise kriteeriumitele kaalusid rinnanäärmevähi ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski suurenemine üles "üldises indeksis" loetletud ravi soodsad toimed (vt lõik 4.4).

Kombineeritud ravi CEE/MPA-ga vähendas oluliselt osteoporootiliste (23%) ja kõigi luumurdude (24%) esinemissagedust.

MWS-i (Million Women Study) uuring
MWS oli prospektiivne kohortuuring, millesse kaasati 1 084 110 Suurbritannia naist vanuses 50…64 aastat, kellest 828 923 menopausis naisel hinnati hormoonasendusraviga seonduvat rinnanäärmevähi tekkeriski. Kokku oli mingil ajavahemikul hormoonasendusravi kasutanud 50% uuringupopulatsioonist. Uuringusse lülitamise hetkel kasutas hormoonasendusravi saavatest naistest 41% ainult östrogeeni sisaldavat preparaati või 50% östrogeeni-progestiini kombinatsioonpreparaati. Jälgimisperioodi keskmine kestus oli 2,6 aastat rinnanäärmevähi esinemissageduse analüüsimisel ja 4,1 aastat suremuse analüüsimisel (vt lõik 4.4).

HERS-i (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies) uuringud
HERS-i ja HERS II uuringud olid kaks randomiseeritud prospektiivset sekundaarse preventsiooni uuringut, milles hinnati suukaudse kombineeritud CEE/MPA (0,625 mg CEE pluss 2,5 mg MPA) raviskeemi pikaaegseid toimeid südame isheemiatõvega postmenopausis naistel (vt lõik 4.4). Kokku lülitati uuringusse 2763 intakste emakaga postmenopausis naist (keskmine vanuses 66,7 aastat). HERS-i uuringus oli keskmine jälgimisperioodi kestus 4,1 aastat ja HERS II uuringus veel täiendavalt 2,7 aastat (kokku keskmiselt 6,8 aastat) (vt lõik 4.4).

WHIMS-i (Women's Health Initiative Memory Study) uuring
WHIMS-i uuringusse, mis on üks WHI uuringu alamuuringutest, lülitati 4532 valdavalt tervet postmenopausis naist vanuses 65…79 aastat, et hinnata dementsuse esinemissagedust CEE/MPA-d (0,625 mg CEE pluss 2,5 mg MPA) või ainult CEE-d (0,625 mg) saanud naistel platseebogrupiga. Keskmine jälgimisperioodi kestus CEE/MPA grupis oli 4,05 aastat (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Pärast intramuskulaarset manustamist vabaneb MPA aeglaselt, mis tagab ravimi vähese, ent püsiva kontsentratsiooni veres. Kohe pärast 150 mg/ml MPA manustamist oli selle kontsentratsioon vereplasmas 1,7 ± 0,3 nmol/l. Kaks nädalat hiljem oli kontsentratsioon vereplasmas 6,8 ± 0,8 nmol/l. Keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni oli pärast intramuskulaarset manustamist vahemikus 4…20 päeva. Seejärel hakkab vereplasma medroksüprogesteroonatsetaadi sisaldus järk-järgult vähenema, püsides 2…3 kuu vältel 1 ng/ml juures suhteliselt konstantsena. Verest võib ravimit leida veel 7…9 kuud pärast intramuskulaarset süstet.

Jaotumine
Ligikaudu 90…95% MPA-st on seondunud vereplasma valkudega. Jaotusruumala on leitud olevat 20 ± 3 liitrit. Medroksüprogesteroonatsetaat läbib hematoentsefaalbarjääri ja platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6). Imetavatel naistel on pärast 150 mg medroksüprogesteroonatsetaadi intramuskulaarset manustamist rinnapiimast leitud väikeses koguses medroksüprogesteroonatsetaati (vt lõik 4.6).

Metabolism
MPA metaboliseerub maksas.

Eritumine
Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset intramuskulaarset manustamist on ligikaudu 6 ädalat. Medroksüprogesteroonatsetaat eritub peamiselt biliaarse sekretsiooni teel väljaheitega. Ligikaudu 30% intramuskulaarsest annusest eritub 4 päeva pärast uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine.
Medroksüprogesteroonatsetaadi (DMPA) pikaaegsel intramuskulaarsel manustamisel väikestele jahikoertele on täheldatud piimanäärmekasvajaid. MPA suukaudse ravimvormi manustamisel rottidele ja hiirtele ei täheldatud kartsinogeenset toimet. MPA ei osutunud mutageenseks terves reas läbi viidud *in vitro* või *in vivo* genotoksilisuse uuringutes. Suures annuses avaldab medroksüprogesteroonatsetaat viljastumisvastast toimet, seega pärsivad MPA suured annused viljakust kuni ravi lõpetamiseni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Metüülparahüdroksübensoaat (E 218)
Propüülparahüdroksübensoaat (E 216)
Makrogool 3350
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid
Soolhape
Süstevett kuni 1ml

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

150 mg/ml 1 ml süstelis,1 tk pakendis.
150 mg/ml 3,3 ml viaal,1 tk pakendis.
150 mg/ml 1 ml viaal,1 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL

Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

056194

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015