CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu *(Medroxyprogesteroni acetas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
1 ml zawiesiny do wstrzykiwań zawiera 1,35 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218) i 0,15 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E 216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

U kobiet w każdym wieku, stosujących produkt leczniczy DEPO-PROVERA przez długi okres (patrz punkt 4.4) może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD), dlatego należy wziąć pod uwagę ocenę stosunku korzyści do ryzyka, związanego ze stosowaniem produktu leczniczego, uwzględniając również zmniejszenie BMD występujące w okresie ciąży i (lub) laktacji.

Należy również wziąć pod uwagę, że powrót do płodności (owulacji) może być opóźniony o okres do jednego roku (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg co 3 miesiące.
Przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsnąć fiolkę do uzyskania jednolitej zawiesiny.
Produkt leczniczy podaje się w głębokich, domięśniowych wstrzyknięciach do mięśnia pośladkowego wielkiego lub naramiennego.

Aby zwiększyć pewność, że pacjentka nie będzie w ciąży w czasie podania pierwszej dawki, należy podawać ją:
- w ciągu pierwszych 5 dni prawidłowego cyklu miesiączkowego;
- w ciągu 5 dni od porodu, jeżeli pacjentka nie karmi piersią;
- w 6 tygodniu od porodu, jeżeli karmi piersią.

Kolejne dawki należy podawać co 12 tygodni. Jeżeli czas między kolejnymi wstrzyknięciami jest dłuższy niż 89 dni przed podaniem należy wykluczyć ciążę, a pacjentka powinna stosować dodatkowe (np. mechaniczne) środki antykoncepcyjne przez 14 dni po podaniu kolejnego wstrzyknięcia.

Zastąpienie innych metod antykoncepcyjnych produktem leczniczym DEPO-PROVERA:
W przypadku zmiany innych metod antykoncepcyjnych na produkt leczniczy DEPO-PROVERA, produkt leczniczy DEPO-PROVERA powinien być podany w sposób zapewniający ciągłą ochronę antykoncepcyjną, biorąc pod uwagę mechanizm działania obu metod (np. u pacjentek, które dotychczas stosowały doustne środki antykoncepcyjne, pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego DEPO-PROVERA powinno być podane w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej substancje czynne).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego DEPO-PROVERA we wstrzyknięciach domięśniowych (*im.*) nie jest wskazane przed pierwszą miesiączką.

Dostępne są dane dotyczące stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach domięśniowych u kobiet w wieku młodzieńczym (od 12 do 18 lat) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Oprócz obaw związanych ze zmniejszeniem BMD, przewiduje się, że bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu DEPO-PROVERA u kobiet w wieku młodzieńczym, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka oraz u kobiet dorosłych, są takie same.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciąża lub podejrzenie ciąży;
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych (do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz wykluczenia nowotworu złośliwego narządów rodnych);
- rozpoznanie lub podejrzenie hormonozależnego nowotworu złośliwego piersi lub układu rozrodczego;
- ciężka niewydolność wątroby;
- czynne zakrzepowe zapalenie żył, bądź też aktualnie występujące lub podawane w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub choroba naczyń mózgowych;
- oponiak lub oponiak w wywiadzie.

Stosowanie medroksyprogesteronu octanu nie jest wskazane u kobiet przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. Dostępne są dane dotyczące stosowania u kobiet w wieku od 12 do 18 lat [patrz punkt 5.1, Zmiany BMD *(ang. Bone Mineral Density*) u kobiet w okresie młodzieńczym (12 - 18 lat)]. Przewiduje się, że bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego jest takie samo dla kobiet w okresie młodzieńczym po pierwszej miesiączce i dorosłych kobiet.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan.

- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem.

- Medroksyprogesteronu octan może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentek ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca

lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjentki.

- Podczas leczenia medroksyprogesteronu octanem konieczna jest staranna obserwacja pacjentek z depresją w wywiadzie.

- Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej.

- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteronu octan może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu leczniczego.

- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego, należy poinformować histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu octanu.

- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może zmniejszyć stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:

    a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron),
    b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. LH i FSH),
    c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG).

- Jeżeli u pacjentki wystąpi nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu leczniczego i przeprowadzić dokładne badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu leczniczego.

- Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu octanu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak nie zaleca się stosowania medroksyprogesteronu octanu u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Zaleca się przerwanie leczenia medroksyprogesteronu octanem, w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

- Zmniejszenie gęstości mineralnej kości

  Stosowanie medroksyprogesteronu octanu w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych (ang. *depot medroxyprogesterone acetate, intramuscular*, DMPA, *im.*) zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy i wiąże się z istotnym zmniejszeniem BMD, ze względu na znany wpływ niedoboru estrogenów na proces przebudowy kości. Utrata tkanki kostnej jest tym większa, im dłużej stosowany jest DMPA *im.*, natomiast po zaprzestaniu jego stosowania oraz zwiększeniu wytwarzania estrogenów przez jajniki, gęstość mineralna kości ulega zwiększeniu.
  Zmniejszenie BMD ma szczególne znaczenie w wieku młodzieńczym i wczesnej dorosłości, czyli w okresach życia o istotnym znaczeniu dla akrecji kości. Nie wiadomo, czy stosowanie DMPA we

wstrzyknięciach domięśniowych u młodych kobiet powoduje zmniejszenie maksymalnej masy kostnej i zwiększenie ryzyka złamań w późniejszym okresie życia, tj. po menopauzie.

W badaniu oceniającym wpływ stosowania DMPA *im.* na BMD u kobiet w wieku młodzieńczym wykazano, że stosowanie tego produktu było związane ze statystycznie istotnym spadkiem BMD w stosunku do wartości wyjściowych. Po zaprzestaniu stosowania DMPA *im.* u kobiet w wieku młodzieńczym, powrót średnich wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych wymagał 1,2 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 4,6 roku w szyjce kości udowej (patrz punkt 5.1). Jednak u niektórych uczestniczek badania wartość wskaźnika BMD nie powróciła w pełni do wartości wyjściowej podczas okresu obserwacji, a wyniki długoterminowe w tej grupie nie są znane.

Produkt DEPO-PROVERA można stosować u kobiet w wieku młodzieńczym dopiero po omówieniu z pacjentkami innych metod antykoncepcji i uznaniu ich za nieodpowiednie lub niedopuszczalne.

Wyniki szeroko zakrojonego badania obserwacyjnego głównie z udziałem dorosłych kobiet stosujących antykoncepcję, wykazały, że stosowanie produktu leczniczego DEPO-PROVERA we wstrzyknięciach domięśniowych nie zwiększało u nich ryzyka złamań kości. Co istotne, badanie to nie pozwoliło ustalić, czy stosowanie DMPA ma wpływ na częstość złamań w późniejszym okresie życia [patrz punkt 5.1, Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym].
U wszystkich kobiet, niezależnie od wieku, które chcą kontynuować stosowanie tego produktu przez okres dłuższy niż 2 lata, należy ponownie przeprowadzić szczegółową ocenę ryzyka i korzyści związanych z leczeniem. W szczególności u kobiet, u których występują czynniki ryzyka osteoporozy związane z prowadzonym trybem życia i (lub) stanem zdrowia, przed rozpoczęciem stosowania produktu DEPO-PROVERA należy rozważyć inne metody antykoncepcji. Do istotnych czynników ryzyka osteoporozy zalicza się:

- nadużywanie alkoholu i (lub) używanie tytoniu
- przewlekłe stosowanie produktów leczniczych, które mogą zmniejszać masę kostną, np. leków przeciwdrgawkowych lub kortykosteroidów
- niski wskaźnik masy ciała lub zaburzenia odżywiania, np. jadłowstręt psychiczny lub bulimia
- wcześniejsze złamania niskoenergetyczne
- osteoporoza w wywiadzie rodzinnym.

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentek otrzymujących medroksyprogesteronu octan zapewnić odpowiednią dobową podaż wapnia i witaminy D.

- U większości kobiet otrzymujących medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań występują zaburzenia prawidłowego cyklu miesiączkowego (np. nieregularne lub nieprzewidywalne krwawienie i (lub) plamienie, nadmiernie obfite lub wydłużone krwawienie). W miarę kontynuowania stosowania medroksyprogesteronu octanu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań u coraz mniejszej liczby kobiet stwierdza się nieregularne krwawienia i u coraz większej liczby dochodzi do zaniku miesiączki.

- W długotrwałych badaniach klinicznych o charakterze obserwacyjnym, obejmujących kobiety stosujące medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań stwierdzono niewielkie zwiększenie lub brak zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi, nie zaobserwowano zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia raka jajnika, wątroby lub szyjki macicy i stwierdzono długotrwały efekt ochronny zmniejszający ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy.

- Oponiak

  U pacjentów leczonych octanem medroksyprogesteronu przez dłuższy czas (kilka lat) notowano przypadki wystąpienia oponiaka (pojedynczego i mnogiego). Należy obserwować zgodnie z praktyką kliniczną, czy u pacjentów leczonych octanem medroksyprogesteronu nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaka. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany oponiak, należy w celu zachowania ostrożności przerwać stosowanie octanu medroksyprogesteronu. W niektórych przypadkach obserwowano kurczenie się oponiaka po przerwaniu leczenia octanem medroksyprogesteronu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

- Medroksyprogesteronu octan w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (domięśniowych 150 mg) wywiera długotrwałe działanie antykoncepcyjne. Średnia długość okresu poprzedzającego zapłodnienie u kobiet, które zajdą w ciążę, wynosi 10 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu (długość tego okresu może wynosić od 4 do 31 miesięcy, przy czym wartość ta nie jest zależna od długości podawania produktu leczniczego).

- Podczas stosowania medroksyprogesteronu octanu zaobserwowano możliwość zwiększenia masy ciała.

- Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku pojawienia się żółtaczki.

- Ochrona przed chorobami przenoszonymi drogą płciową

  Kobiety należy informować, że lek DEPO-PROVERA nie chroni przed chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS), natomiast stosowany zgodnie z zaleceniami (w jałowym wstrzyknięciu) nie naraża pacjentki na zakażenie się tymi chorobami. Bezpieczne sposoby współżycia płciowego, w tym prawidłowe i konsekwentne stosowanie prezerwatyw, zmniejszają rozprzestrzenianie się chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażenia wirusem HIV.

  Korzyści ze stosowania różnych metod antykoncepcji oraz związane z każdą z tych metod zagrożenia powinny być u każdej kobiety indywidualnie oceniane.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę lub ampułko-strzykawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie aminoglutetymidu może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu i zmniejszyć skuteczność działania antykoncepcyjnego produktu leczniczego DEPO-PROVERA.

Medroksyprogesteronu octan (MPA) jest metabolizowany w warunkach *in vitro* głównie dzięki hydroksylacji za pośrednictwem CYP3A4. Szczegółowe badania oceniające efekty kliniczne interakcji lekowych MPA z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 nie zostały przeprowadzone, a zatem efekty kliniczne działania induktorów lub inhibitorów CYP3A4 nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie antykoncepcyjnego produktu leczniczego DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż rozpoczętych między pierwszym, a drugim miesiącem od wstrzyknięcia antykoncepcyjnego produktu leczniczego DEPO-PROVERA może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym. Ryzyko to jest bardzo małe, gdyż takie ciąże zdarzają się bardzo rzadko. Istnieją jednak dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów leczniczych z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży, a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.

Należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu, jeżeli medroksyprogesteronu octan będzie stosowany podczas ciąży lub jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego.

Karmienie piersią
Medroksyprogesteronu octan i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych sugerujących, że ich obecność może stanowić zagrożenie dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu produktu leczniczego DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu medroksyprogesteronu octanu wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥10%), często (≥1%, <10%), niezbyt często (≥0,1%, <1%), rzadko (≥0,01%, <0,1%), bardzo rzadko (<0,01%), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zakażenia w obrębie układu moczowo-płciowego
	rzadko	zapalenie śluzówki macicy, ropień w miejscu wstrzyknięcia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rzadko	rak piersi
	częstość nieznana	oponiak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	niedokrwistość, zaburzenia krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	nadwrażliwość na lek
	rzadko	reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia endokrynologiczne	rzadko	wydłużony okres braku owulacji
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	zwiększenie łaknienia zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne	bardzo często	nerwowość
	często	depresja, zmniejszenie popędu płciowego
	niezbyt często	bezsenność
	rzadko	anorgazmia, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia psychiczne o afektywnym podłożu, nadpobudliwość, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy
	często	zawroty głowy
	niezbyt często	drgawki, senność
	rzadko	migrena, porażenia, omdlenia, parestezje, porażenie nerwu VII
Zaburzenia ucha i błędnika	rzadko	zawroty głowy
Zaburzenia serca	niezbyt często	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	często	żylaki
	niezbyt często	uderzenia gorąca
	rzadko	nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zator i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność
	rzadko	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból brzucha, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, nudności, wzdęcia brzucha
	rzadko	zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zaburzenia czynności wątroby
	rzadko	żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	trądzik, łysienie, wysypka
	niezbyt często	nadmierne owłosienie, świąd, ostuda, pokrzywka
	rzadko	obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, wybroczyny, rozstępy skórne, lipodystrofia nabyta*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból pleców
	rzadko	kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w kończynach, osteoporoza*, złamania osteoporotyczne*, obrzęk okolicy pachy, twardzina skóry
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	upławy, tkliwość piersi, bolesne miesiączkowanie
	niezbyt często	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe, plamienie miesiączkowe), bolesność podczas stosunku, bóle w okolicy miednicy, mlekotok, brak laktacji
	rzadko	brak miesiączki, bolesność piersi, krwotok maciczny, obfite nieregularne miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, suchość sromu i pochwy, zmiany wielkości gruczołów sutkowych, torbiele jajnika, zespół napięcia przedmiesiączkowego, rozrost błony śluzowej macicy, guzki w obrębie gruczołów sutkowych, krwawienia z gruczołów brodawek sutkowych, torbiele pochwy, subiektywne objawy ciąży, zapalenia pochwy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	astenia, zatrzymanie płynów
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej
	rzadko	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia*, utrzymująca się atrofia/wgłębienie w miejscu wstrzyknięcia*, guzek w miejscu wstrzyknięcia*, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, wzmożone pragnienie
Badania diagnostyczne	bardzo często	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	rzadko	zmniejszenie wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD), zmniejszenie tolerancji glukozy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, nieprawidłowy rozmaz z szyjki macicy

* działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego, kod ATC: G03 AC06

Medroksyprogesteronu octan (17α-hydroksy-6α-metyloprogesteronu octan) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Mechanizm działania

Medroksyprogesteronu octan jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogennego progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnątrzwydzielniczy:
- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszanie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszanie stężenia testosteronu we krwi obwodowej;

- zmniejszanie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) we krwi obwodowej.

Medroksyprogesteronu octan podawany pozajelitowo kobietom w zalecanej dawce, hamuje wydzielanie gonadotropin, co uniemożliwia dojrzewanie pęcherzyków Graafa i owulację, a także prowadzi do zmniejszenia grubości błony śluzowej endometrium oraz powoduje zwiększenie gęstości śluzu szyjkowego, co uniemożliwia przedostanie się plemników do macicy.

Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W badaniu porównującym zmiany wskaźnika BMD u kobiet stosujących DMPA we wstrzyknięciach podskórnych (*sc.*) ze zmianami tego wskaźnika u kobiet stosujących DMPA we wstrzyknięciach domięśniowych (*im.*), wykazano że wartości wskaźnika BMD w obu grupach po dwóch latach leczenia były podobne. Średnie procentowe zmiany wskaźnika BMD w grupie stosującej DMPA *sc.* przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Średnia procentowa zmiana wskaźnika BMD (z 95% przedziałem ufności) w poszczególnych częściach układu kostnego w stosunku do wartości wyjściowych u dorosłych kobiet stosujących DMPA *sc.*

Długość leczenia	**Odcinek lędźwiowy kręgosłupa**		**Całe biodro**		**Szyjka kości udowej**	
	N	Średnia zmiana procentowa [95% CI]	N	Średnia zmiana procentowa [95% CI]	N	Średnia zmiana procentowa [95% CI]
1 rok	166	-2,7 [-3,1 do -2,3]	166	-1,7 [-2,1 do -1,3]	166	-1,9 [-2,5 do -1,4]
2 lata	106	-4,1 [-4,6 do -3,5]	106	-3,5 [-4,2 do -2,7]	106	-3,5 [-4,3 do -2,6]

CI= przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

Inne badanie kliniczne z grupą kontrolną, wykazało że u dorosłych kobiet stosujących DMPA *im.* przez okres do 5 lat, średnie wartości BMD dla kręgosłupa i biodra zmniejszyły się o 5-6%, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano istotnej zmiany w wartościach BMD. Zmniejszenie wskaźnika BMD było bardziej wyraźne w pierwszych dwóch latach stosowania produktu leczniczego, natomiast w kolejnych latach tempo spadku było mniejsze. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiły odpowiednio -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% i -5,4% po 1, 2, 3, 4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD dla całego biodra i szyjki kości udowej. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli 2.

Po zaprzestaniu stosowania DMPA *im.* wskaźnik BMD wzrastał w kierunku wartości wyjściowych. Dłuższy czas leczenia wiązał się z wolniejszym tempem powrotu wskaźnika BMD do wartości wyjściowych.

W tym samym badaniu klinicznym, niewielka liczba kobiet stosujących DMPA *im.* przez okres 5 lat, obserwowana była przez dodatkowe 2 lata po zaprzestaniu stosowania tego produktu. W trakcie 2 - letniego okresu obserwacji stwierdzono zwiększenie wartości BMD w kierunku wartości wyjściowych. Dwa lata po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach średnia wartość wskaźnika BMD zwiększyła się we wszystkich 3 częściach szkieletu, jednakże deficyty w dalszym ciągu pozostały (patrz tabela 2).

Tabela 2. Średnia procentowa zmiana wskaźnika BMD (z 95% przedziałem ufności) w stosunku do wartości wyjściowych u dorosłych pacjentek w zależności od części układu kostnego

i kohorty, po zakończeniu 5-letniego okresu leczenia DMPA *im.* i upływie 2-letniego okresu obserwacji albo 7-letniego okresu obserwacji (grupa kontrolna)

Okres udziału w badaniu	**Kręgosłup**		**Całe biodro**		**Szyjka kości udowej**	
	DMPA	Grupa kontrolna	DMPA	Grupa kontrolna	DMPA	Grupa kontrolna
5 lat*						
n	33	105	21	65	34	106
Średnia	-5,4 %	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95% CI	-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 lat**						
n	12	60	7	39	13	63
Średnia	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	0,0%
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95% CI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

*Grupa eksperymentalna składała się z kobiet otrzymujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciu (150 mg *im.*) przez 5 lat, a grupa kontrolna z kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej w tym okresie.
** Grupa eksperymentalna składała się z kobiet otrzymujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciu (150 mg *im.*) przez okres 5 lat i następnie obserwowanych przez 2 lata po zakończeniu leczenia, natomiast grupa kontrolna z kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej przez 7 lat.
SD= odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)
CI= przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

Zmiany BMD u kobiet w okresie młodzieńczym (12-18 lat)

Wyniki otwartego, nierandomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z udziałem kobiet w wieku młodzieńczym (12-18 lat), u których stosowano DMPA *im.* [150 mg w podaniu domięśniowym co 12 tygodni przez okres do 240 tygodni (4,6 roku), kontynuując pomiary BMD po zakończonym leczeniu], wykazały również że stosowanie medroksyprogesteronu octanu w podaniu domięśniowym wiązało się ze znacznym zmniejszeniem wartości BMD w stosunku do wartości wyjściowej.

Wśród kobiet przyjmujących ≥ 4 wstrzyknięcia w każdym z 60-tygodniowych okresów, średnie zmniejszenie wskaźnika BMD w kręgosłupie lędźwiowym wynosiło -2,1% po 240 tygodniach (4,6 roku), średnie zmniejszenie dla całego biodra i szyjki kości udowej po 240 tygodniach (4,6 roku) wynosiło -6,4% i -5,4%, odpowiednio w całym biodrze i szyjce kości udowej (patrz tabela 3).
W porównaniu, w kohorcie pacjentek, które miały inne wartości wyjściowe gęstości mineralnej kości w stosunku do pacjentek stosujących DMPA i których nie poddano leczeniu, po 240 tygodniach zaobserwowano średni wzrost wskaźnika BMD o 6,4%, 1,7% i 1,9%, odpowiednio w kręgosłupie lędźwiowym, całym biodrze i szyjce kości udowej.

Tabela 3. Średnia procentowa zmiana wskaźnika BMD (z 95% przedziałem ufności) w porównaniu do wartości wyjściowej u dorosłych pacjentek, które otrzymały ≥ 4 wstrzyknięcia w 60-tygodniowych okresach, z podziałem na poszczególne części układu kostnego

Długość leczenia	DMPA *i.m.*	
	N	**Średnia zmiana procentowa [95 % CI]**
Całe biodro, BMD		
Tydzień 60 (1,2 roku)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Tydzień 120 (2,3 roku)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Tydzień 180 (3,5 roku)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Tydzień 240 (4,6 roku)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
Szyjka kości udowej, BMD		
Tydzień 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Tydzień 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Tydzień 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Tydzień 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
Kręgosłup lędźwiowy, BMD		
Tydzień 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Tydzień 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Tydzień 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Tydzień 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

CI= przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

Zmiany wartości wskaźnika BMD w poterapeutycznym okresie kontrolnym u uczestniczek w wieku młodzieńczym, które otrzymały co najmniej 1 wstrzyknięcie medroksyprogesteronu octanu i zostały poddane co najmniej 1 pomiarowi kontrolnemu wartości wskaźnika BMD przedstawiono w tabeli 4. Średnia liczba wstrzyknięć podanych w czasie fazy leczenia wyniosła 9. W okresie ostatniego wstrzyknięcia medroksyprogesteronu octanu procentowe zmiany wartości wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiły odpowiednio -2,7%, -4,1% i -3,9%, w kręgosłupie, całym biodrze i szyjce kości udowej. Wraz z upływem czasu po zakończeniu stosowania medroksyprogesteronu octanu średnie wartości deficytów BMD wyrównały się do wartości wyjściowych. Powrót do wartości wyjściowych wymagał 1,2 roku w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,6 roku w całym biodrze i 4,6 roku w szyjce kości udowej. Warto jednak zauważyć, że duża liczba pacjentek przerwała badanie, dlatego przedstawione wyniki opierają się na małej liczbie pacjentek, a u części z nich po 240 tygodniach od przerwania leczenia nadal występował deficyt BMD w całym biodrze. Dłuższy okres stosowania tego produktu leczniczego oraz palenie wyrobów tytoniowych wiązały się z wolniejszym powrotem do wartości wyjściowych (patrz tabela 4).

Tabela 4: Średnia procentowa zmiana wartości wskaźnika BMD (z 95% przedziałem ufności) w stosunku do wartości wyjściowych po zaprzestaniu leczenia DMPA u kobiet w wieku młodzieńczym

Tydzień po zaprzestaniu leczenia DMPA	N	Średnia liczba wstrzyknięć	Średnia zmiana procentowa (SE) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej	95% CI	Średnia zmiana procentowa (SE) z wizyty po zakończeniu leczenia DMPA w stosunku do wartości wyjściowej	95% CI
Całe biodro, BMD						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	nie dotyczy	
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]
Szyjka kości udowej, BMD						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	nie dotyczy	
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]
Kręgosłup lędźwiowy, BMD						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	nie dotyczy	
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]

SE= błąd standardowy (ang. *Standard Error*)
CI= przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

<u>Zależność częstości występowania złamań od stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (w dawce 150 mg domięśniowo) w porównaniu do niestosowania tego produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym</u>

W szeroko zakrojonym retrospektywnym badaniu kohortowym, wykorzystującym dane z bazy GPRD (*General Practice Research Database*), uwzględniono N = 41 876 kobiet stosujących DMPA jako metodę antykoncepcji, których dane obejmowały okres od 6 do 24 miesięcy przed pierwszym użyciem DMPA i okres średnio 5,5 roku po pierwszym wstrzyknięciu DMPA. Ryzyko złamań było ogólnie wyższe w kohorcie pacjentek stosujących DMPA, zarówno „przed", jak i „po" użyciu DMPA, w porównaniu z pacjentkami niestosującymi tego produktu. Ryzyko złamań oceniano porównując okres „po pierwszym" wstrzyknięciu z okresem „przed pierwszym" wstrzyknięciem DMPA: wskaźnik ryzyka incydentu (ang. *incident rate ratio,* IRR) wyniósł 1,01 (95% CI: 0,92; 1,11), co sugeruje że stosowanie DMPA nie zwiększało ryzyka złamań kości.

Maksymalny okres kontrolny w niniejszym badaniu wynosił 15 lat, w związku z tym nie można określić potencjalnych następstw, które mogłyby wystąpić po upływie 15 lat od zakończenia okresu kontrolnego. Co istotne, badanie to nie pozwoliło ustalić, czy stosowanie DMPA ma wpływ na częstość złamań w późniejszym okresie życia, tj. po menopauzie.

Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)
Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzonej terapii CEE (ang. *Conjugated Equine Estrogens*; skoniugowane estrogeny końskie) (0,625 mg)/ MPA (ang. *Medroxyprogesterone Acetate*; medroksyprogesteronu octan) (2,5 mg) zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50 - 79 lat z zachowaną macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Podstawowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główny niepożądany wynik leczenia. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone korzyści wpływające na wartości uwzględnione we „wskaźniku ogólnym" (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotne zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

Badanie Million Women Study (MWS)
Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których, w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT (z ang. terapia hormonalna) uwzględniono 828 923 kobiety z określonym czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty lecznicze zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4).

Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)
Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwałe skutki stosowania doustnej terapii, ciągłego złożonego leczenia CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (Coronary Heart Disease, choroba wieńcowa serca) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4).

Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)
Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 dotychczas zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku.

Na podstawie wyników przeprowadzonego we Francji epidemiologicznego badania kontrolnego stwierdzono związek między stosowaniem octanu medroksyprogesteronu a oponiakiem. Badanie to opierało się na danych z francuskiego krajowego systemu danych dotyczących zdrowia (SNDS, Système National des Données de Santé) i obejmowało populację 18 061 kobiet po przebytej operacji wewnątrzczaszkowej z powodu oponiaka i 90 305 kobiet bez oponiaka. Stopień narażenia na octan medroksyprogesteronu w dawce 150 mg/3 ml do wstrzykiwań porównywano wśród kobiet, u których przeprowadzono zabieg wewnątrzczaszkowy usunięcia oponiaka, oraz kobiet, u których nie stwierdzono oponiaka. Analizy wykazały występowanie nadmiernego ryzyka rozwoju oponiaka w związku ze stosowaniem octanu medroksyprogesteronu w dawce 150 mg/3 ml [9/18 061 (0,05%) v. 11/90 305 (0,01%), OR 5,55 (95% CI 2,27 do 13,56)]. Wydaje się, że to zwiększone ryzyko jest spowodowane przede wszystkim długotrwałym (≥ 3 lata) stosowaniem octanu medroksyprogesteronu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu domięśniowym, medroksyprogesteronu octan uwalnia się powoli, co zapewnia niewielkie, lecz długo utrzymujące się stężenie produktu leczniczego w osoczu. Natychmiast po wstrzyknięciu domięśniowym medroksyprogesteronu octan w dawce 150 mg/ml stężenia w osoczu wynosiły 1,7 ± 0,3 nmol/l. Dwa tygodnie później jego stężenia wynosiły 6,8 ± 0,8 nmol/l. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia po podaniu dawki domięśniowej wynosi około 4 do 20 dni. Stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu stopniowo zmniejsza się i utrzymuje na względnie stałym poziomie około 1 ng/ml przez 2–3 miesiące. Oznaczalne stężenia można wykryć nawet przez 7 do 9 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dystrybucja
Medroksyprogesteronu octan wiąże się z białkami osocza w około 90-95%. Objętość względna dystrybucji wynosi 20 ± 3 litry. Medroksyprogesteronu octan przechodzi przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (patrz punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (patrz punkt 4.6), które otrzymywały ten produkt leczniczy w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm
Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji produktu leczniczego po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 6 tygodni. Medroksyprogesteronu octan jest wydalany przede wszystkim z kałem, do którego przedostaje się z żółcią. Około 30% dawki domięśniowej jest wydalane z moczem po 4 dobach od podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności
Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej szczurom i myszom wywierało działanie rakotwórcze.
Medroksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. Medroksyprogesteronu octan w dużych dawkach jest produktem leczniczym hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżać płodność do chwili zaprzestania leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Polisorbat 80
Makrogol 3350
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka po 1 ml
10 fiolek po 1 ml
1 ampułko-strzykawka po 1 ml

Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta gumowym korkiem w tekturowym pudełku.
Ampułko-strzykawka wraz ze sterylną igłą w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsnąć do uzyskania jednolitej zawiesiny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7686

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.11.2024