



ספטמבר 2021

פיזור PFE פרמצבטיקה ישראל בע"מ  
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133  
הרצליה פיתוח, ישראל 46725  
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,  
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של **Depo-Provera® 150 mg/ml**.  
**Depo-Provera® 500 mg** (Suspension for intramuscular injection). העלון הופרד מעלון התכשיר:

#### המרכיב הפעיל:

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE 150 mg / mL

#### Indicated for:

DEPO-PROVERA 150 mg/mL is indicated for contraception where medically indicated and oral administration is inapplicable.

#### להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

#### 4.2 POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

The site of injection should be cleansed using standard methods prior to administration of the injection.

...

The recommended dose is 150 mg of DMPA injectable suspension every ~~3 months (12-13 weeks)~~ 12 weeks administered by intramuscular injection in the gluteal or deltoid muscle. The IM suspension is not formulated for subcutaneous injection

...

#### *First injection*

...

The initial IM injection should be given during the first 5 days after the onset of a normal menstrual period; within 5 days postpartum if not breast-feeding; or, if exclusively breast-feeding, at or after 6 weeks postpartum.

...

**Further doses:** These should be given at 12 week intervals, however, as long as the injection is given no later than five days after this time, no additional contraceptive measures (e.g. barrier) are required. If the interval from the preceding injection is greater than 89 days (12 weeks and five days) for any reason, then pregnancy should be excluded before the next injection is given and the patient should use additional contraceptive measures (e.g. barrier) for fourteen days after this subsequent injection

...

#### Long-Term Use

Since loss of bone mineral density (BMD) may occur in pre-menopausal women who use DMPA injection long-term (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use and Section 5.1 – Pharmacodynamic properties, Clinical Studies, Bone Mineral Density Studies), a risk/benefit assessment, which also takes into consideration the decrease in BMD that occurs during pregnancy and/or lactation, should be considered .

#### Use in Children

DMPA IM is not indicated before menarche. Data are available in adolescent females (12-18 years) (see Section 5.1-Pharmacodynamic properties, Clinical Studies, BMD Changes in Adolescent Females (12-18

years). Other than concerns about loss of BMD, the safety and effectiveness of DMPA IM are expected to be the same as for postmenarcheal adolescent and adult female.

### 4.3 CONTRAINDICATIONS

...

Depo-Provera is contraindicated in patients with the presence or history of severe hepatic disease whose liver function tests have not returned to normal.

Whether administered alone or in combination with oestrogen, Depo-Provera should not be employed in patients with abnormal uterine bleeding until a definite diagnosis has been established and the possibility of genital tract malignancy eliminated.

### 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Assessment of women prior to starting hormonal contraceptives (and at regular intervals thereafter) should include a personal and family medical history of each woman. Physical examination should be guided by this and by the contraindications (section 4.3) and warnings (section 4.4) for this product. The frequency and nature of these assessments should be based upon relevant guidelines and should be adapted to the individual woman, but should include measurement of blood pressure and, if judged appropriate by the clinician, breast, abdominal and pelvic examination including cervical cytology.

...

*Loss of Bone Mineral Density:*

...

A study to assess the BMD effects of DMPA -IM (Depo-Provera) in adolescent females showed that its use was associated with a statistically significant decline in BMD from baseline. After discontinuing DMPA-IM in adolescents, return of mean BMD to baseline values required 1.2 years at the lumbar spine, 4.6 years at the total hip and at least 4.6 years at the femoral neck (see section 5.1). However in some participants, BMD did not fully return to baseline during follow-up and the long-term outcome is not known in this group. In adolescents, Depo-Provera may be used, but only after other methods of contraception have been discussed with the patients and considered to be unsuitable or unacceptable.

A large observational study of predominantly adult female contraceptive users showed that use of DMPA-IM did not increase risk for bone fractures. Importantly, this study could not determine whether use of DMPA has an effect on fracture rate later in life (see section 5.1 – Relationship of fracture incidence to use of DMPA-IM by women of reproductive age).

...

*Menstrual Irregularity:* The administration of Depo-Provera usually causes disruption of the normal menstrual cycle. Bleeding patterns include amenorrhoea (present in up to 30% of women during the first 3 months and increasing to 55% by month 12 and 68% by month 24); irregular bleeding and spotting; prolonged (>10 days) episodes of bleeding (up to 33% of women in the first 3 months of use decreasing to 12% by month 12). Rarely, heavy prolonged bleeding may occur. Evidence suggests that prolonged or heavy bleeding requiring treatment may occur in 0.5-4 occasions per 100 women years of use. If abnormal bleeding persists or is severe, appropriate investigation should take place to rule out the possibility of organic pathology and appropriate treatment should be instituted when necessary. Excessive or prolonged bleeding can be controlled by the co-administration of oestrogen. This may be delivered either in the form of a low dose (30 micrograms oestrogen) combined oral contraceptive pill or in the form of oestrogen replacement therapy such as conjugated equine oestrogen (0.625-1.25 mg daily). Oestrogen therapy may need to be repeated for 1-2 cycles. Long-term co-administration of oestrogen is not recommended.

*Return to Fertility:* There is no evidence that Depo-Provera causes permanent infertility. Pregnancies have occurred as early as 14 weeks after a preceding injection, however, in clinical trials, the mean time to return of ovulation was 5.3 months following the preceding injection. Women should be counselled that there is a potential for delay in return to full fertility following use of the method, regardless of the duration of use, however, 83% of women may be expected to conceive within 12 months of the first "missed" injection (i.e. 15 months after the last injection administered). The median time to conception was 10 months (range 4-31) after the last injection.

...

*Weight Gain:* There is a tendency for women to gain weight while on Depo-Provera therapy. Studies indicate that over the first 1-2 years of use, average weight gain was 5-8 lbs. Women completing 4-6 years of therapy gained an average of 14-16.5 lbs. There is evidence that weight is gained as a result of increased fat and is not secondary to an anabolic effect or fluid retention.

...

#### *Psychiatric Disorders*

Patients with a history of endogenous depression should be carefully monitored. Some patients may complain of premenstrual-type depression while on Depo-Provera therapy.

Depressed mood and depression are well-known undesirable effects of hormonal contraceptive use (see section 4.8). Depression can be serious and is a well-known risk factor for suicidal behaviour and suicide. Women should be advised to contact their physician in case of mood changes and depressive symptoms, including shortly after initiating the treatment

*Abscess formation:* As with any intramuscular injection, especially if not administered correctly, there is a risk of abscess formation at the site of injection, which may require medical and/or surgical intervention.

#### *Precautions:*

History or emergence of the following conditions require careful consideration and appropriate investigation: migraine or unusually severe headaches, acute visual disturbances of any kind, pathological changes in liver function and hormone levels.

Patients with thromboembolic or coronary vascular disease should be carefully evaluated before using Depo-Provera.

...

Rare cases of thrombo-embolism have been reported with use of Depo-Provera, but causality has not been established.

The effects of medroxyprogesterone acetate on lipid metabolism have been studied with no clear impact demonstrated. Both increases and decreases in total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol have been observed in studies.

The use of Depo-Provera appears to be associated with a 15-20% reduction in serum high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels which may protect women from cardiovascular disease. The clinical consequences of this observation are unknown. The potential for an increased risk of coronary disease should be considered prior to use.

Doctors should carefully consider the use of Depo-Provera in patients with recent trophoblastic disease before levels of human chorionic gonadotrophin have returned to normal.

Physicians should be aware that pathologists should be informed of the patient's use of Depo-Provera if endometrial or endocervical tissue is submitted for examination.

The results of certain laboratory tests may be affected by the use of Depo-Provera. These include gonadotrophin levels (decreased), plasma progesterone levels (decreased), urinary pregnanediol levels (decreased), plasma oestrogen levels (decreased), plasma cortisol levels (decreased), glucose tolerance test, metyrapone test, liver function tests (may increase), thyroid function tests (protein bound iodine levels may increase and T3 uptake levels may decrease). Coagulation test values for prothrombin (Factor II), and Factors VII, VIII, IX and X may increase.

Women should be counselled that Depo-Provera does not protect against sexually transmitted infections (STIs) including HIV infection (AIDS). Safer sex practices including correct and consistent use of condoms reduce the transmission of STIs through sexual contact, including HIV.

The benefits of contraceptive options and their risks must be evaluated individually for each woman. If any of the conditions/risk factors mentioned is present, the benefits of Depo-Provera use should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start using it. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her physician. The physician should then decide on whether Depo-Provera use should be discontinued.

#### *Excipient information:*

As this product contains methylparahydroxybenzoate (Methylparaben) and propylparahydroxybenzoate, (Propylparaben), it may cause allergic reactions (possibly delayed), and exceptionally, bronchospasm. Depo-provera contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per pre-filled syringe or vial, that is to say essentially 'sodium-free'.

...

## 4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

### Fertility:

Depo-Provera is indicated for the prevention of pregnancy.

Women may experience a delay in return to fertility (conception) following discontinuation of Depo-Provera (see section 4.4).

### Pregnancy:

Depo-Provera is contraindicated in pregnancy.

Doctors should check that patients are not pregnant before initial injection of Depo-Provera, and also if administration of any subsequent injection is delayed beyond 89 days (12 weeks and five days).

...

### Lactation:

Medroxyprogesterone acetate and/or its metabolites are secreted in breast milk, Infants exposed to medroxyprogesterone acetate via breast milk have been studied for developmental and behavioural effects to puberty. No adverse effects have been noted.

However, due to limitations of the data regarding the effects of MPA in breastfed infants less than six weeks old, Depo-Provera should be given no sooner than six weeks post-partum when the infant's enzyme system is more developed.

....

## 4.8 Undesirable effects

The table below provides a listing of adverse drug reactions with frequency based on all-causality data from clinical studies that enrolled more than 4200 women who received DMPA for contraception for up to 7 years. Those most frequently (>5%) reported adverse drug reactions were weight increased (69%), weight decreased (25%), headache (16%), nervousness (11%), abdominal pain or discomfort (11%), dizziness (6%), and decrease in libido (6%).

....

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1000
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl. Cysts and Polyps)				Breast cancer
Blood and lymphatic system disorders				Anaemia, Blood disorder
Immune system disorders			Drug hypersensitivity	Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Angioedema
Metabolism & Nutrition Disorder			Increased appetite, decreased appetite	
Psychiatric disorders	Nervousness	Depression, Libido decreased	Insomnia	Anorgasmia, Emotional disturbance, Effective disorder, Irritability, Anxiety
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Seizure, Somnolence, Paraesthesia	Migraine, Paralysis, Syncope
Ear and Labyrinth Disorder				Vertigo
Cardiac disorder				Tachycardia
Vascular disorders			Hot flush	Embolism and thrombosis, Deep vein thrombosis, Thrombophlebitis, Hypertension, Varicose veins

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1000
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			Dyspnoea	Pulmonary embolism
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, Abdominal discomfort	Nausea, Abdominal distension		Rectal haemorrhage, Gastrointestinal disorder
Hepatobiliary disorders			Hepatic function abnormal	Jaundice, Hepatic enzyme abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders		Alopecia, Acne, Rash	Hirsutism, Urticaria, Pruritus, Chloasma	Lipodystrophy acquired*, Dermatitis, Ecchymosis, Scleroderma, Skin striae
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain, Pain in extremity		Arthralgia, Muscle spasms, Osteoporosis, Osteoporotic fractures
Reproductive system and breast disorders		Vaginal discharge, Breast tenderness, Dysmenorrhoea, Genitourinary tract infection	Dysfunctional uterine bleeding (irregular, increase, decrease, spotting, Galactorrhoea, Pelvic pain, Dyspareunia, Suppressed lactation)	Vaginitis, Amenorrhoea, Breast pain, Metrorrhagia, Menometrorrhagia, Menorrhagia, Vulvovaginal dryness, Breast atrophy, Ovarian cyst, Premenstrual syndrome, Endometrial hyperplasia, Breast mass, Nipple exudate bloody, Vaginal cyst, Breast enlargement, Lack of return to fertility, Sensation of pregnancy
General disorders and administration site conditions		Oedema/Fluid retention, Asthenia	Chest pain	Pyrexia, Fatigue, Injection site reaction*, Injection site persistent atrophy/indentation/dimpling*, Injection site nodule/lump*, Injection site pain/tenderness* Thirst, Dysphonia, VIIth nerve paralysis, Axillary swelling
Investigation	Weight increased, Weight decreased			Bone density decreased, Glucose tolerance decreased, Cervical smear abnormal

\*ADR identified post-marketing

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

....

#### BMD Changes in Adult Women

A study comparing changes in BMD in women using DMPA SC with women using DMPA- IM) showed similar BMD loss between the two groups after two years of treatment. Mean percent changes in BMD in the DMPA -SC group are listed in Table 1.

**Table 1. Mean Percent Change from Baseline in BMD in Adult Women Using DMPA -SC by Skeletal Site**

	Lumbar Spine	Total Hip	Femoral Neck
--	--------------	-----------	--------------

Time on Treatment	N	Mean % Change (95% CI)	N	Mean % Change (95% CI)	N	Mean % Change (95% CI)
1 year	166	-2.7 (-3.1 to -2.3)	166	-1.7 (-2.1 to -1.3)	166	-1.9 (-2.5 to -1.4)
2 year	106	-4.1 (-4.6 to -3.5)	106	-3.5 (-4.2 to -2.7)	106	-3.5 (-4.3 to -2.6)

In another controlled, clinical study adult women using DMPA- IM for up to 5 years showed spine and hip mean BMD decreases of 5-6%, compared to no significant change in BMD in the control group. The decline in BMD was more pronounced during the first two years of use, with smaller declines in subsequent years. Mean changes in lumbar spine BMD of -2.9%, -4.1%, -4.9%, -4.9% and -5.4% after 1, 2, 3, 4 and 5 years, respectively, were observed. Mean decreases in BMD of the total hip and femoral neck were similar. Please refer to Table 2 below for further details.

After stopping use of DMPA- IM, BMD increased towards baseline values during the post-therapy period. A longer duration of treatment was associated with a slower rate of BMD recovery.

In the same clinical study, a limited number of women who had used DMPA-IM for 5 years were followed-up for 2 years after stopping DMPA-IM use. BMD increased towards baseline values during the 2-year post-therapy period. Two years after stopping DMPA injections, mean BMD had increased at all 3 skeletal sites but deficits remained (see Table 2 below).

**Table 2. Mean Percent Change from Baseline in BMD in Adults by Skeletal Site and Cohort after 5 Years of Therapy with DMPA- IM and after 2 Years Post-Therapy or 7 Years of Observation (Control)**

Time in Study	Spine		Total Hip		Femoral Neck	
	DMPA	Control	DMPA	Control	DMPA	Control
5 years*	n=33 -5.4%	n=105 0.4%	n=21 -5.2%	n=65 0.2%	n=34 -6.1%	n=106 -0.3%
7 years**	n=12 -3.1%	n=60 0.5%	n=7 -1.3%	n=39 0.9%	n=13 -5.4%	n=63 -0.1%

\*The treatment group consisted of women who received DMPA- IM) for 5 years and the control group consisted of women who did not use hormonal contraception for this time period.

\*\* The treatment group consisted of women who received DMPA- IM) for 5 years and were then followed up for 2 years post-use and the control group consisted of women who did not use hormonal contraceptive for 7 years.

#### *BMD Changes in Adolescent Females (12-18 years)*

Results from an open-label, non-randomised, clinical study of DMPA-IM (150 mg IM every 12 weeks for up to 240 weeks (4.6 years), followed by post-treatment measurements) in adolescent females (12-18 years) also showed that medroxyprogesterone acetate IM use was associated with a significant decline in BMD from baseline. Among subjects who received  $\geq 4$  injections/60-week period, the mean decrease in lumbar spine BMD was -2.1 % after 240 weeks (4.6 years); mean decreases for the total hip and femoral neck were -6.4 % and -5.4 %, respectively. Please refer to table 3. In contrast, a non-comparable cohort of unmatched, untreated subjects, with different baseline bone parameters from the DMPA users, showed mean BMD increases at 240 weeks of 6.4%, 1.7% and 1.9% for lumbar spine, total hip and femoral neck, respectively.

**Table 3. Mean Percent Change from Baseline in BMD in Adolescents Receiving  $\geq 4$  Injections per 60-week Period, by Skeletal Site**

Duration of Treatment	DMPA-IM	
	N	Mean % Change
<b>Total Hip BMD</b>		
Week 60 (1.2 years)	113	-2.8
Week 120 (2.3 years)	73	-5.4
Week 240 (4.6 years)	28	-6.4
<b>Femoral Neck BMD</b>		
Week 60	113	-3.0
Week 120	73	-5.3
Week 240	28	-5.4

<b>Lumbar Spine BMD</b>		
Week 60	114	-2.5
Week 120	73	-2.7
Week 240	27	-2.1

Post-treatment follow-up of adolescent participants from the same study, who received at least 1 DMPA injection and provided at least 1 follow-up BMD measurement after stopping DMPA-IM use is shown in Table 4. The median number of injections received in this cohort during the treatment phase was 9. At the time of the final DMPA injection, BMD % changes from baseline in this cohort were -2.7%, -4.1% and -3.9% at the spine, total hip and femoral neck, respectively. Over time, these mean BMD deficits recovered to baseline after DMPA-IM was discontinued. Recovery to baseline required 1 year at the lumbar spine, 4.6 years at the total hip and at least 3.4 years at the femoral neck. However, it is important to note that a large number of subjects discontinued from the study, therefore these results are based on a small number of subjects and some subjects still had deficit in total hip BMD after 240 weeks. Longer duration of treatment and smoking were associated with slower recovery. Please refer to Table 4 below.

**Table 4. Percentage Changes from Baseline in BMD in Adolescents after Discontinuation of DMPA**

<b>Week after DMPA discontinuation</b>	<b>N</b>	<b>Mean % change from Study baseline to post-DMPA visit</b>
<b>Total Hip BMD</b>		
0	98	-4.1*
26	74	-3.7
60	71	-2.5
120	52	-1.6
180	39	-0.6
240	25	0.3
<b>Femoral Neck BMD</b>		
0	98	-3.9*
26	74	-3.8
60	71	-3.3
120	52	-1.7
180	39	-0.7
240	25	-0.8

<b>Lumbar Spine BMD</b>		
0	98	-2.7*
26	74	-2.0
60	70	0.5
120	52	2.4
180	39	3.5
240	25	4.7

\*Mean % change (S.E.M.) from Study baseline to end of treatment

#### Relationship of Fracture Incidence to Use of DMPA-IM (150 mg) by Women of Reproductive Age

A large retrospective cohort study using data from the General Practice Research Database (GPRD) included N=41,876 women who used DMPA for contraception and had data available for 6-24 months before their first use of DMPA and for mean 5.5 years after their first DMPA injection. Fracture risk was observed to be higher overall in the DMPA cohort when compared to non users both 'before' and 'after' DMPA use. Fracture risk was compared between the period 'after' first DMPA injection vs. the period 'before' first injection: Incident Risk Ratio=1.01 (95% CI: 0.92, 1.11), suggesting that DMPA did not increase risk for bone fracture.

Maximum follow-up in this study was 15 years, therefore, possible effects of DMPA that might extend beyond 15 years of follow-up cannot be determined. Importantly, this study could not determine whether use of DMPA has an effect on fracture rate later in life i.e. following the menopause.

#### 6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

## להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

### 1. למה מיועדת התרופה?

דפו-פרוברת<sup>TM</sup> היא תרופה למניעת הריון, כאשר יש התוויה רפואית לכך ולא ניתן להשתמש באמצעי מניעה אורליים (הנלקחים דרך הפה).  
**קבוצה תרפויטית:**

#### **פרוגסטרונים**

נגזרת של פרוגסטרון - דפו-פרוברת<sup>TM</sup> מכילה את החומר הפעיל מדרוקסיפרוגסטרון אצטאט, הדומה מבחינה כימית להורמון הטבעי – פרוגסטרון. הפרוגסטרון מיוצר ע"י השחלות במשך המחצית השנייה של מחזור הווסת. דפו-פרוברת<sup>TM</sup> מונעת את הבשלת הביציות בשחלות, כתוצאה מכך נמנע מעבר הביצית מן השחלה אל הרחם ולכן לא מתאפשרת הפרייה ונמנע הריון. דפו-פרוברת<sup>TM</sup> פועלת גם ע"י שינויים בדופן הרחם המקטינים את הסיכוי לכניסה להריון והגדלת עובי הרירית בפתח הרחם המקשה על כניסת הזרע.

דפו-פרוברת<sup>TM</sup> ניתנת בזריקה לתוך השריר **אחת ל-12 שבועות**.

#### 2 לפני השימוש בתרופה

#### איך להשתמש בתרופה אם:

× את רגישה (אלרגית) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (מפורט בסעיף 6). **קיים סיכון**

**קטן לתגובה אלרגית חמורה לדפו-פרוברת<sup>TM</sup>, אשר תדרוש טיפול רפואי דחוף.**

× הנך בהריון או קיים חשש להריון.

× חלית או את חושבת שאת חולה בסרטן תלוי הורמונים בשד או באברי הרבייה.

× הנך סובלת מדימומים לא מוסברים מהרחם.

× הנך סובלת ממחלת כבד.

× טרם קיבלת את המחזור החודשי.

#### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

#### לפני הטיפול בדפו-פרוברת<sup>TM</sup>, ספרי לרופא אם את סובלת או שסבלת בעבר מאחד מהמצבים הבאים:

- מיגרנות- אם את מפתחת מיגרנה, עליך להיוועץ ברופא לפני קבלת זריקות נוספות של דפו-פרוברת<sup>TM</sup>
- סכרת או היסטוריה משפחתית של סכרת
- כאב חמור או נפיחות של השוק (מעיד על אפשרות לקריש דם ברגל, אשר עשוי להקרא פלביטיס)
- הפרעות בקרישת הדם כגון פקקת וריד עמוק (קריש דם ברגל), **תסחיף ריאתי (קריש דם בריאה)** או שבץ מומלץ שלא תקבלי זריקות נוספות של דפו-פרוברת<sup>TM</sup>
- הפרעות בראייה במהלך השימוש בדפו-פרוברת<sup>TM</sup>, כגון אובדן ראייה פתאומי חלקי או מלא או ראייה כפולה
- זכאון או היסטוריה של זכאון
- בעיות בכבד או **מחלת כבד**
- בעיות בכליות או **מחלת כליות**
- היסטוריה של מחלת לב או הפרעות בכולסטרול, כולל היסטוריה משפחתית
- **אם עברת לאחרונה שומה בועית, (Hydratidiform Mole), סוג של הריון לא תקין**
- **אסטמה**
- אפילפסיה
- אם את משתמשת בתרופות מסוימות כגון: גלוקוקורטיקואידים במינון גבוה (סטרואידים), תרופות נגד אפילפסיה והורמונים של בלוטת התריס, ייתכן והרופא ימליץ לך על אמצעי מניעה מתאים יותר עבורך.

...

#### **מחלות פסיכיאטריות**

נשים מסוימות המשתמשות באמצעים הורמונאליים למניעת הריון כולל דפו-פרוברת דיווחו על דיכאון או מצב רוח דיכאוני. דיכאון יכול להיות רציני ויכול להוביל לעיתים למחשבות אובדניות. במידה ואת חווה שינויים במצב הרוח ותסמינים דיכאוניים, צרי קשר עם הרופא שלך לקבלת ייעוץ רפואי נוסף בהקדם האפשרי.

**השפעה אפשרית על המחזור החודשי:**

...

אם את חווה דימום כבד מאוד או ממושך, **יש להתייעץ עם הרופא. תופעה זו מתרחשת לעיתים רחוקות** אך ניתנת לטיפול.

...

#### **השפעה אפשרית על צפיפות העצם:**

דפו-פרוברת<sup>TM</sup> פועלת על ידי הורדת רמות אסטרוגן והורמונים נוספים. אולם, רמות אסטרוגן נמוכות יותר עלולות להביא לירידה בעובי העצם (ע"י הורדת צפיפות העצם). **נשים המשתמשות בדפו-פרוברת<sup>TM</sup> בעלות נטייה לצפיפות עצם נמוכה יותר מאשר נשים באותו הגיל אשר מעולם לא השתמשו בה.**

...

#### **מתבגרות (עד גיל 18):**

בדרך כלל עצמות של מתבגרות גדלות במהירות ומתחזקות. ככל שמגיעים לבגרות במצב של עצמות חזקות יותר, כך גדלה ההגנה מפני אוסטיאופורוזיס בשלבים מאוחרים יותר של החיים. שימוש בדפו-פרוברת<sup>TM</sup> עלול להביא לירידה בצפיפות העצם בתקופה חשובה זו בה הן אמורות לגדול, **לכן, השפעת התרופה חשובה במיוחד בקבוצת גיל זו.**

...



## סיכון אפשרי להיווצרות מורסה (מוגלה) באתר ההזרקה

ישנו סיכון להיווצרות מורסה באתר ההזרקה, כפי שקיים בכל מתן של זריקה הניתנת לשריר. ייתכן וידרש טיפול רפואי או ניתוח.

## סיכון אפשרי לעלייה במשקל

חלק מהנשים עלו במשקל בזמן השימוש בדפו-פרוברמה™. במחקרים מצאו כי במהלך השנתיים הראשונות בשימוש בדפו-פרוברמה, היתה עלייה במשקל של בין 2.3-3.6 ק"ג. נשים שהשלימו 4-6 שנות טיפול העלו במוצע 6.4-7.5 ק"ג.

## בדיקת רירית צוואר הרחם

ייתכן כי תוצאות בדיקת רירית צוואר הרחם ובדיקות מעבדה נוספות יושפעו בזמן הטיפול בדפו-פרוברמה™, לכן חשוב שתיידעי את הרופא שלך על השימוש בתרופה.

## הגנה מפני זיהומים המועברים במגע מיני

דפו-פרוברמה™ אינה מגנה מפני הדבקות בזיהום ב-HIV (אייДС) ובזיהומים אחרים המועברים דרך מגע מיני. קיום מין בטוח, כולל שימוש נכון ועקבי בקונדומים, מפחית הדבקות בזיהומים המועברים דרך מגע מיני במגע מיני, כולל HIV (אייДС). התייעצי עם הרופא/ה, האח/ות או הרוקח/ת לגבי הדרך להפחתת הסיכון בהדבקות בזיהומים המועברים דרך מגע מיני, כולל HIV.

## בדיקות ומעקב

ייתכן והרופא שלך ישאל על מצבים רפואיים שלך ושל בני משפחתך, יבדוק את לחץ הדם שלך וישלול את האפשרות שהינך בהריון. ייתכן ויהיה צורך בבדיקות נוספות כגון: בדיקת שד, אך רק במידה ובדיקות אלו נדרשות עבורך או אם יש לך חששות יוצאי דופן. לפני התחלת השימוש בזריקות דפו-פרוברמה®, עלייך לעבור בדיקה גינקולוגית מקיפה (כולל השדיים) ולוודא שאינך בהריון.

## תגובות בין-תרופתיות

אם את לוקחת, או לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא אם את לוקחת:

אמינוגלוטתאימדיד או תרופות אחרות לדילול הדם (נוגדי קרישה) מאחר והן יכולות להשפיע על אופן פעולתה של דפו-פרוברמה™

## הריון, הנקה ופוריות

הריון:

אין להשתמש בדפו-פרוברמה™ אם הינך בהריון מאחר ותרופות המכילות הורמונים עלולות להשפיע על העובר המתפתח.

אם את חושבת שנקנסת להריון במהלך השימוש בדפו-פרוברמה™, ספרי לרופא שלך מיד. הרופא שלך יבדוק אם הנך בהריון לפני מתן הזריקה הראשונה וכן לפני כל זריקה שניתנת באיחור של יותר מ 89 ימים (12 שבועות ו-5 ימים).

פוריות:

- רמת הפוריות הרגילה שלך אמורה לחזור לרמתה הרגילה כאשר תפוג השפעתה של הזריקה. זמן זה משתנה אצל נשים שונות, ואינו תלוי בתקופת השימוש בדפו-פרוברמה™.
- במחקרים נמצא כי מעל 80% מהנשים שניסו להרות התעברו תוך 15 חודשים ממועד מתן הזריקה האחרונה, אולם טווח הזמן נע בין 4 חודשים אחרי הזריקה האחרונה ללמעלה משנתיים
- מספר נשים הרו כבר לאחר 14 שבועות ממועד הזריקה האחרונה.

הנקה:

דפו-פרוברמה™ אינה מונעת ייצור חלב בשד, כך שנשים מניקות יכולות להשתמש בה. אולם, עדיף כי בשבועות הראשונים לאחר הלידה, חלב האם לא יכיל שאריות של תרופות, כולל דפו-פרוברמה™.

אם הנך מניקה, ייתכן כי הרופא שלך ימליץ לך לחכות לפחות 6 שבועות לאחר הלידה לפני שתחילי להשתמש בדפו-פרוברמה™ כאמצעי מניעה. לא נצפו השפעות מזיקות בתינוקות ובילדים שנחשפו לדפו-פרוברמה™ בחלב אם.

## נהיגה ושימוש במכונית

דפו-פרוברמה™ עלולה לגרום לכאבי ראש וסחרחורות, לכן עלייך להיות זהירה עד אשר תדעי האם תרופה זו משפיעה על יכולתך לנהוג או להפעיל מכונית. במידה ואינך בטוחה, היוועצי ברופא.

## מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

דפו-פרוברמה™ מכילה מתיל פאראבן ופרופיל פאראבן אשר יכולים לגרום לתגובות אלרגיות (ייתכן שמאחרות) ובאופן חריג גם לכיווץ בסימפונות. התרופה מכילה נתרן בכמות קטנה מ-1 מילימול (23 מ"ג) לכל 150 מ"ג/מ"ל, היא בעיקרון "נטולת נתרן"

## 3 כיצד תשתמשי בתרופה?

...

דפו-פרוברמה™ ניתנת בזריקה חד-פעמית של 1 מ"ל (150 מ"ג מדרוקסיפרוגסטרון אצטאט) לתוך שריר הזרוע העליונה או העכוז כל 12 שבועות. על הנשים, המתחילות בשימוש בדפו-פרוברמה™ לראשונה, לקבל את זריקת התכשיר בטווח חמשת הימים הראשונים של המחזור החודשי או תוך 5 ימים לאחר הלידה אם את לא מניקה.

במידה והתרופה ניתנת לפי ההוראות, את מוגנת מיידית מפני הריון ואין צורך להשתמש באמצעי מניעה נוסף.

דפו-פרוברמה™ פועלת בגופך כאמצעי מניעה במשך 12 שבועות. לאחר מתן הזריקה, לא ניתן לבטל את השפעתה.

בכדי שדפו-פרוברמה™ תהיה אמצעי מניעה יעיל, חובה לתת אותה כל 12 שבועות. הקפיד לקבוע תור לרופא כל 12 שבועות. במידה והשימוש בדפו-פרוברמה™ הוא מיד לאחר לידה או הפסקת הריון, הסיכון לדימום ואגינלי כבד או ממושך עלול לעלות.

...

## אם שכחת ליטול את התרופה:

אם שכחת לקבל את הזריקה או שחלפו יותר מ 12 שבועות ממועד ההזרקה הקודמת, יש סיכוי גדול יותר שתיכנסי להריון. היוועצי ברופא לגבי המועד המתאים לקבלת הזריקה הבאה של דפו-פרוברמה™ ולגבי השימוש באמצעי מניעה אחר עד למועד ההזרקה.

## מעבר מאמצעי אחר למניעת הריון

כאשר את מחליפה אמצעי מניעה אחר, הרופא שלך יזריק לך את הזריקה הראשונה במועד המתאים בכדי לוודא שאינך בסיכון לכניסה להריון. אם את עוברת משימוש בגלולות, עלייך לקבל את הזריקה הראשונה של דפו-פרוברמה™ במהלך 7 הימים הראשונים שחלפו מנטילת הגלולה האחרונה. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ ע"י הרופא

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בתרופה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשות. אל תיבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבלי מאף אחת מהן.

**יש לפנות מיד לרופא אם את מבחינה בכל אחת מתופעות הלוואי הבאות:**

- תגובת רגישות יתר (אלרגיה, מתרחשת בשכיחות לא ידועה) התסמינים כוללים: פריחה עורית פתאומית, התנפחות הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון, צפצופים או קשיים בנשימה
- קריש דם בריאות (מתרחש לעיתים נדירות- מופיע ב- עד 1 מתוך 1,000 משתמשים) התסמינים כוללים:
  - קוצר נשימה
  - כאבים בחזה הקשורים לנשימה
  - שיעול דמי
- קריש דם ברגל (מתרחש לעיתים נדירות- מופיע ב- עד 1 מתוך 1,000 משתמשים)
- פקקת ורידים עמוקים (DVT) הינו מצב בו נוצר קריש דם באחד הורידים העמוקים, בדרך כלל ברגל. תסמינים של פקקת וריד עמוק כוללים:
  - כאב, רגישות או נפיחות בשוק, בקרסול או בכף הרגל
  - כאב או דלקת בורידים ברגל
  - קושי להטיל את מלוא משקל הגוף על הרגל הפגועה
  - שינוי בצבע עור הרגל לסגול, או שהעור הופך לאדום וחם למגע
- צהבת (צהבת העור או הלבון שבעיניים)

נשים שמשמשות בדפו-פרוברת<sup>TM</sup> נוטות לצפיפות עצם נמוכה יותר מאשר נשים באותו גיל שלא השתמשו בתרופה. ההשפעה של התרופה גבוהה יותר בשנתיים-שלוש הראשונות של השימוש. לאחר מכן, ישנה התייצבות בצפיפות העצם ונראה כי ישנה החלמה מסוימת לאחר הפסקת השימוש בתרופה. לא ניתן לקבוע עדיין אם דפו-פרוברת<sup>TM</sup> מעלה את הסיכון לאוסטאופורוזיס (עצמות חלשות) ולשברים בגילאים מבוגרים יותר.

**תופעות לוואי נוספות:**

**תופעות לוואי שכיחות מאוד:** מופיעות ביותר מ- 1 מתוך 10 משתמשים

עצבנות, כאב ראש, כאבי בטן או חוסר נוחות בבטן, שינויים במשקל הגוף

**תופעות לוואי שכיחות:** מופיעות ב-עד 1 מתוך 10 משתמשים

דיכאון, ירידה בליבידו (ירידה בתשוקה המינית), סחרחורת, בחילות, נפיחות, נשירת שיער, אקנה, כאב גב, הפרשות מהנרתיק, רגישות בשדיים, מחזור חודשי כואב או קשה, זיהום בדרכי השתן, בצקת / אצירת נוזלים, חולשה, כאב בגפיים.

**תופעות לוואי שאינן שכיחות:** מופיעות ב- עד 1 מתוך 100 משתמשים

עלייה או ירידה בתאבון, קשיי שינה, עוויתות (פרכוסים), ישנוניות, עקצוץ, גלי חום, הפרעה בכבד, צמיחת שיער הפנים, סרפדת או חרלת, גרד בעור, כתמים חומים זמניים, דימום או הכתמה ואגינליים לא צפויים או יוצאי דופן, הפרשת חלב מהשדיים לא בזמן הריון או הנקה, כאב באגן, כאבים בזמן קיום יחסי מין, הפסקת הפרשת חלב בנשים מניקות

**תופעות לוואי נדירות:** מופיעות ב- עד 1 מתוך 1,000 משתמשים

סרטן השד, ירידה בתאי דם אדומים, הפרעות בדם, קושי להגיע לאורגזמה, שינוי התנהגותי, שינוי במצב הרוח, עצבנות, חרדה, מיגרנה, שיתוק, עילפון, תחושת סחרחורת או סחרור, דופק מהיר, יתר לחץ דם, דליות בורידים ( ורידים בולטים), דימום מפי הטבעת, הפרעות בעיכול, הפרעה באנזימי כבד, הצטברות שומן (במקום ההזרקה), דלקת בעור, היווצרות רקמה צלקתית, סימני מתיחה, כאב במפרק, התכווצויות שרירים, ירידה בצפיפות העצם (אוסטרופורוזיס), כאב או דלקת בנרתיק, עצירה או הפסקה ממושכת של הוסת, כאב בחזה, דימום או דימום מוגבר מהרחם, וסת עם דימום כבד או ממושך מהרגל, יובש בנרתיק, שינוי בגודל השד, ציסטות בשחלה או בנרתיק, תסמונת קדם ווסתית, עליה בעובי רירית הרחם, גושים בשדיים, דימום מהפטמה, עיכוב בביצוע מחזור חודשי ארוך, תחושת הריון, חום, עייפות, כאבים או רגישות במקום ההזרקה, גוש או גומה במקום ההזרקה, תחושת צמא, צרידות, שיתוק בעצב בפנים, ירידה בסבילות לסוכרים, משטח צוואר רחם חריג, שינויים בצבע העור, הגדלת בלוטות הלימפה.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מהמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

#### מידע לצוות הרפואי:

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

#### Dosage:

Each ml of suspension contains 150 mg medroxyprogesterone acetate. The sterile aqueous suspension of Depo-Provera should be vigorously shaken just before use to ensure that the dose being given represents a uniform suspension of Depo-Provera. Doses should be given by deep intramuscular injection into the buttock or arm. Care should be taken to ensure that the depot injection is given into the muscle tissue, preferably the gluteus maximus, but other muscle tissue such as the deltoid may be used and the site of injection should be cleansed using standard methods prior to administration of the injection.

#### Assembly of syringe for single use:

1. Remove tip cap.

2. Position needle using aseptic technique.
3. Remove needle shield. The syringe is now ready for use.

#### Administration:

##### Adults

First injection: To provide contraceptive cover in the first cycle of use, an injection of 150 mg i.m. should be given during the first five days of a normal menstrual cycle. If the injection is carried out according to these instructions, no additional contraceptive cover is required.

Postpartum: To increase assurance that the patient is not pregnant at the time of first administration, this injection should be given within 5 days postpartum if not breast-feeding.

There is evidence that women prescribed Depo-Provera in the immediate puerperium can experience prolonged and heavy bleeding. Because of this, the drug should be used with caution in the puerperium. Women who are considering use of the product immediately following delivery or termination should be advised that the risk of heavy or prolonged bleeding may be increased.

Doctors are reminded that in the non breast-feeding postpartum patient, ovulation may occur as early as week 4. If the puerperal woman will be breast-feeding, the initial injection should be given no sooner than six weeks postpartum, when the infant's enzyme system is more fully developed. Further injections should be given at 12 week intervals.

Further doses: These should be given at 12 week intervals, however, as long as the injection is given no later than five days after this time, no additional contraceptive measures (e.g. barrier) are required. If the interval from the preceding injection is greater than 89 days (12 weeks and five days) for any reason, then pregnancy should be excluded before the next injection is given and the patient should use additional contraceptive measures (e.g. barrier) for fourteen days after this subsequent injection.

Paediatric population (12-18 years): Depo-Provera is not indicated before menarche. Data in adolescent females (12-18 years) is available. Other than concerns about loss of BMD, the safety and effectiveness of Depo-Provera is expected to be the same for adolescents after menarche and adult females.

Switching from other Methods of Contraception: Depo-Provera should be given in a manner that ensures continuous contraceptive coverage. This should be based upon the mechanism of action of other methods (e.g. patients switching from oral contraceptives should have their first injection of Depo-Provera within 7 days of taking their last active pill).

Hepatic Insufficiency: The effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of Depo-Provera is unknown. As Depo-Provera largely undergoes hepatic elimination it may be poorly metabolised in patients with severe liver insufficiency (see Contraindications).

Renal Insufficiency: The effect of renal disease on the pharmacokinetics of Depo-Provera is unknown. No dosage adjustment should be necessary in women with renal insufficiency, since Depo-Provera is almost exclusively eliminated by hepatic metabolism

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלונים המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזור PFE פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,  
עידית שלם אבידר  
רוקחת ממונה