

1. LEGEMIDLETS NAVN

Provera 5 mg tabletter
Provera 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: Medroksyprogesteronacetat 5 mg eller 10 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Laktosemonohydrat 84,2 mg og sukrose 1,47 mg per 5 mg tablett

Laktosemonohydrat 110 mg og sukrose 2 mg per 10 mg tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dysfunksjonelle uterinblødninger pga. for lav progesteronproduksjon. Gestagentest som et ledd i utredningen av sekundær amenoré. I kombinasjon med østrogener ved klimakteriske plager. Palliativ behandling av ukomplisert endometriose

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dysfunksjonelle blødninger

5-10 mg daglig i 5-10 dager fra 16. eller 21 dag i syklus. Behandlingen bør fortsette i minst 3 sykluser. Se forøvrig spesiallitteratur. Bortfallsblødning oppstår vanligvis 3-7 dager etter at terapien er seponert.

Klimakteriske plager

Ved syklisk østrogenbehandling gis østrogen i 9 dager alene. Deretter gis 10 mg Provera daglig i 12 dager. Etter 7 tablettfrie dager startes behandlingssyklus på nytt.

Palliativ behandling av ukomplisert endometriose

10 mg 3 ganger daglig i 3-9 måneder. Behandling startes på menstruasjonens første dag

Hormonterapi med østrogen/gestagener hos postmenopausale kvinner bør begrenses til den laveste effektive dose og kortest mulige behandlingsvarighet i henhold til behandlingsmål og risiko for den enkelte kvinne, og behandlingen bør vurderes regelmessig (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke å gi tilleggsbehandling med gestagener til kvinner uten intakt uterus, med mindre kvinnen tidligere har fått diagnostisert endometriose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig leversykdom, udiagnostisert vaginalblødning, kjent eller mistenkt graviditet, kjent eller mistenkt brystkreft.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved uterinblødning av ukjent etiologi bør evt. malign lidelse utelukkes.

Brystkreft og kreft i kjønnsorganer bør utelukkes før behandlingen igangsettes.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter med diabetes (enkelte pasienter kan utvikle redusert glukosetoleranse), til pasienter med tromboemboliske sykdommer eller pågående leversykdom.

Medroksyprogesteronacetat kan gi noe væskeretensjon og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med tilstander som kan påvirkes av væskeretensjon

Kvinner som har opplevd nedsatt stemningsleie ved behandling med gestagener eller p-piller må følges opp under behandlingen.

Dersom pasienten opplever plutselig tap av synet (helt eller delvis), eksoftalmus, diplopi eller migrene, må Provera seponeres. Før reintroduksjon må papilleødem og vaskulære lesjoner i retina utelukkes.

Ved prøvetaking av vev fra endometriet eller endocervix for undersøkelse bør patologen (laboratoriet) informeres om at pasienten bruker medroksyprogesteronacetat.

Legen/laboratoriet bør informeres om at bruk av medroksyprogesteronacetat kan redusere nivåene på følgende biologiske markører:

- plasma/urin steroider (kortisol, østrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
- plasma/urin gonadotropiner (LH og FSH)
- kjønns hormonbindende globulin
- glukosebelastningsprøve
- metyraponprøve

Effekt på benmineraltetthet

Det er ikke gjort studier av påvirkning på benmineraltetthet (BMD) ved oralt administrert medroksyprogesteronacetat (se pkt. 5.1). Reduksjon i serumøstrogennivåer etter bruk av medroksyprogesteronacetat kan resultere i en reduksjon i benmineraltetthet hos pre-menopausale kvinner og kan øke risikoen for utvikling av osteoporose senere i livet. Det anbefales at pasientene har et tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D. Måling av benmineraltetthet kan være nødvendig for visse pasienter som får langtidsbehandling med Provera.

Hormonterapi med østrogen/gestagener ved klimakteriske plager

Brystkreft

Bruk av hormonterapi med østrogen/gestagener hos postmenopausale kvinner er vist å øke risikoen for brystkreft. Resultater fra WHI-studien (Women's Health Initiative Study) viste at hormonterapi med østrogen/gestagen øker risikoen for brystkreft hos postmenopausale kvinner som fikk behandling over flere år. Tilleggsrisikoen økte med lengre behandlingsvarighet. Behandling med østrogen og gestagen er vist å gi en økning i unormale mammografi-resultater som krever ytterligere oppfølging.

Kardiovaskulær sykdom

Østrogen gitt med eller uten gestagen skal ikke brukes til forebygging av kardiovaskulær sykdom. To store kliniske studier (WHI CEE/MPA og Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)) undersøkte langtidseffektene av hormonterapi med østrogen/gestagen til postmenopausale kvinner. Det ble sett en økt risiko for kardiovaskulære hendelser som hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, slag og venøs tromboembolisme. Den økte risikoen for venøs tromboembolisme og slag ble observert i løpet av det første behandlingsåret og vedvarte under oppfølgingsperioden. WHI CEE/MPA og HERS

studiene viste en potensiell risiko for kardiovaskulær morbiditet i første behandlingsår, og ingen behandlingsfordeler. I WHI CEE/MPA studien ble det observert en økt risiko for koronar hjertesykdom (definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt og død grunnet koronar hjertesykdom) hos kvinner som fikk konjugerte østrogen og medroksyprogesteronacetat sammenliknet med kvinner som fikk placebo (37 mot 30 pr. 10 000 pasientår).

Demens

Data fra WHI Memory Study” (WHIMS) viste at postmenopausale kvinner over 65 år som fikk hormonterapi med konjugerte østrogen og medroksyprogesteronacetat, eller østrogen alene, hadde en økt risiko for utvikling av sannsynlig demens eller mild kognitiv svekkelse.

Ovarial cancer

WHI CEE/MPA studien viste at postmenopausale kvinner som fikk hormonterapi med konjugerte østrogen og medroksyprogesteronacetat hadde en noe økt risiko for ovarial cancer, men denne risikoen var ikke statistisk signifikant.

Anamnese og klinisk undersøkelse

En komplett undersøkelse av pasientens anamnese og familiehistorie bør gjøres før evt. hormonterapi igangsettes. Behandling og regelmessige kliniske undersøkelser skal inkludere blodtrykksmåling, undersøkelse av mammae, abdomen og underlivsorganer, inkludert livmorhalsundersøkelse. Frekvens og type oppfølging må tilpasses den enkelte kvinne.

Provera inneholder laktose og sukrose

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Medroksyprogesteronacetat metaboliseres *in vitro* primært ved hydroksylering via CYP3A4. Det er ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier som vurderer den kliniske effekten av CYP3A4 indukere eller hemmere på medroksyprogesteronacetat. De kliniske effektene av CYP3A4 hemmere eller indukere er derfor ukjent.

Sterkt enzyminduserende legemidler som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og rifampicin øker derfor trolig metabolismeringen av gestagener.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Passerer placenta. Risiko ved bruk under graviditet er ikke fullstendig avklart.

Det er rapportert tilfeller av misdannelser hos barn eksponert for progestogener in utero. Preparatet er kontraindisert under graviditet.

Amming

Går over i morsmelk, men risiko for påvirkning av barnet er lite sannsynlig med terapeutiske doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Påvirker ikke evne til bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er sett ved bruk av Provera, men det foreligger ikke tilstrekkelige data for å angi frekvens av bivirkningene:

MedDRA system organklasse	Bivirkning
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Vektendring
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Insomni, nedsatt libido, nedstemthet, somnolens, uro
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet, hodepine, tremor
<i>Karsykdommer</i>	Tromboembolisk sykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme, dyspepsi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Gulsott
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Akne, alopeci, eksantem/utslett, hirsutisme, pruritus, urticaria.
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Uregelmessig, økt eller redusert vaginalblødning, spotting, dysmenorré, amenorré, endret utfloed eller sår på livmorhalsen, manglende eggøsning, brystspenninger, galaktorré
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Feber, svette, tretthet, væskeretensjon/ødem. Hypersensitivitetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner, angioødem)
<i>Undersøkelser</i>	Vektøkning, redusert glukosetoleranse, Følgende laboratorietester kan påvirkes: Gonadotropinnivåene, plasma progesteronnivåene, urin-pregnandiol, kjønnshormonbindende globulin, plasmatestosteron hos menn, plasmaøstrogen hos kvinner, plasmakortisol, glukosebelastningsprøve, metyrapon prøve.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kvalme og dyspepsi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogen. ATC-kode G03D A02.

Transformerer et endometrium som på forhånd er proliferert med østrogener. Virker hemmende på gonadotropinutskillelsen og har en termogenetisk virkning.

Redusert benmineraltetthet (BMD)

Det er ikke gjort studier av påvirkning på benmineraltetthet ved oral administrering av medroksy-progesteronacetat.

Det er imidlertid gjort studier med unge (12-18 år) og voksne kvinner, hvor Depo-Provera (medroksyprogesteronacetat injeksjon, 150 mg intramuskulært) ble gitt som antikonsepsjon i inntil fem år. I disse studiene ble det vist en reduksjon i BMD på 5.4%, med en delvis gjenvinning av BMD i de første 2 årene etter avsluttet behandling. Det henvises til preparatomtale for Depo-Provera for ytterligere informasjon om disse studiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oral medroksyprogesteron (MPA) absorberes raskt, og maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 2–4 timer. Inntak sammen med mat øker biotilgjengeligheten av MPA. En oral dose på 10 mg MPA tatt rett før eller etter et måltid økte gjennomsnittlig C_{max} av MPA (med henholdsvis 51 og 77 %) og gjennomsnittlig AUC (med henholdsvis 18 og 33 %).

Distribusjon

MPA er ca. 90 % proteinbundet, primært til albumin. Det skjer ingen MPA-binding med kjønnshormon-bindende globulin.

Biotransformasjon

Etter oralt inntak metaboliseres MPA i utstrakt grad i lever via hydroksylering med etterfølgende konjugering. Minst 16 MPA-metabolitter har blitt identifisert. Resultatene fra en studie i humane levermikrosomer tyder på at MPA primært metaboliseres av cytokrom P450 3A4.

Eliminasjon

De fleste MPA-metabolittene utskilles i urin som glukoronidkonjugater, og kun små mengder utskilles som sulfater. Eliminasjonshalveringstiden av oralt MPA er ca. 50 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske opplysninger av sikkerhetsmessig betydning

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

5 mg tabletter:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Sukrose

Talkum

Parafin (flytende)

Kalsiumstearat

Fargestoff: Indigotin (E 132)

10 mg tabletter:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Sukrose

Talkum

Parafin (flytende)

Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Provera 5 mg og Provera 10 mg: 5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mg: 40 stk (enpac)

10 mg: 40 stk (enpac)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 0000-04730

10 mg: 0000-07182

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Provera 5 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.11.1964

Dato for siste fornyelse: 27.11.2009

Provera 10 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse 06.05.1987

Dato for siste fornyelse: 06.05.2007

10. OPPDATERINGSDATO

29.05.2024