

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Provera 100 mg tabletter
Provera 200 mg tabletter
Provera 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Provera 100 mg tabletter:
En tablett innehåller 100 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,139 mg natriumbensoat.

Provera 200 mg tabletter:
En tablett innehåller 200 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,278 mg natriumbensoat.

Provera 250 mg tabletter:
En tablett innehåller 250 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,347 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

100 mg: runda, vita, skårade, diameter 7,9 mm, märkta U467.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

200 mg: runda, vita, skårade, diameter 10,3 mm märkta U320.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

250 mg: runda, vita, skårade, diameter 11,1 mm, märkta U403.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avancerad cancer corporis uteri.

Avancerad bröstcancer då annan hormonell terapi sviktat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dos som vanligen ges varierar mellan 300 och 1000 mg per dag beroende på tumörtyp.

Föreslagna doser:

- vid bröstcancer: 500 till 1000 mg dagligen
- vid cancer corporis uteri: 300 till 500 mg dagligen

Administreringssätt

Den dagliga dosen Provera, speciellt vid högdos, kan delas upp på två eller flera doser.

4.3 Kontraindikationer

Provera är kontraindicerat vid:

- tromboflebit och tromboemboliska komplikationer, liksom hos patienter där risken är stor att utveckla sådana tillstånd (pågående eller tidigare förmaksflimmer, klaffsjukdomar, endokardit, hjärtsvikt, lungemboli, tromboembolisk ischemisk attack (TIA), hjärninfarkt, ateroskleros, omedelbart efter operation)
- metrorragi av okänd orsak
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

- Provera ska användas under överinseende av läkare med erfarenhet av cancerterapi.
- Provera förefaller påverka blodets förmåga att koagulera. Innan behandling med Provera startar rekommenderas att förekomst av trombotiska riskfaktorer kontrolleras och att den behandlande läkaren ska vara speciellt vaksam på tidiga tecken på tromboemboli-sjukdomar. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om någon tromboembolisk komplikation uppträder såsom huvudvärk, hjärt- eller hjärninfarkt eller synproblem (som dubbelseende, plötslig partiell eller hel synförlust, vätskelesion på retina).
- Om vaginalblödning uppkommer, måste en adekvat diagnos ställas. Om histologisk undersökning är indicerad, ska laboratoriet underrättas att patienten har fått progesteron.
- Provera i höga doser har viss adrenokortikoid aktivitet. Patienter som behandlas med höga doser Provera under långa perioder ska observeras noggrant för att upptäcka sådant som har samband med adrenokortikoid terapi, som natriumretention, ödem etc. Provera måste ges med försiktighet till patienter med högt blodtryck, migrän, njursjukdomar, hjärtsjukdomar, astma eller epilepsi, liksom till patienter med hyperlipidemi, obesitas, diabetes eller depression.
- Provera kan orsaka förhöjda nivåer av kalcium i plasma; några fall av hyperkalcemi har rapporterats vid behandling av bröstcancer.

Meningiom

Fall av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats hos patienter som behandlats med medroxiprogesteronacetat under lång tid (flera år). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom bör behovet av ytterligare behandling med medroxiprogesteronacetat övervägas noggrant från fall till fall med beaktande av individuella fördelar och risker. I vissa fall sågs minskning av meningiom efter utsättning av behandling med medroxiprogesteronacetat som depotberedning.

Hjälpämnen

Provera innehåller natriumbensoat (se avsnitt 2). Bensoater kan öka nivåer av okonjugerat bilirubin genom att tränga bort bilirubin från albumin, vilket kan öka neonatal gulsot. Neonatal hyperbilirubinemi kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad) och encefalopati. Detta läkemedel är dock inte indicerat för användning hos barn, så denna varning är endast tillagd för information.

Provera innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Medroxiprogesteronacetat (MPA) metaboliseras *in vitro* i huvudsak genom hydroxylering via CYP3A4. Inga specifika interaktionsstudier har utförts för att utvärdera de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare på MPA. Påverkan på MPA:s plasmakoncentrationer kan förväntas vid kombination med den typen av substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Provera tabletter ska inte ges under graviditet.

Amning

Medroxiprogesteronacetat utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser av Provera förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Vid orala doser kan Provera tabletter hämma ägglossning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Provera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande är viktökning. Biverkningarna är beroende av dosens storlek och behandlingstidens längd.

Behandlingen ska omedelbart avbrytas om tromboemboliska komplikationer (plötslig partiell eller hel synförlust, dubbelseende, papillödem, näthinneblödning eller migrän) uppträder.

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)				Meningiom
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioödem	
Endokrina systemet	Månansikte			

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			Hyperkalcemi	
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet, nedstämdhet, nedsatt libido		Eufori, förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, tremor		Koncentrations-svårigheter, yrsel	
Ögon			Diabeteskatarakt, synnedsättning	
Hjärtat			Kronisk hjärtinsufficiens, takykardi	
Blodkärl	Tromboflebit		Embolism och trombos, hypertoni	
Magtarmkanalen	Kräkningar, förstoppning, illamående, dyspepsi		Diarré, muntorrhet	
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion, gulsot	
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, acne, hirsutism		Urtikaria, klåda, alopeci, utslag	
Njurar och urinvägar			Glukosuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstspänningar, dysfunktionell uterin blödning (oregelbunden, ökad, minskad, stänklödning), amenorré, dysmenorré		Erosion i livmoderhalsen, cervixflytning, galaktorré	Erektile dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Vätskeretention		Trötthet, allmän sjukdomskänsla	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning		Förhöjt antal vita blodkroppar, förhöjt antal trombocyter	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Doser på upp till 3,0 g/dag har tolererats väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot tumörer, endokrint verksamt, ATC-kod: L02AB02

Provera innehåller medroxiprogesteronacetat i mikroniserad form. Verkningsmekanismen för MPA är inte helt klarlagd. Experimentella data stöder emellertid teorin att den inhiberande effekten på bröstcancer är relaterad till en inhibering av östrogenreceptorsyntesen. Svarsfrekvensen är korrelerad till den kvantitativa förekomsten av progesteron- och östrogenreceptorer. Man har också observerat en inhibering av DNA-syntesen i humana bröstcancerceller *in vitro* vid höga progesteronkoncentrationer.

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk fallkontrollstudie har ett samband mellan medroxiprogesteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från det franska nationella hälsodatasystemet (SNDS – Système National des Données de Santé) och omfattade en population på 18 061 kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och 90 305 kvinnor som inte hade meningiom. Exponeringen för medroxiprogesteronacetat 150 mg/3 ml injicerbar formulering jämfördes mellan kvinnor som genomgått intrakraniell kirurgi för meningiom och kvinnor som inte hade meningiom. Analyser visade på en förhöjd risk för meningiom vid användning av medroxiprogesteronacetat 150 mg/3 ml (9/18 061 [0,05 %], jämfört med 11/90 305 [0,01 %], ELLER 5,55 [95 % KI 2,27–13,56]). Denna förhöjda risk tycks främst bero på långvarig användning (≥ 3 år) av medroxiprogesteronacetat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

På grund av svårösligheten är absorptionen av peroralt MPA låg och uppvisar en stor individuell variation. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-4 timmar. Plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen.

Administrering tillsammans med mat ökar biotillgängligheten av MPA. En 10 mg-dos oralt MPA som togs direkt före eller efter en måltid ökade genomsnittligt $C_{\max}$ (51 respektive 77 %) och genomsnittligt AUC (18 respektive 33 %) för MPA. Halveringstiden för MPA påverkades inte när det togs tillsammans med mat.

Distribution

MPA är ungefär 90 % proteinbundet, primärt till albumin. Ingen MPA-bindning sker med könshormonbindande globulin.

Metabolism

Efter oral dosering metaboliseras MPA i stor utsträckning i levern med minst 16 identifierade metaboliter av MPA, även om metabolismen är ofullständigt utredd. Vid oxidativ metabolism i levern bildas hydroxi-MPA som konjugeras till att bilda glukoronider och i mindre utsträckning till sulfater. *In vitro*-studier i humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4 primärt är involverat i den övergripande metabolismen av MPA. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd.

Eliminering

De konjugerade metaboliterna elimineras i galla och urin. Moderssubstansens halveringstid i eliminationsfasen är ca 50 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av MPA var låg efter peroral eller subkutan tillförsel till gnagare.

De toxiska effekterna efter upprepad administration undersöktes på råtta, apa, kanin och hund. De huvudsakliga målorganen för toxicitet var de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen och binjurarna. Dessutom observerades tecken på levertoxicitet, hematologisk toxicitet och lokala reaktioner.

MPA påverkar reproduktionsorganen och visade sig vid parenteral tillförsel vara teratogent hos kanin. Information saknas om tillförsel av MPA till djur under peri- och postnatalperioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Byco C
Makrogol 400
Natriumstärkelseglykollat
Natriumdokusat med natriumbensoat (E211)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tablettburk av glas eller plast: 3 år.
Blister: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun tablettburk av glas med lock

Förpackningsstorlekar:

Provera tabletter 100 mg: 100 st
Provera tabletter 200 mg: 50 st
Provera tabletter 250 mg: 50 st

Blister

Förpackningsstorlekar:

Provera tabletter 100 mg: 100 st
Provera tabletter 200 mg: 50 st

Provera tabletter 250 mg: 50 st

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Provera tabletter 100 mg: 9191
Provera tabletter 200 mg: 10172
Provera tabletter 250 mg: 10173

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Provera tabletter 100 mg
Datum för det första godkännandet: 27 augusti 1976
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2007

Provera tabletter 200 mg
Datum för det första godkännandet: 1 februari 1985
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2007

Provera tabletter 250 mg
Datum för det första godkännandet: 1 februari 1985
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-19