

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Provera 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

#### *Valmisteen kuvaus*

Pyöreä, valkoinen jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 7,1 mm. Tabletissa on merkintä ”Upjohn 50”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Jaksoittaisen estrogeenihoidon (hormonikorvaushoito) lisäksi pre- ja postmenopausaalisesti naisille, joilla on kohtu. Muut sellaiset tilat, joissa halutaan progestiini vaikutus ilman androgeenisia tai estrogeenisia haittavaikutuksia. Toiminnalliset kohtuverenvuodot. Endometrioosi. Progestiini koe, esimerkiksi ennen jaksoittaisen postmenopausaalisen estrogeeni/progestiinihoidon aloittamista tai amenorreassa. Menopausaalisten vasomotoristen oireiden hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Jaksoittainen estrogeeni/progestiinihoito:* 5–10 mg/vrk 10–13 päivän ajan kierron loppupuoliskolla.

*Toiminnalliset kohtuverenvuodot:* 10–20 mg/vrk jaksoittain vähintään 10 päivän ajan.

*Endometrioosi:* alkaen kuukautiskierron ensimmäisestä päivästä 10 mg 3 kertaa vuorokaudessa 90 peräkkäisenä päivänä.

Huomaa: ennen kuin hormonihoitoa annetaan toiminnallisissa verenvuototapauksissa, elimelliset syyt verenvuodon aiheuttajina on suljettava pois.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu maksasairauden vaikutusta medroksiprogesteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Medroksiprogesteroniasetaatti eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, joten sen metaboloituminen voi olla heikkoa potilailta, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu munuaissairauden vaikutusta medroksiprogesteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Medroksiprogesteroniasetaatti eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai steroideille
- Diagnosoitu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Diagnosoimaton verenvuoto sukupuolielimistä tai virtsateistä
- Aiempi idiopaattinen tai tämänhetkinen laskimon tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole normalisoituneet
- Imetys, koska medroksiprogesteroniasetaatti kulkeutuu äidinmaitoon, eikä sen vaikutusta vastasyntyneeseen ole selvitetty
- Raskaus.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireissa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain silloin, kun oireet heikentävät potilaan elämänlaatua. Hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava aina tarkoin vähintään kerran vuodessa. Hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidon hyödyt ovat suurempia kuin siitä koituvat riskit.

#### Lääkärintarkastus/kontrollikäynnit

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenkäynnistämistä on saatava täydelliset esitiedot potilaasta ja hänen suvustaan. Potilaan taustatiedot, hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset on otettava huomioon lääkärintarkastuksessa (sis. gynekologinen ja rintojen tutkimus). Säännölliset kontrollikäynnit hoidon aikana ovat suositeltavia: käyntien tiheys ja sisältö sovitetaan kunkin yksilön tarpeiden mukaan. Potilaalle on neuvottava, millaiset rintamuutokset on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. jäljempänä kohta *Rintasyöpä*). Tutkimukset (mukaan lukien mammografia) tehdään senhetkisten hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti mutta mukautetaan yksilön klinisiin tarpeisiin.

#### Seurantaa edellyttävät tilat

Jos potilaalla on tai on ollut jokin seuraavista tiloista ja/tai tila on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, potilasta on seurattava tarkoin. On otettava huomioon, että tila voi uusiutua tai pahentua Provera-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun fibroosikasvain) tai endometrioosi
- aiemmat tromboemboliset häiriöt tai niiden riskitekijät (ks. teksti jäljempänä)
- estrogeenista riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen perinnöllinen rintasyöpäaaltius
- kohonnut verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonivaurioita tai johon niitä ei liity
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiempi kohdun limakalvon liikakasvu (ks. teksti jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

#### Hoidon välitöntä lopettamista edellyttävät syyt

Hoito on lopetettava, jos potilaalla todetaan vasta-aihe tai jokin seuraavista tilanteista:

- keltaisuus tai maksatoiminnan heikkeneminen
- merkittävästi kohonnut verenpaine
- migreenityyppisen päänsäryn uusiutuminen
- raskaus.

### Kohdun limakalvon liikakasvu

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneillä suurentaa endometriumin liikakasvun ja karsinoman riskiä (ks. kohta 4.8). Tätä riskiä voidaan pienentää suuresti naisilta, joilla on kohtu, lisäämällä hoitoon progestageeni vähintään 12 päivän ajaksi yhtä kuukautiskiertoa kohti.

Ensimmäisten hoitokuukausien aikana voi ilmetä läpäisyvuotoa ja tiputteluvuotoa. Jos niitä ilmenee hoidon kestätyä jo jonkin aikaa tai jos vuoto jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, on syy selvitettävä, esimerkiksi ottamalla näyte kohdun limakalvosta pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

### Rintasyöpä

Satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa WHI (Women's Health Initiative) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa (mukaan lukien Million Women Study, MWS) todettiin, että rintasyövän riski on suurentunut naisilla, jotka käyttävät estrogeenejä, estrogeeni/progestageeniyhdistelmävalmisteita tai tibolonia useita vuosia hormonikorvaushoitoon (ks. kohta 4.8). Riskin suureneminen tulee kaikentyypisessä hormonikorvaushoidossa ilmeiseksi parin hoitovuoden jälkeen, ja riski suurenee entisestään hormonikorvausvalmisteen käytön keston myötä. Riski palaa kuitenkin lähtötasolle parissa (pisimmillään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisesta laskettuna.

MWS-tutkimuksessa konjugoituihin hevosen estrogeeneihin (CEE) tai estradioliin (E2) liittynyt rintasyövän suhteellinen riski oli suurempi, kun hoitoon lisättiin progestageeni joko jaksoittaisena tai jatkuvana. Riskin suureneminen ei riippunut progestageenityypistä. Näyttöä riskieroista eri antoreittien välillä ei saatu.

WHI-tutkimuksessa jatkuvaan yhdistelmähoitoon konjugoituilla hevosen estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaattivalmisteella (CEE + MPA) liittyi rintasyöpiä, jotka olivat lumelääkeryhmän rintasyöpätapauksiin verrattuna kooltaan hieman suurempia ja joissa oli useammin paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä voi haitata rintasyövän toteamista radiologisesti.

Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa todettiin, että rintasyövän kokonaisriski ei ollut suurentunut progestageenien depotinjektioiden käyttäjien keskuudessa verrattuna ei-käyttäjiin. Suhteellinen riski (esim. 2,0 yhdessä tutkimuksessa) oli kuitenkin suurentunut naisilla, jotka käyttivät parasta aikaa progestageenien depotinjektioita tai jotka olivat käyttäneet niitä muutama vuosi sitten. Näistä tiedoista ei voida päätellä, johtuuko rintasyöpädiagnoosien lisääntynyt määrä käyttäjien keskuudessa lisääntyneestä seurannasta, progestageeni-injektioiden biologisista vaikutuksista vai useista eri syistä.

### Munasarjasyöpä

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa havaittiin, että postmenopausaalisilla naisilla, jotka käyttivät parasta aikaa estrogeeni- tai estrogeeni/progestiini-valmisteita ja olivat käyttäneet niitä vähintään 5 vuoden ajan, oli suurentunut munasarjasyövän riski. Munasarjasyövän riski ei ollut suurentunut, jos pelkkää estrogeeniä tai estrogeeniä ja progestiiniä sisältäviä valmisteita oli käytetty joskus aiemmin. Muissa tutkimuksissa ei havaittu merkittävää yhteyttä. WHI-tutkimuksessa (CEE + MPA) todettiin estrogeeni/progestiiniyhdistelmähoitoon lisäävän munasarjasyövän riskiä, mutta riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yhden tutkimuksen mukaan hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla on suurentunut kuolemaan johtavan munasarjasyövän riski.

### Laskimon tromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut suhteellinen riski saada laskimon tromboembolia, eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Yhdessä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa riski todettiin hormonikorvaushoidon käyttäjillä kaksinkolminkertaiseksi verrattuna hormonikorvaushoitoa käyttämättömiin. Kun tarkastellaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiä naisia viiden vuoden ajanjaksolla, laskimoperäinen tromboembolia ilmenee arviolta 3 naisella 1 000:sta 50–59-vuotiaiden ikäryhmässä ja 8 naisella

1 000:sta 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä. On arvioitu, että terveillä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa 5 vuotta, ilmenee tänä aikana 2–6 (todennäköisin arvio = 4) ylimääräistä laskimotromboemboliatapausta 1 000:ta 50–59-vuotiasta naista kohti ja 5–15 (todennäköisin arvio = 9) 1 000:ta 60–69-vuotiasta naista kohti. Laskimoperäinen tromboembolia ilmenee todennäköisemmin hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuonna kuin myöhemmin.

Laskimoperäisen tromboembolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat aiemmat laskimon tromboemboliset tapahtumat potilaalla tai hänen suvussaan, vaikea lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>) ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimon tromboemboliassa ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tromboembolian riskiä suurentavat aiempi laskimoperäinen tromboembolia tai jokin tunnettu trombofiilinen tila. Hormonikorvaushoito voi suurentaa riskiä entisestään. Jotta trombofiilinen alttius voidaan poissulkea, on selvítettävä, onko potilaalla ollut aiemmin tromboembolia tai toistuvia spontaaneja keskenmenoja tai onko näitä esiintynyt runsaasti hänen suvussaan. Tällaiselle potilaalle saa antaa hormonikorvaushoitoa vasta sen jälkeen, kun trombofiiliset tekijät on arvioitu perusteellisesti tai veren hyytymistä estävä lääkitys on aloitettu. Hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit on arvioitava perusteellisesti naiselta, joka jo saa veren hyytymistä estävää lääkitystä.

Laskimon tromboembolian riskiä voivat ohimenevästi suurentaa pitkäaikainen vuodelepo, vaikea trauma tai suuri leikkaus. Kuten aina leikkauksen jälkeen, suurta huomiota on kiinnitettävä toimiin, jotka estävät laskimon tromboembolian kehittymisen. Jos elektiivistä leikkausta, erityisesti vatsan alueen tai alaraajojen leikkausta, seuraa todennäköisesti pitkä vuodelepo, on harkittava hormonikorvaushoidon keskeyttämistä tilapäisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta, jos mahdollista. Hormonikorvaushoidon saa aloittaa uudelleen, vasta kun potilas on jälleen täysin jalkeilla.

Provera-tablettien käyttö on lopetettava, jos potilaalle kehittyy laskimon tromboembolia. Potilasta on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos hän huomaa mahdollisen tromboembolisen oireen (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

#### Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä, että jatkuva yhdistelmähoito konjugoiduilla estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaatilla (MPA) tuottaisi mitään sydän- ja verisuonihyötyjä. Kahden laajan kliinisen tutkimuksen (WHI ja HERS, eli Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) mukaan sydän- ja verisuonisairastuvuus saattaa olla suurentunut ensimmäisenä hoitovuonna eikä hoidosta ole mitään kokonaisyötyä. Muista hormonikorvausvalmisteista on saatavilla vain vähän tietoa satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista, joissa selvitettiin lääkkeen vaikutuksia sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen. Siksi ei ole varmaa, koskevatko nämä löydökset myös muita hormonikorvausvalmisteita.

#### Aivohalvaus

Laajassa satunnaistetussa kliinisessä WHI-tutkimuksessa todettiin toissijaisena lopputuloksena, että iskeemisen aivohalvauksen riski oli suurentunut terveillä naisilla, jotka saivat jatkuvaa yhdistelmähoitoa konjugoiduilla estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaatilla (MPA).

Kun tarkastellaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiä naisia viiden vuoden ajanjaksolla, aivohalvaus ilmenee arviolta 3 naisella 1 000:sta 50–59-vuotiaiden ikäryhmässä ja 11 naisella 1 000:sta 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä. On arvioitu, että naisilla, jotka käyttävät konjugoituja estrogeenejä ja medroksiprogesteronihormonia 5 vuotta, ilmenee tänä aikana 0–3 (todennäköisin arvio = 1) ylimääräistä aivohalvaustapausta 1 000:ta 50–59-vuotiasta naista kohti ja 1–9 (todennäköisin arvio = 4) ylimääräistä aivohalvaustapausta 1 000:ta 60–69-vuotiasta naista kohti. Ei tiedetä, koskeeko riskin suureneminen myös muita hormonikorvausvalmisteita.

### Muut tilat

Progestogeenit voivat aiheuttaa jonkinasteisen nesteretention. Siksi tiloja, joihin tämä saattaa vaikuttaa haitallisesti (epilepsia, migreeni, astma, sydämen tai munuaisten vajaatoiminta), on seurattava erityisen huolellisesti.

WHI-tutkimuksessa saatiin jonkinasteista näyttöä todennäköisen dementian suurentuneesta riskistä naisilla, joille aloitetaan 65 ikävuoden jälkeen jatkuva yhdistelmähoito konjugoiduilla hevosen estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaatilla. Kognitiivisten toimintojen heikkenemisen ehkäisemisestä tällä yhdistelmähoidolla ei saatu näyttöä. Ei tiedetä, koskevatko nämä löydökset myös tätä nuorempia postmenopausaalisia naisia tai muita hormonikorvaushoitovalmisteita.

Jos potilaalle ilmaantuu äkillistä näön heikkenemistä, proptoosia, diplopiata tai migreeniä, hänelle on tehtävä ennen hoidon jatkamista huolellinen silmätutkimus papilledeeman tai verkkokalvon verisuonivaurioiden poissulkemiseksi.

Potilaita, joilla on ollut masennusta, on seurattava tarkoin. Hoito on keskeytettävä, jos vakavan masennuksen uusiutumista on havaittavissa.

Joiltakin progestogeenija saavilta potilailta on havaittu glukoositoleranssin heikkenemistä. Siksi diabetesta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin progestogeenihoidon aikana.

Potilaan näytteitä tutkivalle patologille on kerrottava progestogeenihoidosta.

Provera-tablettien käyttö voi vaikuttaa seuraaviin laboratoriotutkimuksiin: gonadotropiini, plasman progesteroni, virtsan pregnaanidioli, miehillä plasman testosteroni, naisilla plasman estrogeeni ja plasman kortisoli, glukoositoleranssi ja metyraponi.

Provera-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasasiinipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikaisesti otettu aminoglutetimidi voi pienentää Provera-tablettien biologista hyötyosuutta huomattavasti.

Medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu *in vitro* pääasiassa hydroksyloitumalla CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Spesifisiä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia, joissa arvioitaisiin CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia medroksiprogesteroniasetaattiin, ei ole tehty, ja siksi CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia ei tunneta.

Monet maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivat aineet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini, sekä tupakointi saattavat nopeuttaa medroksiprogesteroniasetaatin eliminaatiota ja heikentää sen vaikutusta.

Tutkimuksissa on myös todettu, että medroksiprogesteroniasetaatti estää P450:n CYP2C9-entsyymin toimintaa ja suurentaa tunnetun CYP2C9-substraatin, varfariinin, pitoisuuksia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Provera-tabletteja ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Jos potilas on saanut medroksiprogesteroniasetaattihoitoa raskauden aikana tai hän on tullut raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä. Progestiini kulkeutuu rintamaitoon, eikä sen vaikutuksia lapseen tunneta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Medroksiprogesteroniasetaatin farmakodynaamisen profiilin ja turvallisuusprofiilin perusteella Provera-tablettien ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on listattu haittavaikutukset, joita on havaittu käytettäessä medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) gynekologisissa käyttöaiheissa. Esiintymistiheydet perustuvat faasi 3 kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin, mutta niiden syy-yhteyttä valmisteseeseen ei ole aina pystytty osoittamaan. Näissä tutkimuksissa arvioitiin MPA:n tehoa ja turvallisuutta gynekologisissa käyttöaiheissa. Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisimmin ( $> 5\%$ ) raportoituja haittavaikutuksia olivat toiminnallinen vuotohäiriö (19%), päänsärky (12%) ja pahoinvointi (10%).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Lääkeyliherkkyys		Anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, angioedeema
Umpieritys				Pitkittynyt anovulaatio
Psykkiset häiriöt		Masennus, unettomuus, hermostuneisuus, sukupuolivietin muutokset		
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		Uneliaisuus
Verisuonisto				Embolia ja tromboosi
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi			
Maksa ja sappi				Keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudokset		Hiustenlähtö, akne, nokkosihottuma, kutina	Hirsutismi	Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Toiminnallinen vuotohäiriö (epäsäännöllinen, lisääntynyt, vähentynyt tai tiputteluvuoto)	Kohdunkaulan eritteiden muutokset, rintojen kipu, rintojen arkuus	Galaktorrea	Amenorrea, kohdunkaulan eroosio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, uupumus	Turvotus, nesteretentio	
Tutkimukset		Painonnousu		Heikentynyt glukoositoleranssi, painonlasku

## Rintasyöpä

Lukuisten epidemiologisten tutkimusten sekä satunnaistetun ja lumekontrolloidun WHI-tutkimuksen mukaan rintasyövän kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoidon keston myötä sekä hormonikorvaushoitoa käyttävillä että niillä, jotka ovat sitä äskettäin käyttäneet.

Kun alkuperäiset tulokset 51 epidemiologisesta tutkimuksesta (joissa > 80 % hormonikorvaushoidoista toteutettiin yksinomaan estrogeenihoitona) ja epidemiologisesta MWS-tutkimuksesta analysoitiin uudelleen, arviot rintasyövän suhteellisesta riskistä *pelkkiä estogeenejä* sisältäneessä hormonikorvaushoidossa olivat samankaltaiset: 1,35 (95 % CI: 1,21–1,49) ja 1,30 (95 % CI: 1,21–1,40).

Lukuisten epidemiologisten tutkimusten mukaan rintasyövän kokonaisriski on suurempi estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidossa kuin pelkkiä estogeenejä sisältävässä hormonikorvaushoidossa.

MWS-tutkimuksen mukaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiin verrattuna erityyppisten estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoitojen käyttöön liittyi suurempi rintasyövän riski (RR = 2,00, 95 % CI: 1,88–2,12) kuin pelkkien estrogeenien käyttöön (RR = 1,30, 95 % CI: 1,21–1,40) tai tibolonin käyttöön (RR = 1,45, 95 % CI: 1,25–1,68).

WHI-tutkimuksessa ilmoitettu riskiarvio oli 1,24 (95 % CI: 1,01–1,54), 5,6 vuoden hormonikorvaushoidossa estrogeeni/progestageeniyhdistelmällä (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesterooniasetaatti) kaikilla käyttäjillä verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

MWS- ja WHI-tutkimuksissa lasketut absoluuttiset riskit ovat seuraavanlaiset:

MWS-tutkimuksessa arvioitiin sen perusteella, mikä on rintasyövän tunnettu keskimääräinen ilmaantuvuus teollisuusmaissa, että

- hormonikorvaushoitoa käyttämättömistä noin 32 naisella 1 000:sta diagnosoidaan todennäköisesti rintasyöpä 50–64-vuotiaana.
- ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä 1 000 naisella, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa tutkimushetkellä tai ovat sitä äskettäin käyttäneet, on
  - *pelkkiä estogeenejä sisältänyttä hormonikorvaushoitoa* saaneilla
    - 0–3 (todennäköisin arvio = 1,5) 5 vuoden käytössä
    - 3–7 (todennäköisin arvio = 5) 10 vuoden käytössä
  - *estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoitoa* saaneilla
    - 5–7 (todennäköisin arvio = 6) 5 vuoden käytössä
    - 18–20 (todennäköisin arvio = 19) 10 vuoden käytössä.

WHI-tutkimuksessa arvioitiin, että 50–79-vuotiaiden naisten 5,6 vuoden seurannassa todetut 8 *ylimääräistä* invasiivista rintasyöpätapausta johtuivat estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidosta (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesterooniasetaatti) 10 000 naisvuotta kohti.

Tutkimustulosten perusteella tehtyjen laskelmien mukaan on arvioitu seuraavaa:

- 1 000:ta naista kohti lumelääkeryhmässä
  - ilmenee noin 16 invasiivisen rintasyövän tapausta 5 vuoden ajanjaksolla
- 1 000:ta naista kohti estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidon (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesterooniasetaatti) ryhmässä
  - ilmenee 0–9 (todennäköisin arvio = 4) *ylimääräistä* rintasyöpätapausta 5 vuoden käytössä.

Ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä hormonikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla on lähes sama kuin hormonikorvaushoidon vasta aloittavilla naisilla riippumatta näiden iästä hoidon aloitushetkellä (45–65 v.) (ks. kohta 4.4).

## Endometriumin syöpä

Naisilla, joilla on kohtu, endometriumin liikakasvun ja syövän riskit suurenevat pelkkien estrogeenien käytön keston myötä. Epidemiologisten tutkimustulosten mukaan todennäköisin riskiarvio on, että hormonikorvaushoitoa käyttämättömistä naisista noin 5:llä 1 000:sta todettaneen endometriumin syöpä

50–65-vuotiaana. Endometriumien syövän riski on pelkkiä estrogeenejä käyttävillä naisilla hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen 2–12 kertaa suurempi kuin hormonikorvaushoidon käyttämättömillä naisilla. Suurentunutta riskiä voidaan pienentää huomattavasti lisäämällä pelkkiä estrogeenejä sisältävään hoitoon progestageeni.

Muita estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia:

- estrogeenistä riippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat, kuten endometriumien syöpä
- laskimon tromboembolia, eli syvä alaraajan tai lantion laskimotromboosi ja keuhkoembolia, on yleisempi hormonikorvaushoidon käyttäjillä kuin sitä käyttämättömillä. Lisätietoa kohdista 4.3 ja 4.4
- sydäninfarkti ja aivohalvaus
- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalainen kudokset: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, allerginen purppura.
- todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Suun kautta annetut enintään 3 g/vrk-annokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti ja peruselintoimintoja tukemalla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: medroksiprogesteroni, ATC-koodi: G03DA02

Medroksiprogesteroniasetaatti (17-alfa-hydroksi-6-alfametyyliprogesteroniasetaatti) on progestageeni ja progesteronin johdannainen.

#### *Vaikutusmekanismi*

Vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty. Medroksiprogesteronilla on voimakas progestiini vaikutus, mutta ei androgeenisia eikä estrogeenisia ominaisuuksia. Suun kautta annettuna 5 mg tai 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia vuorokaudessa 10 päivän ajan saa aikaan optimaaliset erityismuutokset estrogeenilla stimuloitussa kohdun limakalvossa. Tämä vastaa vaikutukseltaan progesteronin 20 mg:n parenteraalista vuorokausiannosta samana ajanjaksona. Tätä ominaisuutta hyödynnetään endogeenisen tai eksogeenisen estrogeenin indusoiman kohdun limakalvon liikakasvun ehkäisemisessä. Riittävä annos medroksiprogesteroniasetaattia muuttaa kohdun limakalvon erittäväksi.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu medroksiprogesteroniasetaatti imeytyy nopeasti, ja enimmäispitoisuus veressä saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua tablettien ottamisesta. Suun kautta otetun



medroksiprogesteroniasetaatin puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Se sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti ja erittyy pääasiassa virtsaan.

Medroksiprogesteroniasetaatin ottaminen ruuan kanssa lisää lääkkeen biologista hyötyosuutta. Kun 10 mg:n annos medroksiprogesteroniasetaattia otettiin suun kautta juuri ennen ateriala, keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 51 % ja keskimääräinen AUC 18 %, ja kun se otettiin heti aterian jälkeen, keskimääräinen  $C_{max}$  suureni 77 % ja keskimääräinen AUC 33 %. Ruoka ei vaikuttanut medroksiprogesteroniasetaatin eliminaation puoliintumisaikaan.

#### Jakautuminen

Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu proteiineihin, lähinnä albumiiniin, noin 90-prosenttisesti. Se ei sitoudu sukupuolihormoneihin sitoutuvaan globuliiniin. Sitoutumaton medroksiprogesteroniasetaatti muuntaa farmakologisia vasteita.

#### Biotransformaatio

Suun kautta otettu medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu suurelta osin maksassa A-renkaan ja/tai sivuketjun hydroksylaation, sitä seuraavan konjugaation ja virtsaan eliminoitumisen kautta. Vähintään 16 medroksiprogesteroniasetaatin metaboliittia on tunnistettu. Medroksiprogesteroniasetaatin metaboliaa mittaavan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ihmisen sytokromi P450 3A4 osallistuu ensisijaisesti medroksiprogesteroniasetaatin kokonaismetaboliaan maksan mikrosomeissa.

#### Eliminaatio

Useimmat medroksiprogesteroniasetaatin metaboliitit erittyvät virtsaan glukuronidikonjugaatteina, vain pieniä määriä erittyy sulfaatteina. Kun rasvamaksapotilaille annettiin 10 mg:n annos medroksiprogesteroniasetaattia, virtsaan 24 tunnin kuluessa erittyneen muuttumattoman medroksiprogesteroniasetaatin määrä oli noin 7,3 %. Vastaavasti 100 mg:n annoksen jälkeen virtsaan 24 tunnin kuluessa erittyneen muuttumattoman medroksiprogesteroniasetaatin määrä oli noin 6,4 %. Suun kautta otetun medroksiprogesteroniasetaatin eliminaation puoliintumisaika on 12–17 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

On osoitettu, että pitkäaikainen lihaksensisäinen Provera-hoito aiheuttaa maitorauhasen kasvaimia beaglekoirille. Näyttöä suun kautta annetun Provera-tablettien karsinogeenisuudesta rotille ja hiirille ei ole. Medroksiprogesteroniasetaatti ei ole osoittautunut mutageeniseksi *in vitro* eikä *in vivo* geneettisissä toksisuustutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (110 mg)  
Maissitärkkelys  
Sakkaroosi  
Parafiini, nestemäinen  
Kalsiumstearaatti  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

40 tablettia PVC/Al-läpipainopakkauksessa.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9040

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.6.1985  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2006

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.5.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Provera 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg medroxiprogesteronacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

#### *Läkemedlets utseende*

Rund, vit tablett med brytskåra, diameter 7,1 mm. Tabletten är märkt med ”Upjohn 50”.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillägg till cyklisk estrogenbehandling (hormonersättningsbehandling, HRT) hos pre- och postmenopausala kvinnor med intakt livmoder. Övriga tillstånd då progestineffekt önskas utan androgena eller estrogena biverkningar. Dysfunktionella blödningar i livmodern. Endometrios. Progestintest, t.ex. innan postmenopausal cyklisk estrogen/progestinbehandling sätts in eller vid amenorré. Behandling av menopausala vasomotoriska symtom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Cyklisk estrogen/progestinbehandling:* 5–10 mg/dygn under 10–13 dagar under den andra halvan av cykeln.

*Dysfunktionella blödningar i livmodern:* 10–20 mg/dygn cykliskt under minst 10 dagar.

*Endometrios:* 10 mg 3 gånger per dygn under 90 på varandra följande dagar från och med den första dagen av menstruationscykeln.

Observera: innan hormonbehandling ges vid dysfunktionella blödningar ska organiska orsaker bakom blödningen uteslutas.

#### ***Nedsatt leverfunktion***

Effekterna av en leversjukdom på medroxiprogesteronacetats (MPA) farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan endast genom levermetabolism, så metaboliseringen kan vara svag hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### ***Nedsatt njurfunktion***

Effekterna av en njursjukdom på MPA:s farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan enbart genom levermetabolism, så inga dosändringar behövs vid nedsatt njurfunktion.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot steroider
- Diagnostiserad, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Odiagnostiserad genital blödning eller blödning i urinvägarna
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom om leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Amning eftersom MPA utsöndras i bröstmjolk och dess effekt på det nyfödda barnet är okänd
- Graviditet.

### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av menopausala symtom ska hormonersättningsbehandling (HRT) endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

#### Läkarundersökning/kontrollbesök

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes tas, inklusive släktanamnes. Patientens egen sjukdomshistoria, behandlingens kontraindikationer och varningar vid behandling ska beaktas i läkarundersökningen (inklusive gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet). Regelbundna kontrollbesök under behandling rekommenderas, frekvensen och innehållet ska anpassas individuellt. Patienten ska informeras om hurdana bröstförändringar som ska meddelas läkaren eller sjuksköterskan (se avsnitt *Bröstcancer* nedan). Undersökningar (inklusive mammografi) ska göras enligt gällande screeningspraxis men anpassas enligt individuella kliniska behov.

#### Tillstånd som kräver uppföljning

Om patienten har eller har haft något av följande tillstånd och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling krävs patienten noggrann uppföljning. Hänsyn ska tas till att särskilt dessa tillstånd kan förnyas eller förvärras under behandlingen med Provera:

- leiomyom (fibrom i livmodern) eller endometriosis
- tidigare tromboemboliska störningar eller riskfaktorer för dessa (se nedan)
- riskfaktorer för estrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftliga benägenhet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- kolelitiasis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- huvudvärk av migräntyp uppstår på nytt
- graviditet.

### Endometriehyperplasi

Långvarig behandling med enbart estrogener ökar risken för endometriehyperplasi och -karcinom (se avsnitt 4.8). Denna risk kan avsevärt reduceras hos kvinnor med intakt livmoder genom att lägga till progestagen i behandlingen minst 12 dagar per menstruationscykel.

Under de första behandlingsmånaderna kan genombrottsblödning och stänklödning förekomma. Om dessa förekommer efter att behandlingen redan pågått en tid eller om blödning fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, genom t.ex. endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

### Bröstcancer

En randomiserad placebokontrollerad WHI-studie (Women's Health Initiative) och epidemiologiska studier (inklusive Million Women Study, MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med estrogener, kombinationsprodukter med estrogen/progestagen eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga hormonersättningsprodukter blir den ökade risken påtaglig inom ett par års behandling och ökar ytterligare med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som i utgångsläget inom ett par (högst fem) år efter avslutad behandling.

I MWS-studien var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina estrogener (CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med progestagen, oavsett om progestagenet gavs cykliskt eller kontinuerligt och oavsett typen av progestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.

I WHI-studien kunde samtidig behandling med kontinuerliga CEE och MPA sammankopplas med bröstcancer, vars tumörer var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

HRT, speciellt kombinationsbehandling med estrogen-progestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

I flera epidemiologiska studier konstaterades att den totala bröstcancerrisken inte var förhöjd hos användare av depotinjektioner med progestagener jämfört med icke-användare. Den relativa risken (t.ex. 2,0 i en studie) var dock förhöjd hos kvinnor som för tillfället behandlades med depotinjektioner med progestagener eller som hade fått dem några år tidigare. På basis av dessa uppgifter kan inga slutsatser dras om orsaken bakom det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos användare, om den beror på den ökade uppföljningen, de biologiska effekterna av progestageninjektioner eller på flera olika faktorer.

### Ovarialcancer

I några epidemiologiska studier har pågående långtidsbehandling (minst 5 år) med estrogen eller kombinationen estrogen/progestin hos postmenopausala kvinnor associerats med en ökad risk för ovarialcancer. Risken för ovarialcancer ökade inte om produkter med enbart estrogen eller estrogen och progestin hade använts någon gång tidigare. I andra studier observerades inget signifikant samband. I WHI-studien (CEE + MPA) konstaterades att kombinationsbehandling med estrogen/progestin ökade risken för ovarialcancer men denna risk var inte statistiskt signifikant. Enligt en studie har kvinnor som får HRT en ökad risk för ovarialcancer med dödlig utgång.

### Venös tromboembolism (VTE)

HRT är förenad med en högre relativ risk för VTE, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till två-trefaldigt högre risk hos kvinnor som fick HRT jämfört med icke-behandlade kvinnor. För kvinnor som inte får HRT uppskattas att det under en femårsperiod inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 8 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av VTE under en period på 5 år hos friska kvinnor som får HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 5 och 15 (det mest sannolika estimatet = 9) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE är tidigare venösa tromboemboliska händelser hos patienten eller hos en släkting, svår fetma (kroppsmasseindex, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer för VTE.

Kvinnor med tidigare VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan ytterligare öka denna risk. För att kunna utesluta benägenhet för trombofili ska det utredas om patienten tidigare haft tromboemboli eller återkommande spontanaborter eller om dessa ofta förekommit i patientens släkt. HRT får inte ges innan en grundlig bedömning av trombofila faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts. Risken och nyttan med HRT ska övervägas noga hos kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid svårt trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter ska stor uppmärksamhet fästas vid förebyggande åtgärder för att förhindra VTE. Om en elektiv operation, särskilt i bukområdet eller en benoperation, sannolikt leder till långvarig immobilisering ska tillfälligt avbrytande av HRT övervägas 4–6 veckor före operationen, om möjligt. HRT får sättas in på nytt först efter att patienten är fullständigt mobiliserad.

Om VTE utvecklas ska Provera sättas ut. Patienten ska uppmanas att genast kontakta läkare vid eventuella tromboemboliska symtom (t.ex. smärtsamt ödem i benet, plötslig bröstsmärta, andnöd).

#### Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med konjugerade estrogener och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS dvs. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under det första behandlingsåret och inga tecken på total nytta. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra hormonersättningsprodukter. Därför är det oklart om dessa fynd också gäller för andra hormonersättningsprodukter.

#### Stroke

En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann som ett sekundärt resultatutfall en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor som kontinuerligt behandlades med kombinationsbehandling av konjugerade estrogener och MPA.

För kvinnor som inte får HRT uppskattas att det under en femårsperiod inträffar ungefär 3 fall av stroke per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 11 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade estrogener under 5 år uppskattas till mellan 0 och 3 (det mest sannolika estimatet = 1) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 1 och 9 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra hormonersättningsprodukter.

#### Andra tillstånd

Progestagener kan ge vätskeretention av någon grad. Därför tillstånd som detta kan ha en negativ effekt för (epilepsi, migrän, astma, hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion) kräver noggrann uppföljning.

Det finns vissa bevis från WHI-studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det finns inga bevis för att denna kombinationsbehandling skulle ha en profylaktisk effekt mot nedsatt kognitiv förmåga. Det är inte känt om dessa resultat gäller också för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra hormonersättningsprodukter.

Vid plötslig synnedsättning, proptos, dubbelseende eller migrän behövs noggrann ögonundersökning för att utesluta papillödem eller kärlskador på näthinnan innan fortsatt behandling.

Patienter som har haft depression kräver noggrann uppföljning. Vid tecken på recidiv av svår depression ska behandlingen avbrytas.

Nedsatt glukostolerans har observerats hos vissa patienter som behandlas med progestagener. Därför ska diabetespatienter noggrant följas upp under behandling med progestagener.

Patologen som undersöker patientens prov ska informeras om behandling med progestagener.

Provera kan påverka resultatet av följande laboratorieprover: gonadotropin, progesteron i plasma, pregnandiol i urin, testosteron i plasma hos män, estrogen i plasma och plasmakortisol hos kvinnor, glukostolerans och metyrapon.

Provera innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av aminoglutetimid kan avsevärt minska biologiska tillgänglighet av Provera.

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 och därför är de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare inte kända.

Många läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym, såsom fenytoin, karbamazepin och rifampicin, samt rökning kan orsaka snabbare eliminering av MPA och leda till nedsatt effekt.

I undersökningar har också konstaterats att MPA hämmar cytokrom P450-enzymet CYP2C9 och ökar plasmakoncentrationen av den kända CYP2C9-substratet, warfarin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Provera ska inte användas under graviditet eller amning. Om patienten fått MPA under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen ska patienten informeras om eventuella skadliga effekter på fostret. Progestin utsöndras i bröstmjölk och effekterna på barnet är inte kända.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basis av MPA:s farmakodynamiska profil och säkerhetsprofil förväntas inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I följande tabell listas de biverkningar som observerats då MPA använts för gynekologiska indikationer. Frekvenserna baserar sig på de biverkningar som observerats i kliniska studier i fas 3, men kausalt samband med produkten har inte alltid kunnat fastställas. I dessa studier utvärderades MPA:s säkerhet och effekt vid gynekologiska indikationer. Biverkningarna listas enligt frekvens och organsystem: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste ( $> 5\%$ ) rapporterade biverkningarna var dysfunktionell blödningsstörning (19%), huvudvärk (12%) och illamående (10%).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Läkemedelsöverkänslighet		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion,

				angioödem
<b>Endokrina systemet</b>				Förlängd anovulation
<b>Psykiska störningar</b>		Depression, sömnlöshet, nervositet, förändrad libido		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Svindel		Sömnighet
<b>Blodkärl</b>				Emboli och trombos
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående			
<b>Lever och gallvägar</b>				Gulsot, kolestatisk gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Håravfall, akne, urtikaria, klåda	Hirsutism	Utslag
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Dysfunktionell blödningsstörning (oregelbunden, ökad eller minskad blödning eller stänklödning)	Förändringar i cervixsekret, smärta i bröstet, ömhet i bröstet	Galaktorré	Amenorré, erosion i livmoderhalsen
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Feber, utmattning	Svullnad, vätskeretention	
<b>Undersökningar</b>		Viktökning		Nedsatt glukostolerans, viktnedgång

### Bröstcancer

Enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad WHI-studie ökar den totala risken för bröstcancer med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT.

För HRT med *enbart estrogener*, visar en reanalys av både originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka > 80 % av HRT bestod av produkter enbart innehållande estrogen) och data från den epidemiologiska MWS-studien ungefär lika stor relativ risk för bröstcancer, dvs. 1,35 (95 % KI: 1,21–1,49) respektive 1,30 (95 % KI: 1,21–1,40).

För HRT med estrogen/progestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad total risk för bröstcancer jämfört med behandlingar med enbart estrogener.

MWS-studien rapporterade att olika typer av HRT med estrogen/progestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR = 2,00; 95 % KI: 1,88–2,12) än användning av enbart estrogen (RR = 1,30; 95 % KI: 1,21–1,40) eller användning av tibolon (RR = 1,45; 95 % KI: 1,25–1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI-studien rapporterade en uppskattad relativ risk på 1,24 (95 % KI: 1,01–1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA) hos alla användare jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS- och WHI-studierna är följande:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i industriländer uppskattade MWS-studien att

- bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1 000 få en bröstcancerdiagnos i åldern 50–64 år.



- per 1 000 kvinnor som fick HRT då studien utfördes eller nyligen hade fått HRT kommer antalet extra fall
  - *hos användare av HRT med enbart estrogen* att vara
    - 0–3 (det mest sannolika estimatet = 1,5) under 5 års användning
    - 3–7 (det mest sannolika estimatet = 5) under 10 års användning
  - *hos användare av estrogen/progestagen i kombination* att vara
    - 5–7 (det mest sannolika estimatet = 6) under 5 års användning
    - 18–20 (det mest sannolika estimatet = 19) under 10 års användning.

WHI-studien uppskattade att de 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår som konstaterades efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år berodde på kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA).

Enligt beräkningar från studieresultaten har följande uppskattningar gjorts:

- Bland 1 000 kvinnor i placebogrupperna förekommer
  - cirka 16 fall av invasiv bröstcancer under en period på 5 år.
- Bland 1 000 kvinnor som använder kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA) förekommer
  - 0–9 (det mest sannolika estimatet = 4) *extra* fall av bröstcancer under 5 års användning.

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma som hos kvinnor som precis påbörjar behandlingen oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45–65) (se avsnitt 4.4).

#### Endometrie-cancer

Hos kvinnor med intakt livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer med ökad behandlingstid med enbart estrogener. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den mest sannolika uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år som inte använder HRT cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie-cancer per 1 000 kvinnor. Beroende på behandlingstidens längd och estrogendosen är risken för endometrie-cancer hos kvinnor som använder enbart estrogener 2–12 gånger större, jämfört med kvinnor som inte får HRT. Tillägg av progestagen till en behandling med enbart estrogener reducerar kraftigt denna ökade risk.

Andra biverkningar som rapporterats i samband med kombinationsbehandling med estrogen/progestagen:

- benigna och maligna estrogenberoende neoplasier, såsom endometrie-cancer
- venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos lokaliserad till ben eller bäcken och lungemboli, är vanligare hos kvinnor som använder HRT än hos kvinnor som inte använder HRT. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- hjärtinfarkt och stroke
- gallblåsesjukdom
- hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, allergisk purpura.
- sannolik demens (se avsnitt 4.4).

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Doser på upp till 3 g/dygn har tolererats väl. Överdoser behandlas enligt symtom och med lämpliga stödåtgärder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medroxiprogesteron, ATC-kod: G03DA02

Medroxiprogesteronacetat (17-alfa-hydroxi-6-alfametylprogesteronacetat, MPA) är ett progestagen och ett progesteronderivat.

#### *Verkningsmekanism*

Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd. MPA har en uttalad progestineffekt men inga androgena eller estrogena egenskaper. Oral administrering av 5 mg eller 10 mg MPA per dygn i 10 dagar ger upphov till optimala sekretionsförändringar i endometriet som stimulerats med estrogen. Detta motsvarar en parenteral dygnsdos om 20 mg progesteron under samma tidsperiod. Denna egenskap utnyttjas för att förebygga endometriehyperplasi som inducerats av endogent eller exogent estrogen. Tillräcklig dos av MPA får endometriet att bli sekretoriskt.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption:

MPA absorberas snabbt efter oral administrering och maximal koncentration i blodet uppnås efter 2–4 timmar. Efter oral administrering har MPA en halveringstid på cirka 17 timmar. Dess proteinbinding är 90 % och det utsöndras huvudsakligen i urinen.

Biologisk tillgänglighet av MPA ökar med samtidigt intag av föda. Efter en dos om 10 mg via munnen strax före en måltid ökade det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet med 51 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 18 %. När dosen togs genast efter en måltid ökade det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet med 77 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 33 %. Föda påverkade inte halveringstiden för elimineringen av MPA.

#### Distribution:

MPA:s proteinbinding (främst till albumin) är cirka 90 %. Det binder sig inte till könshormonbindande globulin. Obundet MPA orsakar förändrad farmakologisk respons.

#### Metabolism:

Efter oral administrering metaboliseras MPA till stor del i levern genom hydroxylering av A-ringen och/eller sidokedjan, därpåföljande konjugering och eliminering i urinen. Minst 16 metaboliter av MPA har identifierats. Resultat från en studie som mäter metabolismen av MPA tyder på att hos människa deltar cytokrom P450 3A4 i första hand i den totala metabolismen av MPA i levermikrosomer.

#### Eliminering:

De flesta metaboliter av MPA utsöndras i urinen som glukuronidkonjugat, endast en liten del utsöndras som sulfater. Då patienter med fettlever administrerades 10 mg MPA var andelen oförändrat MPA som utsöndrades i urinen inom 24 timmar cirka 7,3 %. På motsvarande sätt efter en dos om 100 mg var andelen oförändrat MPA som utsöndrades i urinen inom 24 timmar cirka 6,4 %. Efter oral administrering är elimineringens halveringstid för MPA cirka 12–17 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Långvarig intramuskulär behandling med MPA har påvisats orsaka mjölkörteltumörer hos beaglehundar. Det finns inga bevis om karcinogenicitet av Provera-tabletter hos råttor och möss. MPA har inte visat sig vara mutagen i studier avseende gentoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (110 mg)  
Majsstärkelse  
Sackaros  
Paraffin, flytande  
Kalciumstearat  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

40 tabletter i PVC/Al-bliester.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9040

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5.6.1985  
Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.5.2020