

1. LEGEMIDLETS NAVN

Provera 5 mg tabletter

Provera 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: Medroksyprogesteronacetat 5 mg, henholdsvis 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

Tabletter 5 mg og 10 mg: 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 cyclus. Behandlingen bør fortsette i minst 3 cykler. 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 malignitet i mammae.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Malignitet i mammae og genitalia bør utelukkes før behandling institueres.

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 hormonerapi 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 hormonerapi 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. hormonerapi igangsettes. Behandling og regelmessige kliniske undersøkelser skal inkludere blodtryksmåling, undersøkelse av mammae, abdomen og underlivsorganer, inkludert livmorhalsundersøkelse. Frekvens og type oppfølging må tilpasses den enkelte kvinne.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency), glukose-galaktose malabsorpsjon, fruktoseintoleranse eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet p.g.a. innhold av laktose og sukrose.

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 metabolismen 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
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektendring
Psykiatriske lidelser	Insomni, nedsatt libido, nedstemthet, somnolens, uro
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, tremor
Karsykdommer	Tromboembolisk sykdom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Akne, alopeci, eksantem/utslett, hirsutisme, pruritus, urticaria.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uregelmessig, økt eller redusert vaginalblødning, spotting, dysmenorré, amenorré, endret utflod eller sår på livmorhalsen, manglende eggløsning, brystspenninger, galaktorré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, svette, tretthet, væskeretensjon/ødem. Hypersensitivitetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner, angioødem)
Undersøkelser	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 www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Field Cod

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 prolifert 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 medroksyprogesteronacetat.

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

Hurtig absorpsjon. Maks. blodkonsentrasjon etter 1-4 timer. Modersubstansens halveringstid i eliminasjonsfasen er ca. 50 timer. Utskilles via urin (44%), men også via galle og feces.

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

5 og 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: 4730

10 mg: 7182

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

5 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.11.1964

Dato for siste fornyelse: 27.11.2009

10 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse 06.05.1987

Dato for siste fornyelse: 06.05.2007

10. OPPDATERINGSDATO

14.01.2014