



PRODUKTRESUMÉ

for

Provera, tabletter 100 mg og 250 mg

0. D.SP.NR.

2627

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Provera

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Medroxyprogesteronacetat 100 mg og 250 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Recidiverende eller metastaserende cancer corporis uteri og cancer mammae.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne:

Individuel, sædvanligvis 900-1500 mg daglig fordelt på 2-3 doser.

Nedsat leverfunktion:

Provera er kontraindiceret hos patienter med alvorlig sygdom i leveren (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Provera er kontraindiceret ved:

- overfølsomhed over for det aktive stof medroxyprogesteronacetat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- graviditet eller mistanke om graviditet.
- udiagnosticeret vaginal blødning.
- alvorligt nedsat leverfunktion.
- tidligere eller aktuel venøs og /eller arteriel tromboembolisk sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Provera bør kun anvendes, når behandlingen forstås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Uventet uterinblødning, der opstår under behandling med medroxyprogesteronacetat bør undersøges.

Da medroxyprogesteronacetat kan forårsage væskeretention, bør der udvises forsigtighed ved tilstande som astma, migræne, epilepsi, hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens.

Patienter, der tidligere har været i behandling for depression, bør nøje overvåges, mens de er i behandling med Provera, idet gestagenhormoner kan påvirke stemningslejet.

Diabetiske patienter i behandling med Provera bør kontrollere deres blodsukkerværdier, da enkelte patienter har udvist nedsat glukosetolerans (se også pkt 4.5).

Visse laboratorieresultater kan påvirkes af Provera. Disse inkluderer:

- undersøgelse af endometriel eller endocervikalt væv.
- gonadotropin (nedsættes).
- testosteron (nedsættes).
- kønshormon bindende globulin (nedsættes).
- plasma progesteron (nedsættes).
- pregnandiol i urinen (nedsættes).
- plasma østrogen (nedsættes).
- plasma kortisol (nedsættes).
- leverfunktionstest (kan øges).
- thyroid funktionstest (proteinbundet iod kan øges og T3 uptake kan nedsættes).
- koagulationstest for prothrombin (Faktor II) og Faktor VII, VIII, IX og X (kan øges).

Længerevarende behandling med medroxyprogesteronacetat kan medføre symptomer på Cushings syndrom.

Nogle patienter i behandling med medroxyprogesteronacetat kan opleve nedsat adrenal funktion. Medroxyprogesteronacetat kan nedsætte ACTH og hydrokortison i blodet.

Desuden kan behandling med medroxyprogesteronacetat også forårsage partiel adrenal insufficiens (nedsat hypofysær-adrenal akse respons) under metyrapontest. Derfor skal binyrebarkens evne til at reagere på ACTH testes, inden der administreres metyrapon.

Seponering af behandling bør overvejes ved:

- førstegangsforekomst af migræneagtig hovedpine eller hyppig forekomst af usædvanlig kraftig hovedpine.
- akutte synsforstyrrelser.
- tromboflebit eller tromboemboliske forekomster, aktiv eller i anamnesen.
- pulmonær emboli.

Der foreligger ingen studier over effekten af oralt administreret medroxyprogesteronacetat på knoglemineraltæthed (BMD). Dog blev der i et klinisk forsøg med kvinder i den fødedygtige alder, der modtog medroxyprogesteronacetat-injektion 150 mg i.m. hver 3. måned til

svangerskabsforebyggelse, vist gennemsnitlig 5,4% reduceret BMD i ryggrad over 5 år med en delvis genetablering af BMD i de første 2 år efter behandlingen blev seponeret. Et lignende forsøg med teenagepiger, der modtog medroxyprogesteronacetat-injektion 150 mg i.m. hver 3. måned til svangerskabsforebyggelse, viste en lignende reduktion i BMD. Reduktionen var også mere udtalt i de første 2 år af behandlingen med en delvis genetablering af BMD efter behandlingens ophør.

En sænkning i serum østrogenværdier pga. medroxyprogesteronacetat kan føre til en reduktion i BMD i præmenopausale kvinder og dermed øge risikoen for at udvikle osteoporose senere i livet.

Det anbefales, at alle patienter i behandling med Provera får tilstrækkelig calcium og D-vitamin. Det kan være hensigtsmæssigt, at foretage en evaluering af BMD hos visse patienter i behandling med medroxyprogesteronacetat.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aminoglutethimid

Samtidig indgift af aminoglutethimid og Provera kan nedsætte biotilgængeligheden af medroxyprogesteronacetat signifikant. Brugere af høj-dosis medroxyprogesteronacetat bør informeres om risiko for nedsat virkning ved samtidig brug af aminoglutethimid.

Antiepileptika og antimikrobielle midler

Metabolisering af gestagener kan blive øget ved samtidig brug af stærkt enzyminducerende lægemidler som antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin og carbamazepin) og antimikrobielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Sulfonylurinstoffer

Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Provera er kontraindiceret under graviditet og ved mistanke om graviditet (se pkt. 4.3).

Bør seponeres ved evt. graviditet på grund af risiko for virilisering af pigefostre og hypospadias hos drengefostre.

Amning

Provera kan anvendes i ammeperioden. Medroxyprogesteronacetat udskilles i modermælken, men ved amning ventes der ingen påvirkning af barnet. Spædbørn, der er blevet udsat for medroxyprogesteronacetat gennem modermælk er blevet undersøgt for udviklings- og adfærdsmæssige påvirkninger frem til puberteten uden nogen påvirkninger er blevet påvist.

Fertilitet

Medroxyprogesteronacetat i høje doser er et fertilitetshæmmende stof, og det forventes, at høje doser vil nedsætte fertilitet, indtil behandlingen seponeres.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Provera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppigst forekommende bivirkning er vægtøgning. Bivirkningerne er afhængige af dosis og behandlingstid.

Behandlingen skal seponeres, hvis der fremkommer tromboemboliske komplikationer (akutte synsforstyrrelser, dobbeltsyn, papilært ødem, nethindeblødning eller migræne).

Immunsystemet Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Lægemiddeloverfølsomhed Anafylaktisk reaktion, anafylaktoide reaktion
Det endokrine system Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Kortikoidlignende virkninger (f.eks. Cushings syndrom) Forlænget anovulation
Metabolisme og ernæring Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Vægtændring, øget appetit Exacerbation af diabetes mellitus, hyperkalcæmi
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Søvnløshed Depression, eufori, nedsat libido Nervøsitet Konfusion
Nervesystemet Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Hovedpine, svimmelhed, tremor Cerebral infarkt, søvnighed Koncentrationsbesvær, adrenerge virkninger
Øjne Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Retinal emboli og trombose, diabetisk katarakt, synsforstyrrelser
Hjerte Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Venstresidig hjerteinsufficiens

Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Myokardieinfarkt
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Takykardi, palpitationer
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboflebit
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Emboli og trombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Lungeemboli
Mave-tarmkanalen	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Opkast, forstoppelse, kvalme, dyspepsi
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Diaré, mundtørhed
Lever og galdeveje	
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Gulsot
Hud og subkutan væv	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Hyperhidrosis
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Angioødem, akne, hirsutisme
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Alopeci, udslæt
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Urticaria, pruritus, seboré
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Muskelspasmer.
Nyrer og urinveje	
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Glykosuri.
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Eretil dysfunktion
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Blødningsforstyrrelser (uregelmæssig, øget, nedsat eller pletblødning), smerter i brysterne.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Cervikal erosion, amenorré, brystspænding, ømhed i livmoderen, cervikal sekretion, galaktorré

<p>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)</p>	<p>Ødemer, væskeretention, træthed</p> <p>Malaise, feber</p>
<p>Undersøgelser Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)</p> <p>Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)</p>	<p>Nedsat glukosetolerans, forhøjet blodtryk.</p> <p>Unormal leverfunktionstest, forhøjet antal hvide blodlegemer og trombocytter</p>

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Toksicitet:

Orale doser på op til 3 g/dag har været veltolererede.

Symptomer:

Symptomer på overdosering svarer stort set til bivirkningsprofilen.

Behandling:

Behandling er understøttende og symptomatisk.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

L 02 AB 02 – Hormoner og beslægtede stoffer, progestogener

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Artificielt gestagen tilhørende pregnangruppen (17-alfa-hydroksyprogesteronderivat). Transformer et endometrium, som på forhånd er prolifereret med østrogen til sekretionsfase. Eksperimentelle data støtter teorien om at den hæmmende effekt ved brystkræft er relateret til en hæmning af østrogenreceptorsyntesen. Respons er korreleret til den kvantitative forekomst

af progesteron- og østrogenreceptorer. Man har ligeledes observeret en hæmning af DNA-syntesen i humane brystcancer celler in vitro ved høje progesteronkoncentrationer.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorberes ufuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration nås efter 1-3 timer og viser stor individuel variation. Eliminationen er bifasisk. Halveringstiden er henholdsvis 4-5 timer (initialt) og ca. 30 timer (slutfasen). Metaboliseres i leveren ved hydroksylering. Udskilles hovedsageligt med galden og via nyrerne som sulfater og glucuronider.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ingen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumbenzoat (E211)

Magnesiumstearat

Docusatnatrium

Natriumstivelsesglycolat

Gelatine, hydrolyseret

Majsstivelse

Macrogol 400

Cellulose, mikrokrystallinsk

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tabletbeholder (glas) og blister.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg tabletter: 05976

250 mg tabletter: 11788

- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
17. februar 1964
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
10. maj 2017