



10. maj 2017

PRODUKTRESUMÉ

for

Provera, tabletter 5 mg

0. D.SP.NR.
2627

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Provera

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Medroxyprogesteronacetat 5 mg

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Saccharose

Lactose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

Tabletterne er lyseblå, runde og mærket med "U" på den ene side og på den anden side "286" på begge sider af delekærven.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Utilstrækkelig ovariel progesteronproduktion.
Endometriosis.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne: 5-10 mg daglig fra 15. til 24. cyklusdag.
Endometriose: 5-20 mg daglig i 3-6 måneder.

Børn:

Medroxyprogesteronacetat er ikke indiceret til børn før indtrædelse af menstruation.

Nedsat nyrefunktion:

Justering af dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig.

Den renale clearance af medroxyprogesteronacetat er ubetydelig.

Nedsat leverfunktion:

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

Hos patienter med nedsat leverfunktion i let til moderat grad, bør en lavere dosis eller et længere dosisinterval overvejes.

4.3 Kontraindikationer

Provera er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for det aktive stof medroxyprogesteronacetat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Brystkræft eller mistanke herom
- Østrogenafhængig malign tumor eller mistanke herom
- Graviditet eller mistanke om graviditet.
- Udiagnosticeret vaginal blødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Kendte trombofile lidelser (f. eks. Protein C, Protein S, eller antithrombinmangel, se også pkt. 4.4)
- Alvorligt nedsat leverfunktion.
- Tidligere eller aktuel venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom.
- Osteoporose.
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før HRT initieres eller genoptages, skal der optages en fuldstændig personlig anamnese og slægtsanamnese. Fysisk undersøgelse (inkl. bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Regelmæssig kontrol anbefales under behandlingen. Hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder skal informeres om hvilke forandringer i brystet, som bør undersøges af læge eller sygeplejerske (se afsnit om ”Brystcancer” nedenfor).

Undersøgelser, inklusive relevante billeddiagnosticeringsværktøjer, f.eks. mammografi, bør gennemføres i henhold til gældende screeningspraksis tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Medmindre der er diagnosticeret endometriosis, kan det ikke anbefales at anvende gestagen til kvinder uden en intakt uterus.

Patienter som anvender gestagener bør informeres om risiko for brystcancer.

Maligne lidelser bør udelukkes ved uterinblødninger af ukendt ætiologi.

De fleste kvinder, der anvender Provera vil opleve ændringer i deres menstruationscyklus, f.eks. uregelmæssig blødning, oligomenorré, menoragi eller kontinuerlig blødning. Ændret blødningsmønster i behandlingsforløbet bør undersøges nærmere. Over længere tid oplever færre kvinder uregelmæssig blødning, men flere oplever amenorré.

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

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

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

Samtidig fødeindtagelse kan øge biotilgængelighed af medroxyprogesteronacetat.

Visse laboratorieresultater kan påvirkes af brug af Provera. Disse omfatter:

- undersøgelse af endometrium eller endocervikalt væv
- plasma/uringonadotropiner (f.eks. LH og FSH) (nedsættes),
- plasma-progesteron (nedsættes),
- pregnandiol i urinen (nedsættes),
- plasma-østrogen (nedsættes),
- plasma-kortisol (nedsættes),
- sexhormonbindende globulin (nedsættes)
- leverfunktionstest (kan øges),
- thyroidea funktionstest (proteinbundet iod kan øges og T3-uptake kan nedsættes),
- koagulationstest for prothrombin (Faktor II) og Faktor VII, VIII, IX og X (kan øges).

Der foreligger ingen forsøg af effekten af oral medroxyprogesteronacetat på knoglemineraltæthed (BMD). I et klinisk forsøg med kvinder i den fødedygtige alder, der modtog medroxyprogesteronacetat-injektion 150 mg i.m. hver 3. måned til svangerskabsforebyggelse, sås dog gennemsnitlig BMD reduktion på 5,4 % i rygsøjlen over 5 år med en delvis genetablering af BMD i de første 2 år efter behandlingen blev seponeret. I et lignende forsøg med teenagepiger, der modtog medroxyprogesteronacetat-injektion 150 mg i.m. hver 3. måned til svangerskabsforebyggelse, blev der set 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.

Det kan derfor være hensigtsmæssigt at foretage en evaluering af BMD hos visse patienter i behandling med medroxyprogesteronacetat.

En sænkning i serum-østrogenværdier pga. medroxyprogesteronacetat kan føre til en reduktion i BMD hos præmenopausale kvinder og kan 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.

Tilstande, der kræver overvågning

Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med Provera især:

- Leiomyoma (uterusfibromer) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighed for brystcancer

- Hypertension
- Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulær inddragelse
- Galdesten
- Migræne eller (kraftig) hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus
- Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose.

Årsager til øjeblikkelig seponering af behandlingen

Behandlingen bør seponeres i tilfælde af, at en kontraindikation konstateres, og i følgende situationer:

- Gulsot eller svækkelse af leverfunktionen
- Signifikant forøgelse af blodtrykket
- Nyt anfald af migrænelignende hovedpine
- Graviditet.

Ved kombineret østrogen/gestagen behandling

Ved kombineret østrogen/gestagen behandling hos postmenopausale kvinder bør den laveste effektive dosis og den korteste behandlingsperiode anvendes for at imødekomme fordele og ulemper ved behandlingen. Dette bør vurderes løbende.

Brystkræft

Ved kombineret oral østrogen/gestagen behandling hos postmenopausale kvinder er der rapporteret en øget risiko for brystkræft. Resultaterne fra et randomiseret placebo-kontrolleret forsøg (WHI-forsøg) samt epidemiologiske forsøg har vist, at kombinationsbehandling med østrogen/gestagen øger risikoen for brystkræft hos kvinder, som fik kombinations-hormonbehandling i flere år. Denne øgede risiko ses efter ca. 3 års behandling. I WHI-forsøg med konjugeret equin østrogen (CEE) og medroxyprogesteronacetat (MPA-forsøget) samt i observationsundersøgelser øges den forhøjede risiko med behandlingstid.

En øget risiko bliver tydelig efter få års behandling, men vender tilbage til baseline efter få år (højst 5) efter ophørt behandling.

Ved østrogen- og gestagen- behandling er der også rapporteret om stigning i unormale mammografi resultater, som kræver yderligere undersøgelse.

Kardiovaskulære lidelser

Østrogener med eller uden gestagen bør ikke anvendes til at forebygge kardiovaskulær-sygdomme. Flere randomiserede prospektive forsøg vedrørende den langsigtede effekt af kombineret østrogen/gestagen-behandling af postmenopausale kvinder har vist en øget risiko for hjerte-kar-hændelser, f. eks. myokardieinfarkt, koronarsygdom, cerebrovaskulære hændelser og venøs tromboembolisme.

Da den absolutte risiko for kardiovaskulære lidelser ved baseline i høj grad er afhængig af alderen, er antallet af ydeligere tilfælde af kardiovaskulære lidelser, der skyldes brug af østrogen/gestagen meget lav hos raske kvinder tæt på overgangsalderen, men det vil stige med alderen.

Lidelser i koronararterierne

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke set kardiovaskulære fordele ved kontinuerlig behandling med kombineret, konjugeret østrogen og medroxyprogesteronacetat (MPA). To store kliniske forsøg (WHI CEE/MPA og HERS (Heart and Estrogen/gestagen Replacement Study) har vist en mulig øget risiko for kardiovaskulær morbiditet i det første behandlingsår og ingen generel fordel.

I WHI CEE/MPA- forsøget blev der set en øget risiko for hændelser af koronarsygdom (defineret som ikke-fatal myokardieinfarkt og fatal koronarsygdom) hos kvinder, som fik CEE/MPA sammenlignet med kvinder, som fik placebo (37 vs. 30 pr. 10.000 personår). Den øgede risiko for venøs tromboembolisme blev set i det første år og varede igennem hele observationsperioden

Cerebrovaskulære hændelser

I WHI-forsøget blev der set en øget risiko for cerebrovaskulære hændelser hos kvinder, som fik CEE/MPA sammenlignet med kvinder, som fik placebo (29 vs. 21 pr. 10.000 personår). Den øgede risiko blev set i det første år og varede igennem hele observationsperioden.

En kombinationsbehandling med østrogen og gestagen samt behandling med østrogen alene er forbundet med en øget risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gange. Den relative risiko ændres ikke med alderen, eller hvor lang tid der er gået siden menopausen. Eftersom risikoen for apopleksi ved baseline i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, som bruger HRT, med alderen (se pkt. 4.8)

Venøs tromboembolisme/lungeemboli

Hormonbehandling er forbundet med en højere relativ risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. WHI-forsøget (CEE /MPA) påviste en 2 gange større hyppighed for VTE hos kvinder, som fik CEE/MPA, sammenlignet med kvinder, som fik placebo. Den øgede risiko blev set i det første år og varede igennem hele observationsperioden

Patienter med kendte tromboemboliske tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT øger muligvis denne risiko. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Alment accepterede risikofaktorer for VTE omfatter anvendelse af østrogener, høj alder, større operation, langvarig immobilisering, svær overvægt (BMI >30 kg/m²), graviditet/perioden postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer.

Der er ikke konsensus omkring betydningen af åreknuder i forbindelse med VTE.

Som for alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forhindre postoperativ VTE. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT-behandling midlertidigt 4-6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er fuldt mobiliseret.

I forbindelse med kvinder uden nogen tidligere tilfælde af VTE, men med trombose i en ung alder i anamnesen hos en førstegradsslægning, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende dets begrænsninger (kun en del af hæmostasedefekter

identificeres ved screening). Hvis der identificeres en hæmostasedefekt, der adskiller sig fra trombose hos slægtninge, eller hvis defekten er ”svær” (f.eks. antithrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret se pkt. 4.3).

Det kræver en grundig afvejning af fordele og ulemper, før HRT anvendes til kvinder, der allerede er i kronisk behandling med antikoagulantia.

Hvis der udvikles VTE efter påbegyndt behandling, skal lægemidlet seponeres. Patienter skal informeres om, at de skal kontakte deres praktiserende læge øjeblikkeligt ved mistanke om mulige tromboemboliske symptomer (fx smertefuld hævelse af et ben, pludselig brystsmerte, dyspnø).

Demens:

Data fra forsøget ”Women’s Health Initiative Memory Study” (WHIMS) viste, at der er en øget risiko for mulig demens hos postmenopausale kvinder på 65 år eller ældre, som fik hormonbehandling med CEE/MPA. Desuden forebyggede behandling med CEE/MPA ikke mod mild kognitiv svækkelse hos disse kvinder. Der anbefales ikke hormonerapi til forebyggelse af demens eller let kognitiv svækkelse (MCI) hos kvinder på 65 år eller ældre.

Ovariecancer

Der er i nogle epidemiologiske studier set en øget risiko for ovariecancer hos postmenopausale kvinder ved behandling med østrogen alene eller med præparater med østrogen og gestagen i 5 år eller mere. Tidligere brugere af østrogen alene eller østrogen og gestagen-præparater havde ikke en øget risiko for ovariecancer. Andre studier har ikke påvist en signifikant sammenhæng. WHI CEE/MPA-studiet viste, at der er en øget risiko for ovariecancer ved behandling med østrogen og gestagen, men at denne risiko ikke var statistisk signifikant. Et studie viste, at kvinder i hormonbehandling havde en øget risiko for fatal ovariecancer.

Andre forhold

Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor jævnligt få foretaget kontrol af elektrolytter.

Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi skal følges nøje, under østrogenstatnings- eller hormonerstatningsbehandling, da der er rapporteret om sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, hvilket har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Østrogener øger thyroidebindende globulin (TBG), som fører til forhøjet cirkulerende total thyroideahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4 niveauer (ved kolonne eller ved radioimmunprøve) eller T3-niveauer (ved radioimmunprøve). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Koncentrationerne af frit T4 og T3 er uforandrede. Andre bindende proteiner kan være forhøjet i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), der medfører en forøgelse af henholdsvis kortikosteroider og kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Patienter i behandling med Provera bør ikke samtidig anvende produkter/medicin, der indeholder *Hypericum perforatum* (prikbladet perikum), da der er risiko for, at dette reducerer plasmakoncentrationerne med nedsat klinisk effekt af Provera til følge (se pkt. 4.5.)

Provera tabletter 5 mg indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactosemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Provera indeholder saccharose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aminogluthetimid

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

Antiepileptika og antimikrobielle midler

Metaboliseringen af gestagener kan blive øget ved samtidig brug af stærkt CYP 3A4 enzyminducerende lægemidler som antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antimikrobielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Perikum

Patienter i behandling med Provera bør ikke samtidig anvende naturlægemidler, der indeholder *Hypericum Perforatum* (prikbladet perikum), da dette eventuelt kan føre til nedsat virkning af Provera og ændringer i livmoderens blødningsprofil. Den hæmmende effekt af *Hypericum Perforatum* skyldes, at planten øger mængden af lægemiddelmetaboliserende enzymer med øget metabolisme af gestagener til følge. Denne perikumeffekt kan vare i mindst 1-2 uger efter, at perikumbehandling er ophørt.

Sulfonylurinstoffer

Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika.

Ritonavir og nelfinavir

Ritonavir og nelfinavir, der er kendt som stærke hæmmere af CYP 3A4, kan udvise inducerende egenskaber, når de anvendes samtidigt med steroidhormoner.

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 drengfostre.

Amning:

Medroxyprogesteronacetat og dets metabolitter udskilles i modermælk. Der er dog intet, der tyder på, at dette udgør en risiko for barnet. Spædbørn, der blev 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

Ikke mærkning.

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

4.8 Bivirkninger

Nedenstående tabel angiver bivirkningerne, hvor hyppigheden er baseret på samlede kausale data fra fase 3-kliniske forsøg, som evaluerede effekt og sikkerhed af depotformuleret medroxyprogesteron (DMPA) i gynækologi.

De hyppigste rapporterede bivirkninger (>5%) er unormal uterin blødning (19%), hovedpine (12%) og kvalme (10%).

Immunsystemet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Overfølsomhedsreaktioner Anafylaktiske reaktioner, anafylaktoide reaktioner og angioødem.
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Depression, søvnløshed, nervøsitet, nedsat libido.
Nervesystemet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hovedpine. Svimmelhed. Søvnighed.
Vaskulære sygdomme Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Trombose og emboli, tromboflebit
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Lungeemboli.
Øjne Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Retinal vaskulær trombose.

<p>Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$)</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p>	<p>Kvalme.</p> <p>Opkastning, diaré, forstoppelse.</p>
<p>Lever og galdeveje Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Påvirkning af leverfunktionen.</p> <p>Icterus, kolestatisk icterus.</p>
<p>Hud og subkutane væv Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)</p> <p>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Alopecia, akne, urticaria, pruritus.</p> <p>Hirsutisme.</p> <p>Udslæt.</p>
<p>Det reproduktive system og mammae Meget almindelig ($\geq 1/10$)</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)</p> <p>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Unormal uterin blødning (uregelmæssig, øget, nedsat eller pletblødning)</p> <p>Udflåd fra skeden, mastodyni, brystspændinger.</p> <p>Galaktorré.</p> <p>Forlænget anovulation (efter behandling), amenorré, cervikal erosion, infertilitet.</p>
<p>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)</p>	<p>Træthed, feber.</p> <p>Væskeretention, ødem.</p>
<p>Undersøgelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p> <p>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Vægtøgning</p> <p>Vægttab, nedsat glucosetolerans.</p>

Risiko for brystcancer

- Der er rapporteret om op til dobbelt så stor risiko for at få stillet diagnosen brystcancer hos kvinder, der tager en kombinationsbehandling med østrogen og gestagen i mere end 5 år.

- En eventuel øget risiko hos kvinder, som får behandling med østrogen alene, er væsentligt lavere, end den risiko, der er påvist hos kvinder, som tager kombinationer af østrogen og gestagen.
- Risikoniveauet afhænger af varigheden af brugen (se pkt. 4.4).
- Resultaterne fra det største randomiserede placebokontrollerede forsøg (WHI-studiet) og det største epidemiologiske studie (MWS) er angivet nedenfor.

Million Women study (MWS) – estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug

Aldersinterval (år)	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der aldrig har været i HRT-behandling, over en 5-årig periode*	Risikoratio og 95 % CI#	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT, over en 5-årig periode (95 % CI)
HRT med østrogen alene			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinationsbehandling med østrogen og gestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Samlet risikoratio. Risikoratioen er ikke konstant, men øges med stigende behandlingsvarighed Bemærk: Eftersom baggrundsincidensen af brystcancer varierer fra EU-land til EU-land, ændres antallet af yderligere tilfælde af brystcancer sig også proportionalt. *Taget fra incidensrater ved udgangspunktet i industrialiserede lande			

Amerikanske WHI-studier – yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode	Risikoratio og 95 % CI#	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT, over en 5-årig periode (95 % CI)
Kun CEE-østrogen			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA-østrogen og -gestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Da analysen blev begrænset til kvinder, som ikke havde brugt HRT før studiet, var der ikke nogen åbenlys øget risiko i de første 5 år med behandlingen, men efter 5 år var risikoen større end hos kvinder, der ikke brugte HRT.

*WHI-studie hos kvinder uden uterus, som ikke viste nogen øget risiko for brystcancer.

Risiko for endometrie-cancer

Postmenopausale kvinder med en uterus

Risikoen for endometrie-cancer er ca. 5 for hver 1.000 kvinder med uterus, som ikke bruger HRT. Brug af HRT med østrogen alene anbefales ikke hos kvinder med en uterus, da det øger risikoen for endometrie-cancer (se pkt. 4.4).

Afhængigt af behandlingsvarigheden af østrogen alene og østrogendosis varierede forøgelsen af risikoen for endometrie-cancer i epidemiologiske studier fra mellem 5 og 55 yderligere diagnosticerede tilfælde for hver 1.000 kvinder mellem 50 og 65 år.

Hvis gestagen føjes til en behandling med østrogen alene i mindst 12 dage pr. cyklus, kan denne øgede risiko forhindres. I MWS-studiet viste brug af kombineret (sekventiel eller kontinuerlig) HRT i en 5-årig periode ikke nogen øget risiko for endometriecancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariecancer

Langvarig brug af HRT med østrogen alene og kombinationsbehandling med østrogen og gestagen er blevet forbundet med en let øget risiko for ovariecancer. I MWS-studiet medførte brug af HRT i en 5-årig periode 1 yderligere tilfælde pr. 2500 brugere.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT forbindes med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første behandlingsår med HRT end senere (se pkt. 4.4). Resultaterne fra WHI-studierne er anført nedenfor:

WHI-studier – yderligere risiko for VTE over en 5-årig periode

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode	Risikoratio og 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT
Oral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Oral kombinationsbehandling med østrogen og gestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie af kvinder uden uterus

Risiko for lidelser i koronararterierne

Risikoen for lidelser i koronararterierne er let øget hos kvinder over 60 år, som bruger en kombineret HRT med østrogen og gestagen (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk apopleksi

Brug af en behandling med østrogen alene og behandling med østrogen + gestagen er forbundet med en øget relativ risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gange. Risikoen for hæmoragisk apopleksi øges ikke under brug af HRT.

Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom risikoen ved udgangspunktet i høj grad afhænger af alder, øges den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, som bruger HRT, med alderen. Se pkt. 4.4.

WHI-studier kombineret – yderligere risiko for iskæmisk apopleksi* over en 5-årig behandlingsperiode

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode	Risikoratio og 95 % CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT, over en 5-årig periode
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Der blev ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi.

Andre bivirkninger er rapporteret i forbindelse med østrogen/gestagen behandling.

- Sygdom i galdeblæren.
- Dermatologiske lidelser: cloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura.
- Mulig demens over 65-års-alderen (se pkt. 4.4).

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 op til 3 g/dag er veltolererede.

Symptomer:

Symptomerne på overdosering svarer stort set til bivirkningsprofilen.

Behandling:

Behandling er støttende og symptomatisk.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

G 03 DA 02 - Progestogener, pregnen(4)-derivater

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Artificielt gestagen tilhørende pregnangruppen (17-alfa-hydroksyprogesteronderivat).

Transformer et endometrium, som på forhånd er prolifereret med østrogener til sekretionsfase.

Virkningsmekanisme

Medroxyprogesteronacetate er et syntetisk gestagen (strukturelt relateret til det endogene hormon progesteron), som har vist sig at have adskillige farmakologiske virkninger på det endokrine system:

- Hæmmer hypofysens gonadotropiner (FSH og LH);
- Nedsætter ACTH og hydrokortison i blodet;
- Nedsætter cirkulerende testosteron;

- Nedsætter cirkulerende østrogenniveau (som følge af både FSH-hæmning og enzyminduktion af hepatisk reductase, som fører til øget clearance af testosteron med heraf følgende nedsat omdannelse af androgener til østrogener).

Ved oral eller parenteral administration til kvinder med tilstrækkelig endogen østrogenproduktion, transformerer medroxyprogesteroneacetat (MPA) det proliferative endometrium til sekretionsendometrium. Androgene og anabolske virkninger er set, men præparatet er tilsyneladende helt uden signifikant østrogenaktivitet. Mens parenteral administration med depot-medroxyprogesteronacetate (DMPA) hæmmer gonadotropinproduktionen, som derved forhindrer follikelmodning og ægløsning, viser tilgængelige data, at dette ikke forekommer, når den anbefalede orale dosis gives én gang dagligt.

Kliniske forsøg

WHI-forsøget ("Women's Health Initiative Study")

I WHI-forsøget CEE (0,625 mg)/MPA (2,5 mg) indgik 16.608 præmenopausale kvinder i alderen 50-79 år med intakt uterus ved baseline, og formålet var at vurdere risici og fordele af kombinationsterapi sammenlignet med placebo til forebyggelse af visse kroniske lidelser. Det primære endepunkt var incidensen af koronarsygdom (CHD) (ikke-fatal myokardieinfarkt og fatal CHD).. Invasiv brystkræft, var den primære negative effekt, der blev undersøgt. I henhold til prædefinerede kriterier for at standse forsøget, blev forsøget stoppet tidligt efter en gennemsnitlig behandlingsperiode på 5,2 år (den planlagte varighed var på 8,5 år), fordi den forhøjede risiko for brystkræft og kardiovaskulære hændelser overskred de specificerede fordele omfattet i "global index" (se pkt 4.4).

Der blev rapporteret et signifikant fald i osteoporotiske knoglebrud (23%) og totale knoglebrud (24%) ved kombinationsbehandling med CEE/MPA.

WHIMS-forsøget "Women's Health Initiative Memory Study" (WHIMS)

I WHIMS-forsøget, et substudie under WHI, indgik 4.532 hovedsagligt raske præmenopausale kvinder i alderen 65 til 79 år, og formålet var at vurdere effekten af CEE/MPA (0,625 mg CEE og 2,5 mg MPA) eller CEE alene (0,625 mg) på forekomsten af mulig demens sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige varighed af behandlingsperioden var 4,05 år for CEE/MPA (se pkt. 4.4).

MWS-forsøget ("Million Women Study")(MWS))

MWS-forsøget er et prospektivt kohorteforsøg omfattende 1.084.110 kvinder i UK i alderen 50-64 år, hvoraf 828.923 var inkluderet i hovedanalysen af risikoen for brystkræft i forhold til hormonterapi. Generelt havde 50% af studiepopulationen været i hormonterapi på et eller andet tidspunkt. De fleste aktuelle brugere af hormonterapi ved baseline var i behandling med præparater indeholdende østrogen alene (41%) eller østrogen-gestagen kombinationer (50%). Den gennemsnitlige behandlingsperiode var 2,6 år for analyser for kræft, og 4,1 år for analyser for mortalitet (se pkt 4.4)

HERS-forsøget ("Heart and Estrogen/gestagen Replacement Studies" (HERS))

HERS og HERS II-forsøgene er 2 randomiserede, prospektive sekundære forebyggelsesforsøg, hvor den langsigtede effekt af oral kontinuerlig kombinationsterapi med CEE/MPA (0,625 mg CEE og 2,5 mg MPA) hos præmenopausale kvinder med CHD blev undersøgt. Forsøget omfatter 2.763 præmenopausale kvinder med intakt uterus med en

gennemsnitsalder på 66,7 år. Den gennemsnitlige behandlingsperiode var 4,1 år for HERS og 2,7 yderligere år (i alt 8,6 år) for HERS II (se pkt 4.4).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oral medroxyprogesteronacetate (MPA) absorberes hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås efter 2-4 timer. Halveringstiden af oral MPA givet som enkeltdosis er ca. 12 timer.

Samtidig fødeindtagelse øger biotilgængeligheden af MPA. Indtagelse af en oral dosis af MPA på 10 mg straks før eller efter et måltid forøger gennemsnitlig MPA C_{max} (henholdsvis med 51% og 77%) og gennemsnitlig AUC (med henholdsvis 18 % og 33%). Halveringstiden af MPA blev ikke ændret af fødeindtagelse.

Distribution

MPA er ca. 90% proteinbundet, primært til albumin. Der sker ingen MPA binding med sexhormonbindende globulin. Ubunden MPA modulerer farmakologisk respons.

Biotransformation

Efter oral indtagelse metaboliseres MPA i udstrakt grad i leveren ved hydroksylering og efterfølgende ved konjugering og elimineres i urinen. Mindst 16 MPA-metabolitter er blevet identificeret. Resultaterne fra et forsøg, der målte metabolismen af MPA, tyder på, at human cytokrom P450 3A4 primært er involveret i den overordnede metabolisme af MPA i humane levermikrosomer.

Elimination

Størstedelen af MPA-metabolitter udskilles i urinen som glucuronidkonjugater, og kun små mængder udskilles som sulfater. Gennemsnitlig dosis (%) som udskilles i 24-timers urin som intakt MPA hos patienter med fedtlever efter en dosis på 10 mg eller 100 mg er på henholdsvis 7.3% og 6.4%. Eliminationshalveringstiden af oral MPA givet som enkeltdosis er ca. 12 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Mutagenicitet:

Medroxyprogesteronacetat var ikke mutagent i en række *in vitro* eller *in vivo* genetiske toxicitets-tests.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose,
lactosemonohydrat,
calciumstearat,
paraffinolie,
talcum,
majsstivelse,
indigotin I (E 132)
Aluminiumoxidhydrat

- 6.2 Uforligeligheder**
Ikke relevant.
- 6.3 Opbevaringstid**
5 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Ingen.
- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**
Tabletglas og blister.
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
4357

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
17. februar 1964

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
10. maj 2017