

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Provera 100 mg tablete

Provera 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg oziroma 500 mg medroksiprogesteronacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

100 mg: bela, okrogla tableta, ki ima na eni strani zarezo, na drugi strani pa oznako »U 476«. Zareza ni namenjena delitvi na enaka odmerka.

500 mg: bela, podolgovata konveksna tableta, ki ima na eni strani oznako »UPJOHN 717«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Provera je indicirano za zdravljenje določenih hormonsko odvisnih neoplazem, kot so npr.:

1. ponavljajoči in napredovali rak endometrija
2. ponavljajoči in napredovali rak ledvic
3. ponavljajoči in napredovali hormonsko pozitiven rak dojke

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik lahko zdravilo Provera vzame s hrano ali brez nje.

Odmerjanje

Odrasli

Ponavljajoči in napredovali rak endometrija ter ponavljajoči in napredovali rak ledvic: od 200 do 600 mg na dan.

Ponavljajoči in napredovali hormonsko pozitiven rak dojke: od 400 do 1.500 mg na dan.

Pogostnost blažjih neželenih učinkov, npr. težav z želodcem in povečanja telesne mase, se povečuje s povečevanjem odmerka.

Odziv na hormonsko zdravljenje se lahko pokaže šele po najmanj 8–10 tednih zdravljenja.

Starejši bolniki

To zdravilo so za zdravljenje malignomov uporabljali predvsem v starejši starostni skupini. Ni dokazov, da bi bila zmožnost za presnavljanje zdravila v starejši starostni skupini manjša kot pri

mlajših bolnikih. Zato za obe starostni skupini veljajo enako odmerjanje, enake kontraindikacije in enaki previdnostni ukrepi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Provera ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za priporočene indikacije.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba medroksiprogesteronacetata je kontraindicirana pri naslednjih stanjih:

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- tromboflebitisu, trombemboličnih motnjah ter v primerih, ko obstaja veliko tveganje za pojav takšnih zapletov (prisotnost ali anamneza atrijske fibrilacije, boleznj zaklopk, endokarditis, srčno popuščanje, pljučna embolija; trombembolična ishemična ataka, možganski infarkt; ateroskleroza; obdobje takoj po operaciji),
- hiperkalcemiji pri bolnikih z metastazami v kosteh,
- okvarjenem delovanju jeter ali aktivni boleznj jeter,
- zadržanem splavu, metroragiji, znani ali domnevni nosečnosti,
- diagnostično neopredeljeni krvavitvi iz nožnice,
- predhodni idiopatični ali trenutni venski trombemboliji (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- aktivni ali nedavni arterijski trombembolični boleznj (npr. angina pectoris, miokardni infarkt),
- sumu na karcinom dojke in zgodnjem karcinomu dojke.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Provera je treba natančno oceniti bolnikovo splošno zdravstveno stanje.

Zdravilo je treba uporabljati pod nadzorom specialista, bolnike pa redno spremljati.

Znano je, da so progestogeni porfirogeni. Največje tveganje za akuten napad med progesteronskim zdravljenjem obstaja pri bolnikih, ki imajo anamnezo napadov ali so mlajši od 30 let. Kadar obstaja takšno tveganje, je treba natančno oceniti možne koristi.

Med zdravljenjem karcinoma dojke so občasno poročali o primerih hiperkalcemije.

Nepričakovano nožnično krvavitev, ki se pojavi med zdravljenjem z medroksiprogesteronacetatom, je treba raziskati.

Če pride do nenadne delne ali popolne izgube vida ali če se nenadoma pojavi eksoftalmus, diplopija ali migrena, se zdravila med čakanjem na preglede ne sme znova uporabiti. Če pregled pokaže edem papile vidnega živca ali žilne spremembe na mrežnici, zdravila ne smemo znova uporabiti.

Adrenokortikoidno delovanje

Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo medroksiprogesteronacetat, lahko pride do zavrtja delovanja nadledvičnih žlez. Medroksiprogesteronacetat lahko zniža koncentracijo ACTH in hidrokortizona v krvi.

Zdravljenje z medroksiprogesteronacetatom je treba prekiniti v primeru:

- zlatenice ali poslabšanja delovanja jeter
- pomembnega zvišanja krvnega tlaka
- novonastalega glavobola migrenskega tipa

Medroksiprogesteronacetat lahko povzroči cushingoidne simptome.

Študije na živalih so pokazale, da ima zdravilo Provera adrenokortikoidno delovanje. To je opisano tudi pri človeku, zato je treba bolnike, ki stalno in dolgotrajno dobivajo velike odmerke, natančno opazovati glede znakov, ki ponavadi spremljajo adrenokortikoidno terapijo, npr. glede hipertenzije, zadrževanja natrija, edemov itn. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z diabetesom in/ali arterijsko hipertenzijo.

Bolnike z naslednjimi stanji je treba med jemanjem progestogenov natančno nadzirati:

- stanja, na katera lahko vpliva morebitno zastajanje tekočine
 - epilepsija
 - migrena
 - astma
 - moteno delovanje srca
 - moteno delovanje ledvic
- anamneza depresije
- diabetes (pri nekaterih bolnikih so opazili manjšo toleranco za glukozo)
- hiperlipidemija

Če pošljemo na preiskavo tkivo endometrija ali endocervikalno tkivo, moramo patologa (laboratorij) obvestiti, da bolnica dobiva medroksiprogesteronacetat.

Zdravnika/laboratorij je treba obvestiti, da lahko medroksiprogesteronacetat zniža koncentracijo naslednjih endokrinih bioloških označevalcev:

- steroidov v plazmi/urinu (npr. kortizol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
- gonadotropinov v plazmi/urinu (npr. LH in FSH)
- spolne hormone vežočega globulina (SHBG – sex-hormone-binding-globulin)

Uporaba medroksiprogesteronacetata pri onkoloških indikacijah lahko povzroči tudi delno adrenalno insuficienco (zmanjšan odziv hipofizno-adrenalne osi) med testiranjem z metiraponom. Zato je treba sposobnost nadledvične skorje za odziv na ACTH dokazati pred aplikacijo metirapona.

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Čeprav ni ugotovljeno, da bi bil medroksiprogesteronacetat vzročno povezan z nastankom tromboemboličnih motenj, je treba pri vsakem bolniku, ki ima takšno anamnezo ali pri katerem se takšen zaplet razvije med zdravljenjem z medroksiprogesteronacetatom, pred nadaljevanjem terapije natančno oceniti stanje in potrebo po zdravljenju.

Tveganje VTE ni ocenjeno za progesteron sam. Vendar je VTE znan dejavnik tveganja pri zgolj estrogenskem ali kombiniranem hormonskem nadomestnem zdravljenju. Kadar predpišemo medroksiprogesteronacetat za onkološke indikacije, moramo upoštevati naslednje previdnostne ukrepe in dejavnike tveganja v luči bolnikovega stanja, odmerka medroksiprogesteronacetata in trajanja zdravljenja:

- Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so osebna ali družinska anamneza VTE ali znana tromboembolična stanja, huda debelost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski eritematozni lupus.
- Tveganje za VTE se lahko prehodno poveča zaradi dolgotrajne imobilizacije, hujše poškodbe ali večje operacije.
- Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je treba prenehati z uporabo medroksiprogesteronacetata. Bolnikom je treba naročiti, naj se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če opazijo simptome, ki lahko nakazujejo možnost tromboembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Presnova progesteronov se lahko poveča med sočasno uporabo snovi, za katere je znano, da inducirajo encime, povezane s presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450. Med temi snovmi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamezapin) in antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Tudi ritonavir in nelfinavir, ki sta sicer znana kot močna zaviralca, med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujeta kot induktorja.

Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) lahko inducirajo presnovo progesteronov. Koncentracija progesterona se zato lahko zmanjša.

Opisano je, da aminoglutetimid zniža koncentracijo nekaterih progesteronov v plazmi.

Opisano je, da sočasna uporaba ciklosporina in medroksiprogesteronacetata zviša koncentracijo ciklosporina v plazmi in/ali zniža koncentracijo medroksiprogesteronacetata v plazmi.

Redko je bilo opisano medsebojno delovanje z antikoagulansi, vendar vzročna povezanost ni ugotovljena.

Pri uporabi v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili lahko progesteroni zmanjšajo hematotoksične učinke kemoterapije.

Posebna pozornost je potrebna, kadar so progesteroni uporabljeni z drugimi zdravili, ki tudi lahko povzročijo zastajanje vode, npr. z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali vazodilatatorji.

Druge oblike medsebojnih delovanj

Progesteroni lahko vplivajo na nekatere laboratorijske preiskave (npr. preiskave delovanja jeter, delovanja ščitnice in koagulacije).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba medroksiprogesteronacetata je kontraindicirana pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3). Če medroksiprogesteronacetat uporabimo med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, jo moramo seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod.

Nekaj poročil nakazuje povezanost med intrauterino izpostavljenostjo progesteronskim zdravilom v prvih treh mesecih nosečnosti ter nepravilnostmi spolovil pri moških in ženskih plodovih.

Pri otrocih, nenačrtovano spočetih 1 do 2 meseca po injiciranju suspenzije medroksiprogesteronacetata, lahko obstaja večje tveganje za nizko porodno maso, ta pa je povezana z večjim tveganjem za smrt novorojenčka. Vendar je takšno tveganje v celoti majhno, ker so zanositve med uporabo medroksiprogesteronacetata redke.

Dojenje

Medroksiprogesteronacetat in/ali njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Zato zdravila Provera ni priporočljivo uporabljati med obdobjem dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Provera nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost blažjih neželenih učinkov, npr. težav z želodcem in povečanja telesne mase, se povečuje s povečevanjem odmerka.

Neželeni učinki, ki so občasno povezani z uporabo progestogenov, zlasti v velikih odmerkih, naštetih v spodnji tabeli, so navedeni po MEDdra podatkovni bazi glede na organske sisteme, njihova pogostnost ni znana, saj je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih virov:

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečanje števila levkocitov in trombocitov
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija ali anafilaktoidne reakcije, angioedem)
Bolezni endokrinega sistema	kortikoidni učinki (npr. cushingoidni sindrom), obraz kot polna luna
Presnovne in prehranske motnje	spremembe telesne mase, poslabšanje diabetesa mellitusa, spremembe apetita
Psihiatrične motnje	zmedenost, depresija, euforia, spremembe libida, nespečnost, živčnost
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, zmanjšana sposobnost koncentracije, somnolenca, možganski infarkt, adrenergični učinki (npr. rahel tremor rok, znojenje, tremor, krči v mečih ponoči)
Očesne bolezni	motnje vida, diabetična katarakta, tromboza mrežnice
Srčne bolezni	miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	trombembolične motnje, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučna embolija
Bolezni prebavil	zaprtje, diareja, suha usta, navzea, bruhanje, slaba prebava
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	motnje delovanja jeter, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	akne, alopecija, hirsutizem, pruritus, izpuščaj, urtikarija
Bolezni sečil	glukozurija
Motnje reprodukcije in dojk	nenormalna krvavitev iz maternice (neredna, močnejša, šibkejša), amenoreja, spremembe v cervikalni sekreciji, cervikalne erozije, dolgotrajna anovulacija, galaktoreja, mastodinija, občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edemi/zadrževanje tekočine, utrujenost, splošno slabo počutje, hiperpireksija
Preiskave	hiperkalcemija, zmanjšana toleranca za glukozo, zvišan krvni tlak

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki prejemajo farmakološke odmerke medroksiprogesteronacetata za zdravljenje neoplazem (400 mg/dan in več), se lahko pojavijo učinki, podobni tistim pri preveliki količini glukokortikoidov. Pri obvladovanju prevelikega odmerjanja se priporoča le nadzor teh znakov, včasih pa je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi terapije. Simptomi akutnega prevelikega odmerjanja niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progesteroni. Oznaka ATC: L02AB02.

Medroksiprogesteronacetat ima farmakološko delovanje progestogena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Medroksiprogesteronacetat se absorbira iz prebavil po posamičnem peroralnem odmerku od 10 do 250 mg. Čas do dosega najvišje koncentracije v serumu (t_{max}) je znašal od 2 do 6 ur, povprečna najvišja koncentracija v serumu (C_{max}) pa od 13 do 46,89 mg/ml.

Presnova

Nepresnovljeni medroksiprogesteronacetat je v veliki meri (približno 90 %) vezan na beljakovine v plazmi. Medroksiprogesteronacetat se presnavlja v jetrih.

Izločanje

Presnovljeni medroksiprogesteronacetat se v prvi vrsti izloči v blatu kot presnovek, konjugiran z glukuronidom. Približno 44% zaužitega odmerka se izloči v urinu.

Presnovljeni medroksiprogesteronacetat se po peroralnih odmerkih izloča hitreje in v večjem obsegu kot po vodni intramuskularni injekciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dodatnih predkliničnih podatkov o varnosti ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
želatina (hidrolizirana)
makrogol 400
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev dokusat
natrijev benzoat (E211)
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 mg tablete: steklenica jantarne barve (iz stekla tipa III Ph. Eur.) z navojno zaporko iz aluminija, ki vsebuje 100 tablet.

500 mg tablete: steklenica jantarne barve (iz stekla tipa III Ph. Eur.) z navojno zaporko iz aluminija, ki vsebuje 20 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-147/12 (100 mg tablete)

5363-I-149/12 (500 mg tablete)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19.2.1993

Datum podaljšanja za promet: 19.1.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8.10.2010