

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROVERA 100 mg tablety

PROVERA 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje medroxyprogesteroni acetat 100 mg nebo 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,139 mg natrium-benzoátu (100mg tableta) nebo 0,694 mg natrium-benzoátu (500mg tableta).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku:

PROVERA 100 mg: bílé, kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně a na druhé straně nápis U 467

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

PROVERA 500 mg: bílé, podlouhlé, vypouklé tablety, na jedné straně nápis UPJOHN 717

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 *Terapeutické indikace*

PROVERA tablety jsou indikovány k léčbě:

- recidivujícího nebo metastazujícího zhoubného nádoru prsu u žen po menopauze
- recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu endometria
- recidivujícího nebo metastazujícího zhoubného nádoru ledvin
- syndromu anorexie – kachexie, který je následkem pokročilé maligní neoplasie a AIDS

4.2 *Dávkování a způsob podávání*

Recidivující zhoubný nádor endometria nebo ledvin

Doporučují se dávky 200 až 600 mg/den.

Recidivující zhoubný nádor prsu u žen po menopauze

Doporučují se dávky 400 až 1200 mg/den.

Léčba tabletami PROVERA má pokračovat, dokud nebude zjevný důkaz o pozitivní reakci pacientky na léčbu.

Reakce na hormonální léčbu nádoru endometria, ledvin nebo prsu nemusí být zjevná až do 8-10 týdnů od začátku léčby. Rychlý postup onemocnění během léčby tabletami PROVERA má za následek přerušení léčby.

Syndrom anorexie – kachexie, který je následkem pokročilé maligní neoplasie nebo AIDS
1000 mg/den v 1 nebo 2 dávkách denně.

Porucha funkce jater

Vliv jaterní poruchy na farmakokinetiku medroxyprogesteron-acetátu nebyl v žádné klinické studii hodnocen. Nicméně, medroxyprogesteron-acetát je téměř výhradně vylučována játry a u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí mohou být steroidní hormony metabolizovány nedostatečně (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Vliv renální poruchy na farmakokinetiku medroxyprogesteron-acetátu nebyl v žádné klinické studii hodnocen. Ovšem vzhledem k tomu, že, medroxyprogesteron-acetát je téměř výhradně vylučován játry, neměla by být u žen s renální nedostatečností žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

Přípravek není určen k použití u pediatrické populace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Dále je přípravek kontraindikován při:

- cévní mozkové příhodě
- závažném selhání jater
- nedagnostikované vaginální krvácení
- zamlklém potratu
- zjištěném nádoru prsu nebo pohlavních orgánů v počáteční fázi
- těhotenství (i jeho použití jako těhotenský test)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Neočekávané vaginální krvácení v průběhu léčby medroxyprogesteron-acetátem je nutné vyšetřit.
- Medroxyprogesteron-acetát může do jisté míry způsobovat retenci tekutin, opatrnosti je proto třeba při léčbě všech pacientů se zdravotním stavem, který může být retencí tekutin nepříznivě ovlivněn.
- Pacienty léčené v minulosti pro deprese je nutné během podávání medroxyprogesteron-acetátu pečlivě sledovat.
- U některých pacientů užívajících medroxyprogesteron-acetát byl zaznamenán pokles tolerance glukózy. Diabetičtí pacienti proto mají být v průběhu léčby pečlivě sledováni.
- Při předávání tkání k histologickému vyšetření je nutné patologa upozornit na skutečnost, že pacientka byla léčena medroxyprogesteron-acetátem.
- Lékaře/laborator je třeba informovat, že užívání medroxyprogesteron-acetátu může snížit hladiny následujících endokrinních biomarkerů/laboratorních testů:
 - stanovení hladin steroidů v plazmě/v moči (např. kortisol, estrogen, pregnandiol, progesterone, testosterone)
 - stanovení hladin gonadotropinů v plazmě/v moči (např. luteinizační hormon (LH) a folikuly stimulující hormone (FSH))

- stanovení pohlavních hormonů vázaných na globulin
- Objeví-li se náhlá částečná nebo úplná ztráta zraku, nebo pokud dojde k náhlému nástupu exoftalmu, diplopie nebo bolesti hlavy, nesmí se lék podat, dokud není provedena oční prohlídka. Pokud oční prohlídka odhalí edém papily, nebo cévní lézi sítnice, lék nesmí být opětovně podán.
- Lékař musí pátrat po prvních známkách trombotických poruch (tromboflebitida, cerebrovaskulární poruchy, plicní embolie a trombóza retinální artérie) a přerušit léčbu přípravkem PROVERA, objeví-li se podobné příhody, nebo je lze očekávat.
- Medroxyprogesteron-acetát nebyl v příčinné souvislosti s indukci trombotické nebo tromboembolické nemoci, nicméně přípravek se nedoporučuje u všech pacientů s žilní tromboembolií v anamnéze (VTE). Ukončení podávání medroxyprogesteron-acetátu se doporučuje u pacientů, u kterých se rozvinula VTE v průběhu léčby medroxyprogesteron-acetátem
- Medroxyprogesteron-acetát může vyvolat cushingoidní příznaky.
- U některých pacientů užívajících medroxyprogesteron-acetát se může projevit potlačená adrenální funkce. Medroxyprogesteron-acetát může snížit hladiny ACHT a hydrokortizonu v krvi.
- Lékař/laboratoř musí být informováni, že navíc k endokrinním biomarkerům uvedeným výše může medroxyprogesteron-acetát rovněž způsobit částečnou adrenální insuficienci (pokles hormonů hypofýzy aj) během metopironového testu. Proto schopnost odpovědi kůry nadledvinek na ACTH musí být prokázána před podáním metyraponu
- Ztráta hustoty kostní hmoty (BMD): Neexistují studie sledující účinky perorálně podávaného medroxyprogesteron-acetátu na hustotu kostní hmoty. Hodnocení ztráty hustoty kostní hmoty je vhodné u pacientů, kteří užívají medroxyprogesteron-acetát dlouhodobě.

Informace o pomocných látkách

Jedna tableta obsahuje 0,139 mg natrium-benzoátu (100mg tableta) nebo 0,694 mg natrium-benzoátu (500mg tableta) (viz bod 2).

Benzoáty mohou zvýšit hladinu nekonjugovaného bilirubinu vytěsněním bilirubinu z albuminu, což může zvýšit novorozeneckou žloutenku. Hyperbilirubinémie u novorozenců může vést ke kernikteru (nekonjugovaným depozitům bilirubinu v mozkové tkáni) a encefalopatii. Toto varování je uvedeno pouze pro úplnost, jelikož přípravek není určen k použití u pediatrické populace.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aminoglutethimid podávaný současně s vysokými dávkami medroxyprogesteron-acetátu může významně snížit koncentraci medroxyprogesteron-acetátu v séru. Pacientky užívající vysoké dávky medroxyprogesteron-acetátu perorálně mají být upozorněny na možnost sníženého účinku při užívání aminoglutethimidu.

In vitro je medroxyprogesteron-acetát metabolizován primárně hydroxylací prostřednictvím CYP3A4. Specifické studie lékových interakcí s induktory nebo inhibitory CYP3A4 hodnotící klinický účinek na medroxyprogesteron-acetát nebyly prováděny, takže klinické účinky induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 nejsou známy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Medroxyprogesteron-acetát je kontraindikován u těhotných žen (viz bod 4.3).

Některá data naznačují souvislost mezi podáváním progesteronů v prvním trimestru těhotenství a výskytem abnormalit genitálu plodu za určitých podmínek.
Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem, musí být seznámena s možným rizikem pro plod.

Kojení

Medroxyprogesteron-acetát a jeho metabolit přestupuje do mateřského mléka. Neexistuje důkaz nasvědčující, že by to představovalo riziko pro kojené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek medroxyprogesteron-acetát na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl systematicky hodnocen.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s četností podle údajů o celkové kauzalitě získaných od 1 337 pacientů, kteří dostávali MPA ve 4 pivotních studiích, které hodnotily účinnost a bezpečnost přípravku MPA u onkologických indikací.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Angioedém	Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
Endokrinní poruchy			Účinky podobné kortikoidům		Prodloužená anovulace
Poruchy metabolismu a výživy		Kolísání tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu	Zhoršení diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Deprese, euforie, změny libida	Nervozita	Zmatenost
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať, třes		Mozkový infarkt, somnolence	Ztráta koncentrace, účinky podobné adrenergním
Poruchy oka					Retinální embolie a trombóza, diabetická katarakta, zhoršení zraku
Srdeční poruchy			Městnavé srdeční selhání	Infarkt myokardu	Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy			Tromboflebitida	Embolie a trombóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie		
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, zácpa, nauzea	Průjem, sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest				Žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza	Akné, hirsutismus	Alopecie, vyrážka	Kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalový spasmus		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest					Glykosurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Erektilní dysfunkce	Dysfunkční děložní krvácení (nepravidelné, zvýšené, snížené, špinění), bolest prsů		Amenorea, eroze děložního čípku, cervikální výtok, galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Otok/retence tekutin, únava		Malátnost, pyrexie	
Vyšetření			Hyperkalcemie	Snížená glukózová tolerance, zvýšení krevního tlaku	Abnormální jaterní testy, zvýšení počtu leukocytů, zvýšení počtu trombocytů
*Nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášené po uvedení přípravku na trh					

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Perorální dávky až 3 g denně byly dobře tolerovány. Léčba předávkování je symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, hormonální léčiva používaná v onkologii

ATC kód: L02AB02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Medroxyprogesteron-acetát (17a-hydroxy-6a-methylprogesteron acetat) je derivátem progesteronu.

Mechanismus účinku

Medroxyprogesteron-acetát je syntetický progestin (strukturálně příslušející k endogennímu hormonu progesteronu), u kterého bylo prokázáno několik farmakologických účinků na endokrinní systém:

- inhibici gonadotropinů hypofýzy (FSH folikuly stimulující hormon a LH luteotropní hormon);
- pokles hladin ACTH-adenokortikotropního hormonu a hydrokortizonu v krvi;
- pokles cirkulujícího testosteronu;
- pokles hladin cirkulujícího estrogenu (jako výsledek inhibice FSH a enzymatické indukce hepatické reduktázy), vedoucí ke zvýšení clearance testosteronu a následně poklesu konverze androgenů na estrogenu).

Všechny tyto aktivity vedou k řadě farmakologických účinků, jak je popsáno níže.

Medroxyprogesteron-acetát vykazuje protinádorovou aktivitu. Pokud se podává ve vysokých dávkách (perorálně nebo intramuskulární injekcí) je účinný v paliativní léčbě hormon-responzivních maligních nádorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Medroxyprogesteron-acetát se z trávicího traktu a z dělohy rychle vstřebává. Maximální koncentrace séra byla pozorována po 2-4 hodinách od podání. Eliminační poločas je přibližně 17 hodin po podání. Přibližně 90-95% medroxyprogesteronu se váže na plazmatické proteiny. Medroxyprogesteron se vylučuje stolicí a močí.

Distribuce: Medroxyprogesteron-acetát se váže z 90 % na bílkoviny, primárně na albumin, neprokázala se žádná vazba s globulinem vázajícím pohlavní hormony. Volný medroxyprogesteron-acetát tlumí farmakologickou odpověď.

Metabolismus: Po perorálním podání je medroxyprogesteron-acetát extenzivně metabolizován v játrech hydroxylací kruhu A a/nebo postranního řetězce, s následnou konjugací a eliminací do moči. Bylo identifikováno nejméně 16 metabolitů medroxaprogesteron-acetátu. Ve studii navržené pro zhodnocení metabolismu medroxyprogesteron-acetátu výsledky naznačují, že lidský cytochrome P450 3A4 je primárně zapojený do celkového metabolismu medroxyprogesteron-acetátu v mikrosomech lidských jater.

Eliminace: Většina metabolitů medroxyprogesteron-acetátu je vylučována močí jako glukuronidové konjugáty pouze s malým množstvím vylučovaným jako sulfáty. Průměrná dávka vyloučená močí sbíranou 24 hodin u pacientek se ztukovatělými játry jako netknutý medroxyprogesteron-acetát po dávce 10 mg nebo 100 mg byla 7,3 % respektive 6,4 %. Poločas eliminace perorálně podaného medroxyprogesteron-acetátu je 12 až 17 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita, mutagenita, poškození fertility

Dlouhodobé podávání medroxyprogesteron-acetátu intramuskulárně vedlo ke vzniku tumorů v prsních žlázách psů. U myši a potkanů není důkaz kancerogenního účinku spojeného s perorálním podáváním medroxyprogesteron-acetátu. V řadě *in vitro* nebo *in vivo* stanoveních genetické toxicity nebyl medroxyprogesteron-acetát mutagenní. Medroxyprogesteron-acetát ve vysokých dávkách je lékem, který potlačuje fertilitu a při vysokých dávkách se očekává poškození fertility až do skončení léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, želatina, makrogol 400, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), sodná sůl dokusátu s natrium-benzoátem (E 211), magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PROVERA 100 mg:

1. hnědá skleněná lahvička s polyethylenovým uzávěrem nebo HDPE lahvička s PP uzávěrem, vnitřním těsněním a výplní z bavlněného smotku, krabička
2. Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 25 a 100 tablet

PROVERA 500 mg:

1. hnědá skleněná lahvička s polyethylenovým uzávěrem nebo HDPE lahvička s PP uzávěrem, vnitřním těsněním a výplní z bavlněného smotku, krabička
2. Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PROVERA 100 mg: 44/139/75-C

PROVERA 500 mg: 44/167/86-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

PROVERA 100 mg:

Datum první registrace: 1. listopadu 1975

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2012

PROVERA 500 mg:

Datum první registrace: 16. října 1986

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 1. 2021