

Provera[®]

R F

Pfizer

Tablett 250 mg

(rund, vit, skårad, 11,1 mm, märkt U403)

Medel mot tumörer, endokrint verksamt

Aktiv substans:

Medroxiprogesteronacetat

ATC-kod:

L02AB02

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Provera[®] tablett 100 mg, 200 mg och 250 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-04-16.

Indikationer

Avancerad cancer corporis uteri.

Avancerad bröstcancer då annan hormonell terapi sviktat.

Kontraindikationer

Provera är kontraindicerat vid:

- tromboflebit och tromboemboliska komplikationer, liksom hos patienter där risken är stor att utveckla sådana tillstånd (pågående eller tidigare förmaksflimmer, klaffsjukdomar, endokardit, hjärtsvikt, lungemboli, tromboembolisk ischemisk attack (TIA), hjärninfarkt, ateroskleros, omedelbart efter operation)
- metrorragi av okänd orsak
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dos som vanligen ges varierar mellan 300 och 1000 mg per dag beroende på tumörtyp.

Föreslagna doser:

- *vid bröstcancer:* 500 till 1000 mg dagligen
- *vid cancer corporis uteri:* 300 till 500 mg dagligen

Administreringssätt

Den dagliga dosen Provera, speciellt vid högdos, kan delas upp på två eller flera doser.

Varningar och försiktighet

- Provera ska användas under överinseende av läkare med erfarenhet av cancerterapi.

- Provera förefaller påverka blodets förmåga att koagulera. Innan behandling med Provera startar rekommenderas att förekomst av trombotiska riskfaktorer kontrolleras och att den behandlande läkaren ska vara speciellt vaksam på tidiga tecken på tromboemboli-sjukdomar. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om någon tromboembolisk komplikation uppträder såsom huvudvärk, hjärt- eller hjärninfarkt eller synproblem (som dubbelseende, plötslig partiell eller hel synförlust, vätskelesion på retina).
- Om vaginalblödning uppkommer, måste en adekvat diagnos ställas. Om histologisk undersökning är indicerad, ska laboratoriet underrättas att patienten har fått progesteron.
- Provera i höga doser har viss adrenokortikoid aktivitet. Patienter som behandlas med höga doser Provera under långa perioder ska observeras noggrant för att upptäcka sådant som har samband med adrenokortikoid terapi, som natriumretention, ödem etc. Provera måste ges med försiktighet till patienter med högt blodtryck, migrän, njursjukdomar, hjärtsjukdomar, astma eller epilepsi, liksom till patienter med hyperlipidemi, obesitas, diabetes eller depression.
- Provera kan orsaka förhöjda nivåer av kalcium i plasma; några fall av hyperkalcemi har rapporterats vid behandling av bröstcancer.

Hjälpämnen

Provera innehåller natriumbensoat (se avsnitt 2). Bensoater kan öka nivåer av okonjugerat bilirubin genom att tränga bort bilirubin från albumin, vilket kan öka neonatal gulsot. Neonatal hyperbilirubinemi kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat

bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad) och encefalopati. Detta läkemedel är dock inte indicerat för användning hos barn, så denna varning är endast tillagd för information.

Provera innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Medroxiprogesteronacetat (MPA) metaboliseras *in vitro* i huvudsak genom hydroxylering via CYP3A4. Inga specifika interaktionsstudier har utförts för att utvärdera de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare på MPA. Påverkan på MPA:s plasmakoncentrationer kan förväntas vid kombination med den typen av substanser.

Graviditet

Provera tabletter ska inte ges under graviditet.

Amning

Medroxiprogesteronacetat utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser av Provera förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Vid orala doser kan Provera tabletter hämma ägglossning.

Trafik

Provera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Vanligast förekommande är viktökning. Biverkningarna är beroende av dosens storlek och behandlingstidens längd. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om tromboemboliska komplikationer (plötslig partiell eller hel synförlust, dubbelseende, papillödem, näthinneblödning eller migrän) uppträder.

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioödem	
Endokrina systemet	Månansiktet			
Metabolism och nutrition			Hyperkalcemi	
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet, nedstämdhet, nedsatt libido		Eufori, förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, tremor		Koncentrations-svårigheter, yrsel	
Ögon				

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			Diabeteskata rakt , synnedsättni ng	
Hjärtat			Kronisk hjärta nsufficiens, t akykardi	
Blodkär	Tromboflebit		Embolism och trombos, hypertoni	
Magtarmkan alen	Kräkningar, förstoppning , illamående, dyspepsi		Diarré, munt orrhet	
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion , gulsot	
Hud och sub kutan vävna d	Hyperhidros, acne, hirsutism		Urtikaria, klåda, alope ci, utslag	
Njurar och urinvägar			Glukosuri	
Reproduktio nsorgan och bröstkörtel	Bröstspännin gar, dysfunktione ll uterin		Erosioner i livmoderhals	Erekttil dysfunktion

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	blödning (oregelbunden, ökad, minskad, stänklödning), amenorré, dysmenorré		en, cervixflytning, galaktorré	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention		Trötthet, allmän sjukdomskänsla	
Undersökningar och provtagningar	Viktökning		Förhöjt antal vita blodkroppar, förhöjt antal trombocyter	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Doser på upp till 3,0 g/dag har tolererats väl.

Farmakodynamik

Provera innehåller medroxiprogesteronacetat i mikroniserad form. Verkningsmekanismen för MPA är inte helt klarlagd. Experimentella data stöder emellertid teorin att den inhiberande effekten på bröstcancer är relaterad till en inhibering av östrogenreceptorsyntesen. Svarsfrekvensen är korrelerad till den kvantitativa förekomsten av progesteron- och östrogenreceptorer. Man har också observerat en inhibering av DNA-syntesen i humana bröstcancer celler *in vitro* vid höga progesteronkoncentrationer.

Farmakokinetik

Absorption

På grund av svårösligheten är absorptionen av peroralt MPA låg och uppvisar en stor individuell variation. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-4 timmar. Plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen.

Administrering tillsammans med mat ökar biotillgängligheten av MPA. En 10 mg-dos oralt MPA som togs direkt före eller efter en måltid ökade genomsnittligt $C_{\max}$ (51 respektive 77 %) och genomsnittligt AUC (18 respektive 33 %) för MPA. Halveringstiden för MPA påverkades inte när det togs tillsammans med mat.

Distribution

MPA är ungefär 90 % proteinbundet, primärt till albumin. Ingen MPA-bindning sker med könshormonbindande globulin.

Metabolism

Efter oral dosering metaboliseras MPA i stor utsträckning i levern med minst 16 identifierade metaboliter av MPA, även om metabolismen är ofullständigt utredd. Vid oxidativ metabolism i levern bildas hydroxi-MPA som konjugeras till att bilda glukoronider och i mindre utsträckning till sulfater. *In vitro*-studier i humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4 primärt är involverat i den övergripande metabolismen av MPA. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd.

Eliminering

De konjugerade metaboliterna elimineras i galla och urin. Moderssubstansens halveringstid i eliminationsfasen är ca 50 timmar.

Prekliniska uppgifter

Den akuta toxiciteten av MPA var låg efter peroral eller subkutan tillförsel till gnagare.

De toxiska effekterna efter upprepade administration undersöktes på råttor, apa, kanin och hund. De huvudsakliga målorganen för toxicitet var de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen och binjurarna. Dessutom observerades tecken på levertoxicitet, hematologisk toxicitet och lokala reaktioner.

MPA påverkar reproduktionsorganen och visade sig vid parenteral tillförsel vara teratogent hos kanin. Information saknas om tillförsel av MPA till djur under peri- och postnatalperioden.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Provera 100 mg tabletter:

En tablett innehåller 100 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,139 mg natriumbensoat.

Provera 200 mg tabletter:

En tablett innehåller 200 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,278 mg natriumbensoat.

Provera 250 mg tabletter:

En tablett innehåller 250 mg medroxiprogesteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,347 mg natriumbensoat.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Majsstärkelse

Byco C

Makrogol 400

Natriumstärkelseglykollat

Natriumdokusat med natriumbensoat (E211)

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tablettburk av glas eller plast: 3 år

Blister: 5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

100 mg: runda, vita, skårade, diameter 7,9 mm, märkta U467.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

200 mg: runda, vita, skårade, diameter 10,3 mm märkta U320.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

250 mg: runda, vita, skårade, diameter 11,1 mm, märkta U403.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Tablett 100 mg (rund, vit, skårad, 7,9 mm, märkt U467)

100 styck blister, 461:76, F

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

Tablett 200 mg (rund, vit, skårad, 10,3 mm märkt U320)

50 styck blister, 439:77, F

50 styck burk, *tillhandahålls ej*

Tablett 250 mg (rund, vit, skårad, 11,1 mm, märkt U403)

50 styck blister, 537:63, F

50 styck burk, *tillhandahålls ej*