

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Provera 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg medroxiprogesteronacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

#### *Läkemedlets utseende*

Rund, vit tablett med brytskåra, diameter 7,1 mm. Tabletten är märkt med ”Upjohn 50”.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillägg till cyklisk estrogenbehandling (hormonersättningsbehandling, HRT) hos pre- och postmenopausala kvinnor med intakt livmoder. Övriga tillstånd då progestineffekt önskas utan androgena eller estrogena biverkningar. Dysfunktionella blödningar i livmodern. Endometrios. Progestintest, t.ex. innan postmenopausal cyklisk estrogen/progestinbehandling sätts in eller vid amenorré. Behandling av menopausala vasomotoriska symtom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Cyklisk estrogen/progestinbehandling:* 5–10 mg/dygn under 10–13 dagar under den andra halvan av cykeln.

*Dysfunktionella blödningar i livmodern:* 10–20 mg/dygn cykliskt under minst 10 dagar.

*Endometrios:* 10 mg 3 gånger per dygn under 90 på varandra följande dagar från och med den första dagen av menstruationscykeln.

Observera: innan hormonbehandling ges vid dysfunktionella blödningar ska organiska orsaker bakom blödningen uteslutas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Effekterna av en leversjukdom på medroxiprogesteronacetats (MPA) farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan endast genom levermetabolism, så metaboliseringen kan vara svag hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekterna av en njursjukdom på MPA:s farmakokinetik har inte undersökts i kliniska studier. MPA elimineras dock nästan enbart genom levermetabolism, så inga dosändringar behövs vid nedsatt njurfunktion.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot steroider
- Diagnostiserad, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Odiagnostiserad genital blödning eller blödning i urinvägarna
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom om leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Amning eftersom MPA utsöndras i bröstmjolk och dess effekt på det nyfödda barnet är okänd
- Graviditet.

### 4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av menopausala symtom ska hormonersättningsbehandling (HRT) endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

#### Läkarundersökning/kontrollbesök

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes tas, inklusive släktanamnes. Patientens egen sjukdomshistoria, behandlingens kontraindikationer och varningar vid behandling ska beaktas i läkarundersökningen (inklusive gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet). Regelbundna kontrollbesök under behandling rekommenderas, frekvensen och innehållet ska anpassas individuellt. Patienten ska informeras om hurdana bröstförändringar som ska meddelas läkaren eller sjuksköterskan (se avsnitt *Bröstcancer* nedan). Undersökningar (inklusive mammografi) ska göras enligt gällande screeningspraxis men anpassas enligt individuella kliniska behov.

#### Tillstånd som kräver uppföljning

Om patienten har eller har haft något av följande tillstånd och/eller tillståndet har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling krävs patienten noggrann uppföljning. Hänsyn ska tas till att särskilt dessa tillstånd kan förnyas eller förvärras under behandlingen med Provera:

- leiomyom (fibrom i livmodern) eller endometriosis
- tidigare tromboemboliska störningar eller riskfaktorer för dessa (se nedan)
- riskfaktorer för estrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftliga benägenhet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- kolelitis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometrichyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

#### Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- huvudvärk av migräntyp uppstår på nytt
- graviditet.

### Endometriehyperplasi

Långvarig behandling med enbart estrogener ökar risken för endometriehyperplasi och -karcinom (se avsnitt 4.8). Denna risk kan avsevärt reduceras hos kvinnor med intakt livmoder genom att lägga till progestagen i behandlingen minst 12 dagar per menstruationscykel.

Under de första behandlingsmånaderna kan genombrottsblödning och stänklödning förekomma. Om dessa förekommer efter att behandlingen redan pågått en tid eller om blödning fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, genom t.ex. endometriebiopsi för att utesluta malignitet.

### Bröstcancer

En randomiserad placebokontrollerad WHI-studie (Women's Health Initiative) och epidemiologiska studier (inklusive Million Women Study, MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med estrogener, kombinationsprodukter med estrogen/progestagen eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga hormonersättningsprodukter blir den ökade risken påtaglig inom ett par års behandling och ökar ytterligare med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som i utgångsläget inom ett par (högst fem) år efter avslutad behandling.

I MWS-studien var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina estrogener (CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med progestagen, oavsett om progestagenet gavs cykliskt eller kontinuerligt och oavsett typen av progestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.

I WHI-studien kunde samtidig behandling med kontinuerliga CEE och MPA sammankopplas med bröstcancer, vars tumörer var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

HRT, speciellt kombinationsbehandling med estrogen-progestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

I flera epidemiologiska studier konstaterades att den totala bröstcancerrisken inte var förhöjd hos användare av depotinjektioner med progestagener jämfört med icke-användare. Den relativa risken (t.ex. 2,0 i en studie) var dock förhöjd hos kvinnor som för tillfället behandlades med depotinjektioner med progestagener eller som hade fått dem några år tidigare. På basis av dessa uppgifter kan inga slutsatser dras om orsaken bakom det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos användare, om den beror på den ökade uppföljningen, de biologiska effekterna av progestageninjektioner eller på flera olika faktorer.

### Ovarialcancer

I några epidemiologiska studier har pågående långtidsbehandling (minst 5 år) med estrogen eller kombinationen estrogen/progestin hos postmenopausala kvinnor associerats med en ökad risk för ovarialcancer. Risken för ovarialcancer ökade inte om produkter med enbart estrogen eller estrogen och progestin hade använts någon gång tidigare. I andra studier observerades inget signifikant samband. I WHI-studien (CEE + MPA) konstaterades att kombinationsbehandling med estrogen/progestin ökade risken för ovarialcancer men denna risk var inte statistiskt signifikant. Enligt en studie har kvinnor som får HRT en ökad risk för ovarialcancer med dödlig utgång.

### Venös tromboembolism (VTE)

HRT är förenad med en högre relativ risk för VTE, dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till två-trefaldigt högre risk hos kvinnor som fick HRT jämfört med icke-behandlade kvinnor. För kvinnor som inte får HRT uppskattas att det under en femårsperiod inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 8 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av VTE under en period på 5 år hos friska kvinnor som får HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 5 och 15 (det mest sannolika estimatet = 9) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE är tidigare venösa tromboemboliska händelser hos patienten eller hos en släkting, svår fetma (kroppsmasseindex, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer för VTE.

Kvinnor med tidigare VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan ytterligare öka denna risk. För att kunna utesluta benägenhet för trombofili ska det utredas om patienten tidigare haft tromboemboli eller återkommande spontanaborter eller om dessa ofta förekommit i patientens släkt. HRT får inte ges innan en grundlig bedömning av trombofila faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts. Risken och nyttan med HRT ska övervägas noga hos kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid svårt trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter ska stor uppmärksamhet fästas vid förebyggande åtgärder för att förhindra VTE. Om en elektiv operation, särskilt i bukområdet eller en benoperation, sannolikt leder till långvarig immobilisering ska tillfälligt avbrytande av HRT övervägas 4–6 veckor före operationen, om möjligt. HRT får sättas in på nytt först efter att patienten är fullständigt mobiliserad.

Om VTE utvecklas ska Provera sättas ut. Patienten ska uppmanas att genast kontakta läkare vid eventuella tromboemboliska symtom (t.ex. smärtsamt ödem i benet, plötslig bröstsmärta, andnöd).

#### Kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med konjugerade estrogener och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS dvs. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under det första behandlingsåret och inga tecken på total nytta. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra hormonersättningsprodukter. Därför är det oklart om dessa fynd också gäller för andra hormonersättningsprodukter.

#### Stroke

En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann som ett sekundärt resultatutfall en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor som kontinuerligt behandlades med kombinationsbehandling av konjugerade estrogener och MPA.

För kvinnor som inte får HRT uppskattas att det under en femårsperiod inträffar ungefär 3 fall av stroke per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 11 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade estrogener under 5 år uppskattas till mellan 0 och 3 (det mest sannolika estimatet = 1) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 1 och 9 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra hormonersättningsprodukter.

#### Andra tillstånd

Progestagener kan ge vätskeretention av någon grad. Därför tillstånd som detta kan ha en negativ effekt för (epilepsi, migrän, astma, hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion) kräver noggrann uppföljning.

Det finns vissa bevis från WHI-studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det finns inga bevis för att denna kombinationsbehandling skulle ha en profylaktisk effekt mot nedsatt kognitiv förmåga. Det är inte känt om dessa resultat gäller också för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra hormonersättningsprodukter.

Vid plötslig synnedsettning, proptos, dubbelseende eller migrän behövs noggrann ögonundersökning för att utesluta papillödem eller kärlskador på näthinnan innan fortsatt behandling.

Patienter som har haft depression kräver noggrann uppföljning. Vid tecken på recidiv av svår depression ska behandlingen avbrytas.

Nedsatt glukostolerans har observerats hos vissa patienter som behandlas med progestagener. Därför ska diabetespatienter noggrant följas upp under behandling med progestagener.

Patologen som undersöker patientens prov ska informeras om behandling med progestagener.

Provera kan påverka resultatet av följande laboratorieprover: gonadotropin, progesteron i plasma, pregnandiol i urin, testosteron i plasma hos män, estrogen i plasma och plasmakortisol hos kvinnor, glukostolerans och metyrapon.

Provera innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av aminoglutetimid kan avsevärt minska biologiska tillgänglighet av Provera.

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 och därför är de kliniska effekterna av CYP3A4-inducerare eller -hämmare inte kända.

Många läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym, såsom fenytoin, karbamazepin och rifampicin, samt rökning kan orsaka snabbare eliminering av MPA och leda till nedsatt effekt.

I undersökningar har också konstaterats att MPA hämmar cytokrom P450-enzymet CYP2C9 och ökar plasmakoncentrationen av den kända CYP2C9-substratet, warfarin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Provera ska inte användas under graviditet eller amning. Om patienten fått MPA under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen ska patienten informeras om eventuella skadliga effekter på fostret. Progestin utsöndras i bröstmjölk och effekterna på barnet är inte kända.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basis av MPA:s farmakodynamiska profil och säkerhetsprofil förväntas inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I följande tabell listas de biverkningar som observerats då MPA använts för gynekologiska indikationer. Frekvenserna baseras på de biverkningar som observerats i kliniska studier i fas 3, men kausalt samband med produkten har inte alltid kunnat fastställas. I dessa studier utvärderades MPA:s säkerhet och effekt vid gynekologiska indikationer. Biverkningarna listas enligt frekvens och organsystem: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste ( $> 5\%$ ) rapporterade biverkningarna var dysfunktionell blödningsstörning (19%), huvudvärk (12%) och illamående (10%).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Läkemedelsöverkänslighet		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion,

				angioödem
<b>Endokrina systemet</b>				Förlängd anovulation
<b>Psykiska störningar</b>		Depression, sömnlöshet, nervositet, förändrad libido		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Svindel		Sömnighet
<b>Blodkärl</b>				Emboli och trombos
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående			
<b>Lever och gallvägar</b>				Gulsot, kolestatisk gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Håravfall, akne, urtikaria, klåda	Hirsutism	Utslag
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Dysfunktionell blödningsstörning (oregelbunden, ökad eller minskad blödning eller stänkeblödning)	Förändringar i cervixsekret, smärta i bröstet, ömhet i bröstet	Galaktorré	Amenorré, erosion i livmoderhalsen
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Feber, utmattning	Svullnad, vätskeretention	
<b>Undersökningar</b>		Viktökning		Nedsatt glukostolerans, viktminskning

### Bröstcancer

Enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad WHI-studie ökar den totala risken för bröstcancer med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT.

För HRT med *enbart estrogener*, visar en reanalys av både originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka > 80 % av HRT bestod av produkter enbart innehållande estrogen) och data från den epidemiologiska MWS-studien ungefär lika stor relativ risk för bröstcancer, dvs. 1,35 (95 % KI: 1,21–1,49) respektive 1,30 (95 % KI: 1,21–1,40).

För HRT med estrogen/progestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad total risk för bröstcancer jämfört med behandlingar med enbart estrogener.

MWS-studien rapporterade att olika typer av HRT med estrogen/progestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR = 2,00; 95 % KI: 1,88–2,12) än användning av enbart estrogen (RR = 1,30; 95 % KI: 1,21–1,40) eller användning av tibolon (RR = 1,45; 95 % KI: 1,25–1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI-studien rapporterade en uppskattad relativ risk på 1,24 (95 % KI: 1,01–1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA) hos alla användare jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS- och WHI-studierna är följande:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i industriländer uppskattade MWS-studien att

- bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1 000 få en bröstcancerdiagnos i åldern 50–64 år.

- per 1 000 kvinnor som fick HRT då studien utfördes eller nyligen hade fått HRT kommer antalet extra fall
  - *hos användare av HRT med enbart estrogen* att vara
    - 0–3 (det mest sannolika estimatet = 1,5) under 5 års användning
    - 3–7 (det mest sannolika estimatet = 5) under 10 års användning
  - *hos användare av estrogen/progestagen i kombination* att vara
    - 5–7 (det mest sannolika estimatet = 6) under 5 års användning
    - 18–20 (det mest sannolika estimatet = 19) under 10 års användning.

WHI-studien uppskattade att de 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår som konstaterades efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år berodde på kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA).

Enligt beräkningar från studieresultaten har följande uppskattningar gjorts:

- Bland 1 000 kvinnor i placebogrupperna förekommer
  - cirka 16 fall av invasiv bröstcancer under en period på 5 år.
- Bland 1 000 kvinnor som använder kombinationen estrogen/progestagen (CEE + MPA) förekommer
  - 0–9 (det mest sannolika estimatet = 4) *extra* fall av bröstcancer under 5 års användning.

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma som hos kvinnor som precis påbörjar behandlingen oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45–65) (se avsnitt 4.4).

### Endometrie-cancer

Hos kvinnor med intakt livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer med ökad behandlingstid med enbart estrogener. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den mest sannolika uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år som inte använder HRT cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie-cancer per 1 000 kvinnor. Beroende på behandlingstidens längd och estrogendosen är risken för endometrie-cancer hos kvinnor som använder enbart estrogener 2–12 gånger större, jämfört med kvinnor som inte får HRT. Tillägg av progestagen till en behandling med enbart estrogener reducerar kraftigt denna ökade risk.

Andra biverkningar som rapporterats i samband med kombinationsbehandling med estrogen/progestagen:

- benigna och maligna estrogenberoende neoplasier, såsom endometrie-cancer
- venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos lokaliserad till ben eller bäcken och lungemboli, är vanligare hos kvinnor som använder HRT än hos kvinnor som inte använder HRT. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- hjärtinfarkt och stroke
- gallblåsesjukdom
- hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, allergisk purpura.
- sannolik demens (se avsnitt 4.4).

### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Doser på upp till 3 g/dygn har tolererats väl. Överdoser behandlas enligt symtom och med lämpliga stödåtgärder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medroxiprogesteron, ATC-kod: G03DA02

Medroxiprogesteronacetat (17-alfa-hydroxi-6-alfametylprogesteronacetat, MPA) är ett progestagen och ett progesteronderivat.

#### *Verkningsmekanism*

Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd. MPA har en uttalad progestineffekt men inga androgena eller estrogena egenskaper. Oral administrering av 5 mg eller 10 mg MPA per dygn i 10 dagar ger upphov till optimala sekretionsförändringar i endometriet som stimulerats med estrogen. Detta motsvarar en parenteral dygnsdos om 20 mg progesteron under samma tidsperiod. Denna egenskap utnyttjas för att förebygga endometriehyperplasi som inducerats av endogent eller exogent estrogen. Tillräcklig dos av MPA får endometriet att bli sekretoriskt.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption:

MPA absorberas snabbt efter oral administrering och maximal koncentration i blodet uppnås efter 2–4 timmar. Efter oral administrering har MPA en halveringstid på cirka 17 timmar. Dess proteinbindning är 90 % och det utsöndras huvudsakligen i urinen.

Biologisk tillgänglighet av MPA ökar med samtidigt intag av föda. Efter en dos om 10 mg via munnen strax före en måltid ökade det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet med 51 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 18 %. När dosen togs genast efter en måltid ökade det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet med 77 % och det genomsnittliga AUC-värdet med 33 %. Föda påverkade inte halveringstiden för elimineringen av MPA.

#### Distribution:

MPA:s proteinbindning (främst till albumin) är cirka 90 %. Det binder sig inte till könshormonbindande globulin. Obundet MPA orsakar förändrad farmakologisk respons.

#### Metabolism:

Efter oral administrering metaboliseras MPA till stor del i levern genom hydroxylering av A-ringen och/eller sidokedjan, därpåföljande konjugering och eliminering i urinen. Minst 16 metaboliter av MPA har identifierats. Resultat från en studie som mäter metabolismen av MPA tyder på att hos människa deltar cytokrom P450 3A4 i första hand i den totala metabolismen av MPA i levermikrosomer.

#### Eliminering:

De flesta metaboliter av MPA utsöndras i urinen som glukuronidkonjugat, endast en liten del utsöndras som sulfater. Då patienter med fettlever administrerades 10 mg MPA var andelen oförändrat MPA som utsöndrades i urinen inom 24 timmar cirka 7,3 %. På motsvarande sätt efter en dos om 100 mg var andelen oförändrat MPA som utsöndrades i urinen inom 24 timmar cirka 6,4 %. Efter oral administrering är elimineringens halveringstid för MPA cirka 12–17 timmar.



### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Långvarig intramuskulär behandling med MPA har påvisats orsaka mjölkkörteltumörer hos beaglehundar. Det finns inga bevis om karcinogenicitet av Provera-tabletter hos råttor och möss. MPA har inte visat sig vara mutagent i studier avseende gentoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (110 mg)

Majsstärkelse

Sackaros

Paraffin, flytande

Kalciumstearat

Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

40 tabletter i PVC/Al-bliester.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy

Datagränden 4

00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9040

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5.6.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.5.2020