

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROVERA 100 mg  
PROVERA 500 mg  
Tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje medroxyprogesteron acetát 100 nebo 500 mg.  
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 za účelem dělení 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 přerušování léčby.

*Syndrom anorexie – kachexie, který je následkem pokročilé maligní neoplasie nebo AIDS*

1000 mg/den v 1 nebo 2 dávkách denně.

#### *Nedostatečná 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 – Kontraindikace).

#### *Nedostatečná 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.

### 4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na medroxyprogesteron-acetát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1..

Dále je přípravek kontraindikován při:

- mozkové mrtvici
- 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/laboratoř 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 indukcí 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.

#### 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.

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

ORGÁNOVÝ SYSTÉM	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Reakce z přecitlivělosti (např. anafylaxe a anafylaktoidní reakce angioedém)
<b>Endokrinní poruchy</b>	Kortikoidům podobné reakce (např. cushingoidní syndrom), dlouhodobá anovulace
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Otok/retence tekutin, změna tělesné hmotnosti, exacerbace diabetes mellitus
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Zmatenost, deprese, euforie, změna libida, insomnie, nervozita
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závraťe, bolest hlavy, ztráta koncentrace, somnolence, mozková mrtvice, adrenergní účinky (např. jemný třes rukou, pocení, noční křeče v lýtkách)
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy vidění, diabetická katarakta, retinální trombóza
<b>Srdeční poruchy</b>	Infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, palpitace, tachykardie
<b>Cévní poruchy</b>	Tromboembolické nemoci, tromboflebitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Plicní embolie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Konstipace, průjem, sucho v ústech, nauzea, zvracení
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Akné, alopecie, hirsutismus, pruritus, vyrážka, kopřivka
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Glykosurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Abnormální krvácení z dělohy (nepravidelné, zvýšené, snížení), amenorea, eroze děložního hrdla, galaktorea,

	mastodynie, erektilní dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava, reakce v místě vpichu, malátnost, pyrexie,
<b>Vyšetřené</b>	Změny cervikálního sekretu, změny chuti, poruchy jaterních funkcí, zvýšení počtu bílých krvinek a destiček, hypokalcemie, snížená glukózová tolerance, zvýšený krevní tlak

#### 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](http://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

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 cytochrom 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 karcinogenního účinku spojeného s perorálním podáváním medroxyprogesteron-acetátu. V řadě *in vitro* nebo *in vivo* stanoveních genetické toxicity nebyl medroxyprogesteron-acetát mutagení. 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**

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

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

*PROVERA 100 mg:*

1. hnědá skleněná lahvička s polyethylenovým uzávěrem nebo
2. Al/PVC blistr, krabička

***Velikost balení:*** 25 a 100 tablet

*PROVERA 500 mg:*

1. hnědá skleněná lahvička s polyethylenovým uzávěrem nebo
2. Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.5 Návod na použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

Žádné zvláštní pokyny.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika

**8. 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. 11. 1975

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2012

*PROVERA 500 mg:*

Datum první registrace: 16. 10. 1986

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.3.2015