CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROVERA, 5 mg, tabletki
PROVERA, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg lub 10 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetas)*.
Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

PROVERA, 5 mg, tabletki
Okrągłe, niebieskie tabletki, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym znakiem „286” nad i pod linią podziału oraz wytłoczonym znakiem „U” po drugiej stronie.

PROVERA, 10 mg, tabletki
Okrągłe, białe tabletki z wytłoczonym znakiem „Upjohn 50” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- wtórny brak miesiączki;
- czynnościowe (bezowulacyjne) krwawienia z macicy spowodowane zaburzeniem równowagi hormonalnej;
- endometrioza łagodna do umiarkowanej;
- przeciwdziałanie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wtórnego braku miesiączki
Od 5 mg do 10 mg na dobę przez 5 do 10 dni. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 3 do 7 dni od odstawienia produktu.

Leczenie czynnościowych (bezowulacyjnych) krwawień z macicy spowodowanych zaburzeniem równowagi hormonalnej
Dawka od 5 mg do 10 mg na dobę przez 5 do10 dni, rozpoczynając podawanie około 16 do 21 dnia cyklu. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 3 do 7 dni po odstawieniu produktu PROVERA. Dawkę (od 5 do 10 mg) można powtórzyć, rozpoczynając od 16 dnia cyklu, przez 2-3 kolejne cykle. Następnie należy leczenie przerwać, aby sprawdzić czy zaburzenia czynnościowe ustąpiły.

Leczenie endometriozy łagodnej do umiarkowanej
Zalecane dawkowanie produktu PROVERA wynosi 10 mg trzy razy na dobę przez 90 kolejnych dni, rozpoczynając od pierwszego dnia cyklu miesiączkowego. U 30-40% pacjentek może wystąpić samoograniczające się plamienie. W takim przypadku nie zaleca się żadnej dodatkowej hormonoterapii.

Przeciwdziałanie rozrostowi endometrium (błony śluzowej macicy) u kobiet przyjmujących estrogeny.

Dawkę i schemat podawania ustala indywidualnie lekarz. Najczęściej stosowanymi schematami dawkowania są:

- schemat ciągły stosowania: od 2,5 do 5 mg na dobę
- schemat sekwencyjny: od 5 do 10 mg na dobę, przez 10 - 14 kolejnych dni 28-dniowego cyklu. Krwawienie lub plamienie z odstawienia występuje u 75-80 % kobiet leczonych w ten sposób.

Stosowanie terapii złożonej estrogenowo i (lub) progestagenowej w terapii objawów menopauzy powinno być ograniczone do najmniejszej skutecznej dawki i prowadzone przez najkrótszy czas.

Zaleca się przeprowadzenie okresowych badań u pacjentek. Ich rodzaj i częstość należy uzależnić od stanu pacjentki.
Nie zaleca się podawania progestagenów u kobiet z usuniętą macicą, z wyjątkiem sytuacji, gdy u danej kobiety rozpoznano endometriozę.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na medroksyprogesteronu octan lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciąża lub podejrzenie ciąży;
- w diagnostyce ciąży;
- krwawienia z dróg rodnych lub moczowych o nieustalonej przyczynie;
- choroba zakrzepowa żył;
- udar mózgu w wywiadzie;
- ciężka niewydolność wątroby,
- rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu złośliwego piersi lub narządu rodnego;
- poronienie zatrzymane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan.
- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksprogesteronu octanem.
- Medroksyprogesteronu octan może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentek ze współistniejącymi schorzeniami takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjentki.
- Podczas leczenia medroksyprogesteronu octanem konieczna jest staranna obserwacja pacjentek z depresją w wywiadzie.
- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronu octanem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej.
- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteronu octan może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu.

- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej trzonu macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego należy poinformować histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu octanu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może obniżyć stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:
    a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
    b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. LH i FSH)
    c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)
- Jeżeli u pacjentki wystąpi nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku albo nagle wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu i przeprowadzić dokładne badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania medroksyprogesteronu octanu.
- Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu octanu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak nie zaleca się stosowania medroksyprogesteronu octanu u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Zaleca się przerwanie leczenia medroksyprogesteronu octanem u pacjentek, u których rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w trakcie leczenia.

Zaburzenia układu krążenia

Estrogenów w monoterapii lub w skojarzeniu z progestagenami– nie należy stosować w zapobieganiu chorobom układu krążenia. W kilku randomizowanych, prospektywnych badaniach nad długoterminowymi efektami stosowania skojarzonego schematu podawania estrogenów i (lub) progestagenów u kobiet po menopauzie stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia takich incydentów sercowo-naczyniowych, jak zawał serca, choroba niedokrwienna serca, udar i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Stosowanie HT (terapia hormonalna) wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

- Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane kontrolowane badania nie wykazały, aby jednoczesne stosowanie skoniugowanych estrogenów i medroksyprogesteronu octanu w sposób ciągły złożony miało korzystny wpływ na układ krążenia. Dwa duże badania kliniczne [WHI CEE/MPA (ang. Conjugated Equine Estrogens/ Medroxyprogesterone Acetate) i HERS (ang. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (patrz punkt 5.1, Badania kliniczne)] wykazały możliwe zwiększenie ryzyka stanów chorobowych układu krążenia w pierwszym roku stosowania produktów leków i brak całkowitego efektu korzystnego.

W części badania WHI (ang. Women's Heath Initiative) poświęconej stosowaniu CEE/MPA, zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu choroby niedokrwiennej serca (zdefiniowanych jako zawał serca nieprowadzący do zgonu i zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca) u kobiet otrzymujących CEE/MPA w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo (37 wobec 30 na 10 000 osobolat). Zwiększenie ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo –zatorowej (ŻChZZ) stwierdzono w pierwszym roku badania. Utrzymało się ono w całym okresie obserwacji (patrz punkt 5.1).

- Udar mózgu

W tej samej części badania WHI zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia udaru u kobiet otrzymujących CEE/MPA w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo (29 wobec 21 na 10 000 osobolat). Zwiększenie ryzyka zostało stwierdzone w pierwszym roku i utrzymało się w okresie obserwacji.

• Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe / Zator tętnicy płucnej lub zatorowość płucna
HT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W części badania WHI dotyczącej stosowania CEE/MPA, u kobiet otrzymujących CEE/MPA stwierdzono dwukrotnie większą częstość ŻChZZ, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, niż u kobiet otrzymujących placebo. Zwiększenie ryzyka zostało stwierdzone w pierwszym roku i utrzymało się w okresie obserwacji.

Wpływ na gęstość mineralną kości. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości.
Nie przeprowadzono badań nad wpływem medroksyprogesteronu octanu podawanego doustnie na gęstość mineralną kości (BMD – z ang. Bone Mineral Density).
Jednak w badaniu klinicznym z udziałem dorosłych kobiet w wieku rozrodczym przyjmujących medroksyprogesteronu octan domięśniowo jako metodę antykoncepcji (w dawce 150 mg, co 3 miesiące) stwierdzono po 5 latach średni spadek BMD kręgosłupa lędźwiowego 5,4%. W ciągu dwóch pierwszych lat od zakończenia stosowania produktu, gęstość kości częściowo powracała do wartości wyjściowych. Podobne badanie kliniczne z medroksyprogesteronu octanem podawanym w dawce 150 mg domięśniowo, co 3 miesiące kobietom w okresie młodzieńczym w celach antykoncepcyjnych wykazało podobne zmniejszenie BMD. Było ono bardziej widoczne w trakcie dwóch pierwszych lat leczenia i co najmniej częściowo odwracalne po przerwaniu stosowania produktu.
Zmniejszenie stężenia estrogenu w osoczu spowodowane stosowaniem medroksyprogesteronu octanu może prowadzić do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD) u kobiet w okresie przed menopauzą i może zwiększać ryzyko rozwoju osteoporozy w późniejszym okresie życia.
Zaleca się, aby wszystkie pacjentki przyjmowały we właściwych dawkach wapń i witaminę D.
U niektórych pacjentek, które stosują medroksyprogesteronu octan długotrwale, może być wskazane wykonanie oceny BMD.

Rak piersi
Donoszono, że jednoczesne stosowanie estrogenów i (lub) progestagenów przez kobiety po menopauzie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego, badania WHI oraz badań epidemiologicznych (patrz punkt 5.1, Badania kliniczne) wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami w ramach HT przez kilka lat. W badaniu WHI nad stosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) z medroksyprogesteronu octanem (MPA) oraz w badaniach obserwacyjnych dodatkowe ryzyko zwiększało się wraz z wydłużaniem się czasu stosowania leków. Istnieją dane wskazujące, że stosowanie estrogenów w skojarzeniu z progestagenami prowadzi do zwiększenia liczby nieprawidłowych mammogramów wymagających dalszej oceny.

Otępienie
Zebrane dane dotyczące stosowania wyłącznie CEE i stosowania CEE/MPA w ramach badania Health Initiative Memory Study (WHIMS) (patrz punkt 5.1, Badania kliniczne), stanowiącego część badania WHI, wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów odpowiadających otępieniu i łagodnego zaburzenia funkcji poznawczych u kobiet po menopauzie w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaleca się stosowania HT w celu zapobiegania otępieniu lub łagodnym zaburzeniom funkcji poznawczych u kobiet.

Rak jajnika
W części badania WHI dotyczącej stosowania CEE/MPA stwierdzono, że jednoczesne stosowanie estrogenu z progestagenem zwiększa ryzyko raka jajnika, jednak ryzyko to nie było znamienne statystycznie.

Zalecenia dotyczące zebrania wywiadu i badania przedmiotowego
Przed rozpoczęciem jakiejkolwiek terapii hormonalnej należy zebrać pełny wywiad (w tym rodzinny). Badania przedmiotowe wykonywane przed leczeniem i okresowo po jego rozpoczęciu powinny

obejmować zwłaszcza oznaczenia ciśnienia tętniczego, badania piersi, brzucha i narządów miednicy, w tym wykonanie badania cytologicznego szyjki macicy.

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowny u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu LAPP lub zespołem złego wchłaniania glukozy, galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie aminoglutetymidu i dużych dawek medroksyprogesteronu octanu może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu i zmniejszyć skuteczność działania produktu PROVERA.
Medroksyprogesteronu octan może wpłynąć na wyniki testu z metyraponem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie produktu PROVERA jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.
Istnieją dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.
Należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu, jeżeli medroksyprogesteronu octan będzie stosowany podczas ciąży lub kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu.

Karmienie piersią
Medroksyprogesteronu octan i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie ma dowodów wskazujących, że może to stanowić jakiekolwiek zagrożenie dla dziecka karmionego piersią jednakże nie zaleca się stosowania produktu PROVERA w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono systematycznych obserwacji dotyczących wpływu medroksyprogesteronu octanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn..

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania medroksyprogesteronu octanu mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów (MEDDRA)	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia endokrynologiczne	wydłużony okres braku owulacji
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki i (lub) zatrzymanie płynów, zmiany masy ciała
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, senność
Zaburzenia naczyniowe	zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	żółtaczka cholestatyczna i (lub) żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik, łysienie, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe), brak miesiączki, nadżerka szyjki macicy, mlekotok, bolesność piersi, tkliwość piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka
Badania diagnostyczne	nieprawidłowa wydzielina z szyjki macicy, zmniejszona tolerancja glukozy

4.9. Przedawkowanie

Dawki doustne do 3 g na dobę były dobrze tolerowane.
Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny.
Kod ATC: G03DA02
Medroksyprogesteronu octan (17α-hydroksy-6α-metyloprogesteronu octan) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Mechanizm działania
Medroksyprogesteronu octan jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogennego progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnątrzwydzielniczy:

- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszenie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi obwodowej;
- zmniejszenie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) we krwi obwodowej.

Medroksyprogesteronu octan, podawany doustnie w zalecanych dawkach kobietom z prawidłowym endogennym wydzielaniem estrogenów, powoduje zmianę w błonie śluzowej macicy ze stadium proliferacyjnego w stadium wydzielnicze. Stwierdzano działania androgenne i anaboliczne, jednak wydaje się, że produkt jest pozbawiony istotnego działania estrogennego. Medroksyprogesteronu octan podawany pozajelitowo hamuje wytwarzanie gonadotropin, co zapobiega dojrzewaniu pęcherzyków Graafa i powoduje brak owulacji, jednak dostępne dane wskazują, że efekt ten nie występuje, gdy zazwyczaj zalecane dawki doustne podaje się jako pojedyncze dawki dobowe.

Badania kliniczne
Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)
Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzenia CEE (0,625 mg) ang. Conjugated Equine Estrogens /MPA (2,5 mg) ang. Medroxyprogesterone Acetate zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50 - 79 lat z zachowaną wyjściowo macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główne działanie niepożądane. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone w założeniach badania korzyści (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotny spadek częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

Badanie Million Women Study (MWS)
Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT uwzględniono 828 923 kobiety z określonym czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT. Większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4, Rak piersi).

Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)
Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwałe skutki stosowania doustnej terapii, ciągłego skojarzonego leczenia CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (ang. Coronary Heart Disease), (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia).

Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)
Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 zasadniczo zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku (patrz punkt 4.4, Otępienie).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Medroksyprogesteronu octan podany doustnie wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 2 do 4 godzin. Okres półtrwania medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej wynosi około 17 godzin. Produkt wiąże się z białkami osocza w 90% i wydalany jest przede wszystkim z moczem.

Wpływ pokarmu: Podanie medroksyprogesteronu octanu podczas posiłku prowadzi do zwiększenia jego dostępności biologicznej. Dawka 10 mg w postaci doustnej, przyjmowana bezpośrednio przed posiłkiem lub po nim, prowadziła do zwiększenia stężenia maksymalnego (C_{max} 50 - 70%) i pola pod krzywą (AUC 18–33%). Pokarm nie powodował zmiany okresu półtrwania medroksyprogesteronu octanu.

Dystrybucja: Medroksyprogesteronu octan w około 90 % wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminami; medroksyprogesteronu octan nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe. Niezwiązany medroksyprogesteronu octan moduluje odpowiedzi farmakologiczne.

Metabolizm: Po podaniu doustnym, medroksyprogesteronu octan jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem hydroksylacji pierścienia A i (lub) łańcucha bocznego, z późniejszym sprzęganiem i wydalaniem z moczem. Zidentyfikowano, co najmniej 16 metabolitów produktu. Wyniki uzyskane w badaniu mającym na celu wykonanie pomiarów metabolizmu medroksyprogesteronu octanu wskazują, że w ogólnym metabolizmie medroksyprogesteronu octan w ludzkich mikrosomach wątrobowych bierze udział głównie ludzki cytochrom P_{450} (CYP 3A4).

Wydalanie: Większość metabolitów medroksyprogesteronu octanu jest wydalanych z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym; bardzo niewielka ilość ulega wydaleniu w postaci siarczanów. U pacjentek ze stłuszczeniem wątroby, średni wydalony odsetek dawki wykrywany w 24-godzinnej zbiórce moczu w postaci niezmienionego medroksyprogesteronu octanu po zastosowaniu dawki 10 mg lub 100 mg wynosił odpowiednio 7,3% i 6,4%. Okres półtrwania medroksyprogesteronu octanu podanego doustnie w fazie eliminacji wynosi od 12 do 17 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności:

Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie doustne medroksyprogesteronu octanu w postaci doustnej szczurom i myszom wywierało działanie rakotwórcze. Medroksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. MPA w dużych dawkach jest produktem hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżać płodność do chwili zaprzestania leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

PROVERA, 5 mg
laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, sacharoza, parafina ciekła, talk, wapnia stearynian, indygotyna (E132)

PROVERA, 10 mg
laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, sacharoza, parafina ciekła, talk, wapnia stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie ma.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PROVERA, 5 mg
Opakowanie zawiera: 10 tabletek w blistrze z folii PVC/AL, 3 blistry w tekturowym pudełku.

PROVERA, 10 mg
Opakowanie zawiera: 10 tabletek w blistrze z folii PVC/AL, 3 blistry w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2364
R/1555

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

18.01.1993 r. / 23.05.2005 r./11.12.2008 r./22.09.2009 r.
18.01.1993 r. / 23.05.2005 r./11.12.2008 r./03.04.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO