

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
PROVERA® 5 mg tablets

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

PROVERA  
ПРОВЕРА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-12607/17.05.06

691/28.02.06 Мел.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки за перорално приложение  
Една таблетка съдържа 5 mg medroxyprogesterone acetate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Medroxyprogesterone acetate (MPA) таблетки е показан за:

- Лечение на ендометриоза;
- Лечение на менопаузални вазомоторни симптоми;
- Диагностициране на първична аменорея;
- Диагностициране и лечение на вторична аменорея;
- Лечение на дисфункционално (ановулаторно) маточно кървотечение;
- Неутрализиране на ендометриалните ефекти на естрогена при жените в менопауза на лечение с естроген (хормонозаместителна терапия - [ХТ]).

4.2. Дозирание и начин на приложение

Употребата при постменопаузални жени на комбинирана терапия с естроген/прогестин трябва да бъде ограничена до най-ниската ефективна доза и за най-кратък период съобразно целите на лечението и рисковете при всяка отделна жена, като периодично се прави преоценка (вж. раздел 4.4.).

Препоръчва се честотата и естеството на периодичните контролни прегледи да са индивидуализирани при всяка жена. (Вж. раздел 4.4.).

Не се препоръчва добавянето на прогестин при жени без интактна матка освен в случаите на предварително диагностицирана ендометриоза.

*Ендометриоза*

10 mg три пъти дневно за 90 последователни дни, като се започне от първия ден на менструалния цикъл.

*Менопаузални вазомоторни симптоми*

10 до 20 mg дневно, прилагани продължително.



*Диагностика на първична и вторична аменорея*  
2,5 до 10 mg дневно за 5 до 10 дни.

*Лечение на вторична аменорея*  
2,5 до 10 mg дневно за 5 до 10 дни за три последователни цикъла. При пациенти с хипотрофия на ендометриума едновременно с лечението с МРА трябва да се прилагат и естрогени.

*Дисфункционално (ановулаторно) маточно кървотечение*  
2,5 до 10 mg дневно 5 до 10 дни, общо два до три цикъла, след това преустановяване на лечението, за да се провери дали дисфункцията е намаляла. Ако се появи кървене от слабо пролиферирал ендометриум трябва да се използват естрогени едновременно с МРА.

*Неутрализиране на ендометриалните ефекти на естрогена при менопаузални жени, лекувани с естроген (хормонозаместителна терапия [ХТ])*

При жени, приемащи 0,625 mg конюгиран естроген или еквивалентна дневна доза на друг естроген, МРА може да се прилага по две схеми:

- Продължително дозиране на МРА 2,5 до 5,0 mg дневно.
- Секвенциално дозиране на МРА 5 до 10 mg дневно за 10 до 14 последователни дни от 28-дневен или месечен цикъл.

#### 4.3. Противопоказания

МРА е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- Известна или подозирана бременност;
- Неуточнено диагностично вагинално кървене;
- Тежка чернодробна дисфункция;
- Известна свръхчувствителност към МРА или някое от помощните вещества на лекарството;
- Известно или подозирано злокачествено заболяване на млечната жлеза.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Трябва да се изследва всяко неочаквано вагинално кървене по време на лечение с МРА.

МРА може да предизвика известна задръжка на течности, следователно, трябва да се подхожда с внимание при лечение на пациенти с предшестващи заболявания, които биха могли да се влошат от задръжка на течности.

Пациенти с анамнестични данни за лечение на клинично проявена депресия трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечение с МРА.

Някои пациенти на лечение с МРА могат да изиявят намален глюкозен толеранс.

Пациенти, страдащи от диабет, трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на такова лечение.

Патологът (лабораторният лекар) трябва да бъде информиран, че пациентът е на терапия с МРА, ако бъде изпратена за изследване проба от ендометриална или ендоцервикална тъкан.

Лекарят/лабораторният лекар трябва да бъдат предупредени, че употребата на МРА може да намали нивата на следните ендокринни биомаркери:



а/ стероиди в плазмата/урината (например кортизол, естроген, прегнанедиол, прогестерон, тестостерон);

б/ гонадотропини в плазмата/урината (например LH и FSH);

в/ глобулин, свързващ половите хормони.

МРА не трябва да се прилага повторно преди провеждане на изследване, ако има внезапна частична или пълна загуба на зрение или внезапна поява на проптоза, диплопия или мигрена. Ако изследването установи папиларен оток или лезии на ретинните съдове, лекарството не трябва да бъде прилагано повторно.

Въпреки че приложението на МРА не е било причинно свързано с индуциране на тромботични или тромбоемболични нарушения, всички пациенти с такива анамнестични данни или които получат такова събитие по време на лечение с МРА, трябва да бъдат прегледани и да се прецени внимателно необходимостта от лечението преди то да бъде продължено.

#### *Допълнителни противопоказания и предупреждения при специфична употреба*

*Лечение на менопаузалните вазомоторни симптоми/ неутрализиране на ендометриалните ефекти на естрогена при жени в менопауза на лечение с естроген (хормонозаместителна терапия)*

В проучването Women's Health Initiative trial - WHI не са били проучвани други дозировки на пероралните конюгирани естрогени с medroxyprogesterone acetate и други комбинации и дозироващи форми на ХТ (вж. раздел 5.1. Клинични проучвания). При липса на сравними данни тези рискове трябва да се приемат като сходни.

#### *Карцином на млечната жлеза*

Има съобщения, че употребата на комбинирана терапия с естроген/прогестин при постменопаузални жени увеличава риска за карцином на млечната жлеза. Резултатите от рандомизирано и плацебо-контролирано проучване, проучването WHI, както и епидемиологични проучвания (вж. раздел 5.1. Клинични проучвания) свидетелстват за увеличен риск за карцином на млечната жлеза при жени на комбинирана с конюгирани конски естрогени (conjugated equine estrogens - CEE) плюс МРА терапия с естроген/прогестин в продължение на няколко години. В проучването WHI с конюгирани конски естрогени (conjugated equine estrogens - CEE) плюс МРА, както и в проучвания за наблюдение ексцесивният риск нараства с удължаване на продължителността на лечението (вж. раздел 4.2.). Съобщава се, че употребата на естроген плюс прогестин води до увеличение на патологичните мамографии, което изисква по-нататъшна оценка.

#### *Сърдечно-съдови заболявания*

Естрогени с или без прогестини не трябва да бъдат използвани в превенцията на сърдечно-съдовите заболявания. Няколко рандомизирани проспективни проучвания върху дългосрочните ефекти (вж. раздел 4.2.) на комбинирана схема естроген/прогестин при постменопаузални жени посочват увеличен риск от сърдечно-съдови събития като миокарден инфаркт, ИБС, инсулт и венозна тромбоемболия.

#### *Исхемична болест на сърцето (ИБС)*

Няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за сърдечно-съдова полза при продължителната комбинирана терапия с конюгиран естроген и medroxyprogesterone acetate (МРА). Две големи клинични проучвания [WHI CEE/МРА и проучването Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (вж. раздел 5.1. Клинични проучвания)]



свидетелстват за вероятно повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година на лечението и липса на цялостна полза.

В подпроучването СЕЕ/МРА на WHI е бил наблюдаван повишен риск за събития, свързани с ИБС (дефинирани като нефатален миокарден инфаркт и смърт, вследствие на ИБС), при жени, получаващи СЕЕ/МРА в сравнение с жени, получаващи плацебо (37 спрямо 30 на 10 000 човеко-години). Увеличението на риска от венозна тромбоемболия е наблюдавано през първата година и е продължило през целия период на наблюдение (вж. раздел 4.2.).

#### *Инсулт*

В същото подпроучване на WHI е бил наблюдаван повишен риск от инсулт при жени, получаващи СЕЕ/МРА, в сравнение с жени, получаващи плацебо (29 спрямо 21 на 10 000 човеко-години). Увеличението на риска е наблюдавано през първата година и е продължило през целия период на наблюдение (вж. раздел 4.2.).

#### *Венозна тромбоемболия/белодробна емболия*

Хормонозаместителната терапия се асоциира с по-висок относителен риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ), например тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия. В подпроучването СЕЕ/МРА на WHI при жени, получаващи СЕЕ/МРА, е наблюдавано двукратно увеличение на честотата на ВТЕ, включително тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия в сравнение с жени, получаващи плацебо, (Вж. раздел 4.2.). Увеличението на риска е наблюдавано през първата година и е продължило през целия период на наблюдение.

#### *Деменция*

Обобщените данни от проучването Women's Health Initiative Memory Study - WHIMS (вж. раздел 5.1. Клинични проучвания), подпроучване на WHI, за монотерапия с СЕЕ и СЕЕ/МРА свидетелства за увеличен риск от развитие на вероятна деменция и леко когнитивно нарушение при постменопаузални жени на 65 или повече години .

Употребата на ХТ за превенция на деменция или на леко когнитивно нарушение при жени не се препоръчва.

#### *Яйчников тумор*

В подпроучването СЕЕ/МРА на WHI е наблюдавано, че комбинацията от естроген и прогестин увеличава риска за яйчников тумор, но този риск не е статистически значим.

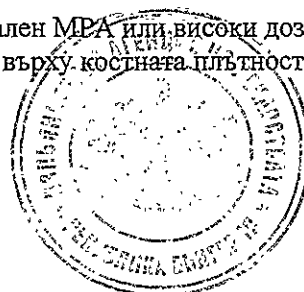
#### *Препоръка при снемане на анамнеза и физикално изследване*

Преди започването на каквато и да е хормонална терапия на пациента трябва да се снесе пълна анамнеза, включително и фамилна. При физикалните изследвания, направени преди започване на лечението и периодично по време на лечението, трябва да се обръща специално внимание на измерване на кръвното налягане, млечните жлези, корема и тазовите органи, включително цитонамазка.

***Перорални лекарствени форми и парентерални лекарствени форми във висока доза (например употреба при менопаузални жени с онкологични заболявания)***

#### *Намаление на костната плътност*

Няма проучвания за ефектите от прилагане на перорален МРА или високи дози парентерален МРА (напр. за приложение в онкологията) върху костната плътност (КП).



Клинично проучване при зрели жени в репродуктивна възраст, на които е прилаган МРА IM в доза 150 mg на всеки 3 месеца за контрацепция, обаче показва средно намаление с 5,4% на костната плътност, измерена в лумбалния отдел на гръбначния стълб в продължение на 5 години, с поне частично възстановяване на тази костна загуба в през първите 2 години след спиране на лечението. Подобно клинично проучване с МРА интрамускулно в дозировка 150 mg на всеки 3 месеца за контрацепция при момичета в юношеска възраст демонстрира подобно намаление на КТ, което също е било по-силно изразено през първите 2 години от лечението и което отново е било поне частично обратимо при преустановяване на лечението.

Намалението на серумния естроген, дължащо се на ефекта на МРА, може да доведе до намаление на костната плътност (КТ) при пременопаузални жени и може да увеличи по-късно риска от развитие на остеопороза.

Препоръчва се всички пациенти да приемат калций и витамин D в адекватни дози.

При някои пациенти на дългосрочна терапия с МРА може да е подходяща оценка на КТ.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Едновременната употреба на aminoglutethimide с високи дози МРА може значително да потисне плазмените концентрации на medroxyprogesterone acetate. Пациентите на терапия с високи дози МРА трябва да бъдат предупредени за възможността за намалена ефикасност при едновременна употреба с aminoglutethimide.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

МРА е противопоказан за употреба при бременни.

Някои съобщения предполагат връзка между вътрематочната експозиция на прогестагени през първото тримесечие на бременността и гениталните малформации при фетусите от мъжки и женски пол.

Ако МРА се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с това лекарство, то тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

##### *Кърмене*

МРА и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни, които да предполагат, че това представлява опасност за кърмачето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на medroxyprogesterone acetate върху способността за шофиране и работа с машини не е бил системно оценяван.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

MedDRA терминология	СЪБИТИЕ
Метаболизъм и нарушения в храненето	Промени на телесното тегло
Психиатрични нарушения	Безсъние
Нарушения на нервната система	Депресия, замайване, главоболие, нервност, сомнолентност
Съдови нарушения	Тромбоемболични нарушения
Гастроинтестинални нарушения	Гадене
Жлъчно-чернодробни нарушения	Холестатична жълтеница/жълтеница
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	Акне, алоpecia, хирзутизъм, сърбеж, обрив, уртикария
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Патологично маточно кървене (неправилно, засилено, намалено), аменорея, променени цервикални секрети, цервикални ерозии, продължителна ановулация, галакторея, мастодиния, повишена чувствителност на млечните жлези при допир
Нарушения от общ характер и промени на мястото на приложение	Отоци/задръжка на течности, реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия и анафилактоидни реакции, ангиоедем), умора, астения, пирексия
Изследвания	Намален глюкозен толеранс

#### 4.9. Предозиране

Перорални дози до 3 г дневно са били понасяни добре.

Лечението на предозирането е симптоматично и поддържащо.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Medroxyprogesterone acetate (17 $\alpha$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methylprogesterone acetate) представлява прогестаген и е производно на progesterone.

#### *Механизъм на действие*

MPA е синтетична прогестинова молекула (структурно свързана с ендогенния хормон progesterone), която е демонстрирала, че притежава няколко фармакологични действия върху ендокринната система:

- инхибиране на хипофизарните гонадотропини (FSH и LH);
- намаление на нивата на АСТН и хидрокортизон в кръвта;
- намаление на циркулиращия тестостерон;
- намаление на циркулиращия естроген (като резултат както на инхибицията на FSH, така и на ензимната индукция на чернодробната редуктаза, вследствие на което клирънсът на тестостерона се увеличава и съответно намалява превръщането на андрогени в естрогени).



Medroxyprogesterone acetate (МРА), прилаган перорално или парентерално в препоръчаните дози при жени с адекватна секреция на ендogenous естроген, трансформира пролиферативния ендометриум в секреторен. Били са отбелязани андрогенни и анаболни ефекти, но лекарството очевидно е лишено от значима естрогенна активност. Докато парентерално прилаганият МРА инхибира продукцията на гонадотропини, което на свой ред не позволява узряването на фоликулите и овулация, наличните данни сочат, че това не се случва, когато обичайно препоръчаната перорална доза се дава еднократно дневно.

#### *Клинични проучвания*

##### Проучване Women's Health Initiative

Подпроучването СЕЕ (0.625 mg) /МРА (2.5 mg) на WHI включва 16608 постменопаузални жени на възраст 50 - 79 години с интактна матка на изходно ниво, за да оцени рисковете и ползите от комбинираната терапия в сравнение с плацебо за превенцията на определени хронични заболявания. Първичната крайна цел е била честотата на исхемична болест на сърцето (ИБС) (нефатален миокарден инфаркт и смърт, вследствие на ИБС) с инвазивен карцином на млечната жлеза като първичен нежелан резултат. Проучването е преустановено рано след среден период на проследяване от 5,2 години (планирана продължителност 8,5 години), защото според предварително дефинираното изискване за преустановяване на проучването увеличеният риск от развитие на карцином на млечната жлеза и сърдечно-съдовите събития надхвърлят установените ползи, включени в т. нар. "глобален индекс" (вж. раздел 4.4.).

При комбинираната терапия СЕЕ/МРА се съобщава за значително намаление на остеопоротичните (23%) и общите (24%) фрактури.

##### Проучване Million Women Study (MWS)

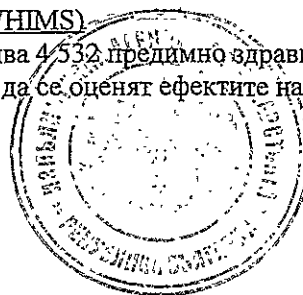
Проучването Million Women Study - MWS е проспективно кохортно проучване, включващо 1 084 110 жени във Великобритания на възраст 50-64 години, от които 828 923 (с определено време от настъпване на менопаузата) са били включени в основния анализ на риска за развитие на карцином на млечната жлеза във връзка с ХТ. Общо 50% от проучваната популация е използвала ХТ в някакъв момент. Най-честите потребители на ХТ в началото на проучването съобщават за употреба на лекарство, съдържащо само естроген (41%) или комбинации естроген-прогестин (50%). Средната продължителност на проследяване е 2,6 години за анализи на честотата на карцином и 4,1 година за анализи на смъртността (вж. раздел 4.4 Карцином на млечната жлеза.).

##### Проучвания Heart and estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Проучванията HERS и HERS II (0.625 mg СЕЕ плюс 2.5 mg МРА) са две рандомизирани, проспективни изследвания за вторична превенция върху дългосрочните ефекти на перорален режим на продължителна комбинирана терапия с СЕЕ/МРА (0.625 mg СЕЕ плюс 2.5 mg МРА) при постменопаузални жени с ИБС (вж. раздел 4.4 Сърдечно-съдови нарушения). Включени са 2 763 постменопаузални жени със средна възраст 66.7 години и с интактна матка. Средната продължителност на проследяване е била 4.1 години за HERS и още 2.7 допълнителни години (за общо 6.8 години) за HERS II (Вж. раздел 4.4. Сърдечно-съдови нарушения.).

##### Проучване Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Проучването WHIMS, подпроучване към WHI, включва 4 532 предимно здрави постменопаузални жени на възраст от 65 до 79 години, за да се оценят ефектите на СЕЕ/



МРА (0.625 mg СЕЕ плюс 2.5 mg МРА) или монотерапия с СЕЕ (0.625 mg) върху честотата на вероятна деменция, сравнено с плацебо. Средната продължителност на проследяване е била 4.05 години за СЕЕ/МРА (вж. Раздел 4.4 Деменция.)

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:* Пероралният medroxyprogesterone (МРА) бързо се абсорбира и максималната плазмена концентрация се достига след 2 до 4 часа. Плазменият полуживот на пероралния МРА е около 17 часа. 90% от МРА се свързва с плазмените протеини и се екскретира предимно с урината.

*Ефект на храненето:* Приемането с храната увеличава бионаличността на МРА. Перорален МРА в доза 10 mg, приет непосредствено преди или непосредствено след хранене увеличава  $C_{max}$  на МРА (50 до 70%) и AUC (18 до 33%). Храненето не променя плазмения полуживот на МРА.

*Разпределение:* 90% от МРА се свързва с плазмените протеини, главно с албумина. МРА не се свързва с глобулина, свързващ половите хормони. Несвързаният МРА модулира фармакологичните отговори.

*Метаболизъм:* След прием на перорална доза МРА се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез хидроксилиране на пръстен А и/или страничната верига с последваща конюгация и елиминирани в урината. Идентифицирани са най-малко 16 метаболита на МРА. Резултатите от проучване за измерване на метаболизма на medroxyprogesterone (МРА) сочат, че човешкият цитохром P450 3A4 основно участва в цялостния метаболизъм на МРА в човешките чернодробни микрозоми.

*Елиминирани:* Повече метаболити на МРА се екскретират в урината като глюкуронидни конюгати и само малки количества се екскретират като сулфати. Средният процент от дозата, екскретирана в 24-часова урина на пациенти със стеатоза на черния дроб като интактен МРА след прилагане на доза от 10 mg или 100 mg, е съответно 7,3% и 6,4%. Времето на полуживот на пероралния МРА е 12 до 17 часа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

*Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета*

Установено е, че дългосрочното интрамускулно приложение на medroxyprogesterone acetate (МРА) води до образуване на тумори в млечните жлези на кучета от породата гонче. Няма данни за карциногенен ефект, свързан с пероралното приложение на МРА при плъхове и мишки.

Medroxyprogesterone acetate няма мутагенен ефект при серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания за генетична токсичност. Medroxyprogesterone acetate във високи дози представлява лекарство с антифертилно действие и може да се очаква, че високите дози ще увредят фертилитета, докато не бъде преустановено лечението.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества





Lactose, monohydrate, maize starch, talc, sucrose, calcium stearate, liquid paraffin, FD&C blue n.2 Aluminium lake

**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма налични данни.

**6.3. Срок на годност**

60 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

При температура под 25 °C

**6.5 Вид на опаковката и съдържание**

Стъклени опаковки тип Ш и капачка от полиетилен  
Блистери от PVC/Al фолио

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма (специални инструкции).

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

15.06.1993 г.

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

