

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PROVERA 5 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: medroxyprogesteroni acetat 5 mg v 1 tableti

Pomocné látky se známým účinkem: 84,2 mg monohydrátu laktózy, 1,5 mg sacharózy v 1 tableti.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

*Popis přípravku:* světle modré, kulaté tablety, na jedné straně půlící rýha a na obou polovinách vyraženo 286, na druhé vyraženo „U“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

A) Přípravek Provera lze použít po vyloučení gravidity v diagnostice primární a sekundární amenorrhey.

B) Přípravek Provera je indikován při:

- děložním krvácením v důsledku poruchy funkce (při anovulaci)
- endometrióze
- reverzi účinků estrogenu na endometrium u menopauzálních žen léčených estrogenem
- léčbě vasomotorických symptomů menopauzy (v kombinaci s estrogeny).

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Provera u pediatrické populace není relevantní.

##### Způsob podání

Primární a sekundární amenorrhea: 5-10 mg/den po dobu 10 dní. Pokud bylo endometrium stimulováno dostatečnou dávkou endogenního estrogenu, ke krvácení by mělo dojít během 3-7 dnů po vysazení léčby.

Dysfunkční krvácení (v důsledku anovulační poruchy): počáteční dávka 5 až 10 mg/den po dobu 10 dní by mělo vést k postupnému zastavení krvácení během léčby. Krvácení se dostaví 3-7 dní po vysazení přípravku Provera. Od 16. dne cyklu lze opakovat dávku 5-10 mg přípravku Provera po dobu 10 dní. Léčba probíhá další 2-3 cykly s následným vysazením k zjištění, zda se dysfunkce upravila.

Hormonální substituční léčba: S cílem působit proti účinku estrogeneru na endometrium u postmenopauzálních žen, u nichž nebyla provedena hysterektomie a jimž se podává estrogen. Ženám, které dostávají 0,625 mg konjugovaného estrogeneru nebo ekvivalentní dávku jiného estrogeneru, lze podávat přípravek Provera v jednom ze dvou režimů:

a) kontinuální režim podávání přípravku Provera: 2,5-5 mg denně. Při tomto režimu dojde po 1 roce k rozvoji amenorrhey u 60-70 % žen.

b) sekvenční režim podávání přípravku Provera: 5-10 mg denně po dobu 10-14 po sobě jdoucích dní ve 20denním nebo měsíčním cyklu. U 75-80 % žen používajících tento režim dojde po vysazení přípravku Provera ke krvácení nebo špinění v důsledku vysazení.

Endometrióza: 10 mg 3x denně po dobu 90-ti dnů. Ke krvácení dochází 3-7 dní po vysazení medroxyprogesteronu. U 30-40 % léčených pacientek může dojít ke krvácení mimo cyklus, které samo vymizí. K řešení tohoto krvácení mimo cyklus se nedoporučuje žádná dodatečná hormonální terapie.

Léčba vasomotorických poruch v menopauze. Trvale podávat 10-20 mg/den.

### **4.3. Kontraindikace**

Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli z pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Jaterní onemocnění.

Karcinom mléčné žlázy a pohlavních orgánů.

Podezření na graviditu, gravidita.

Abnormální vaginální krvácení.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Provera u pediatrické populace není relevantní.

Před použitím přípravku Provera je nutno pečlivě posoudit stav pacientky. Při tomto vyšetření je před zvážením možnosti použití přípravku Provera nutno vyloučit přítomnost karcinomu pohlavních orgánů nebo mléčné žlázy.

#### Nádorové onemocnění prsu

Souhrnné poznatky ukazují zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu u žen, které užívají hormonální substituční terapii (HRT) obsahující kombinaci estrogeneru a progestinu nebo pouze estrogen. Toto riziko závisí na délce užívání HRT.

#### Terapie kombinací estrogeneru a progestinu

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně zjistily zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu u žen, které užívají HRT obsahující kombinaci estrogeneru a progestinu. Toto riziko se projevuje po přibližně 3 (1–4) letech.

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy ukázaly, že po ukončení léčby se nadměrné riziko s postupem času snižuje a doba potřebná k návratu na výchozí hodnotu závisí na délce předchozího užívání HRT. Při užívání HRT po dobu delší než 5 let může zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu přetrvávat po dobu 10 let nebo déle.

Pokud dojde během léčby přípravkem Provera k neobvyklému vaginálnímu krvácení, je nutné pacientku vyšetřit.

I když nebyl přípravek Provera dáván do příčinné souvislosti s rozvojem tromboembolických poruch, je nutno nemocné, u nichž došlo během léčby přípravkem Provera k rozvoji těchto poruch, před pokračováním léčby pečlivě vyšetřit a musí být zvážen poměr přínosu a rizika.

Přípravek Provera, zvláště ve vysokých dávkách, může vést k nárůstu tělesné hmotnosti a k retenci tekutin. Proto je nutno postupovat obezřetně při léčbě pacientek s již existujícími zdravotními potížemi, které by nárůst tělesné hmotnosti nebo retence tekutin mohly dále zhoršit.

U některých pacientek léčených nízkými dávkami přípravku Provera může dojít ke zhoršení glukózové tolerance. Tuto skutečnost je třeba mít na paměti při léčbě všech nemocných a zvláště nemocných s diagnózou diabetu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Pacientky, které v minulosti prodělaly léčbu duševní deprese, je třeba během léčby přípravkem Provera pečlivě sledovat. Při předávání tkání k histologickému vyšetření je nutno patologa upozornit na skutečnost, že pacientka byla léčena přípravkem Provera.

Podávání přípravku Provera může mít vliv na výsledky následujících laboratorních testů:

1. stanovení hladin gonadotropinu
2. stanovení plazmatických hladin progesteronu
3. stanovení hladin pregnandiolu v moči
4. stanovení plazmatických hladin testosteronu (u mužů)
5. stanovení plazmatických hladin estrogenu (u žen)
6. stanovení plazmatických hladin kortisolu
7. glukózový toleranční test
8. metopironový test

V případě náhlé částečné nebo úplné ztráty vidění, počátku protruze, diplopie nebo migrény je nutné ukončit léčbu přípravkem Provera. V případě papilárního edému nebo retinální vaskulární léze nelze přípravek znovu podat.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Aminoglutethimid podávaný současně s přípravkem Provera může významně snížit biologickou dostupnost přípravku Provera.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Užívání medroxyprogesteronu během těhotenství je kontraindikováno.

##### Kojení

Medroxyprogesteron a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka. Neexistuje důkaz o škodlivém vlivu na kojené dítě.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Provera nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Níže uvedená tabulka obsahuje seznam nežádoucích účinků léku s frekvencemi vycházející z údajů o nežádoucích účincích ze všech příčin z klinických hodnocení fáze 3, která hodnotila účinnost a bezpečnost depotního medroxyprogesteron acetátu (DMPA) v gynekologii. Nejčastěji (> 5 %) hlášenými nežádoucími účinky léku byly dysfunkční děložní krvácení (19 %), bolest hlavy (12 %), nevolnost (10 %).

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost na léčivý přípravek		Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, angioedém
Endokrinní poruchy				Prodloužená anovulace
Psychiatrické poruchy		Deprese, insomnie, nervozita		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať		Somnolence
Cévní poruchy				Embolie a trombóza
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost			
Poruchy jater a žlučových cest				Ikterus, cholestatický ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alopecie, akné, kopřivka, svědění	Hirsutismus	vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Dysfunkční děložní krvácení (nepravidelné, zvýšené, snížené, špinění)	Cervikální výtok, bolest prsu, citlivost prsu	Galaktorea	Amenorea, eroze děložního čípku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, únava	Edém, retence tekutin	
Vyšetření		Zvýšení hmotnosti		Snížená glukózová tolerance, snížení hmotnosti

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9. Předávkování

Perorální dávky až do 3 g/den byly dobře snášeny. Léčba při předávkování má být symptomatická a podpůrná.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

*Farmakologická skupina:* gynekologikum, *ATC skupina:* G03DA02

#### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Provera je gestagen bez estrogenního účinku, androgenní účinek lze považovat za minimální. Přípravek Provera v příslušných dávkách potlačuje produkci gonadotropinů hypofýzy, což zase zabraňuje zrání folikulů; výsledkem je anovulace u žen v reprodukčním věku. Přípravek Provera v příslušných dávkách potlačuje funkci Leydigových buněk u mužů, tzn. potlačuje endogenní produkci testosteronu.

Dávka 5-10 mg medroxyprogesteron-acetátu denně po dobu 10 dní má účinek rovnající se parenterální aplikaci dávky 20 mg progesteronu denně po dobu 10 dní, optimalizující produkci estrogenem stimulovaného endometria. Perorálně podaný medroxyprogesteron-acetát také vyvolává typické progestační změny sekretu z děložního čípku (inhibuje vytvoření specifické struktury při krystalizaci sekretu připomínající list kapradí, tzv. "ferning"), a bezprostředně zvyšuje počet buněk v indexu zrání poševního epitelu.

Stejně jako progesteron je i medroxyprogesteron acetát termogenní.

Ve vysokých dávkách má medroxyprogesteron acetát protirakovinový účinek.

#### Observační studie rizika nádorového onemocnění prsu

Rozsáhlá metaanalýza observačních studií přinesla důkazy o typu a časovém vlivu HRT z hlediska rizika nádorového onemocnění prsu (viz bod 4.4).

#### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: perorálně podaný medroxyprogesteron-acetát se rychle vstřebává s maximální koncentrací dosaženou průměrně za 2-4 hodiny. Poločas perorálně podaného medroxyprogesteron-acetátu je přibližně 17 hodin. Z 90 % se váže na proteiny a vylučuje se převážně močí.

Podání s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost medroxyprogesteronu. Při podání medroxyprogesteron-acetátu v perorální dávce 10 mg užitý bezprostředně před nebo po jídle se zvýšila jeho  $C_{max}$  (51 % resp. 77 %) a průměrná AUC (18 % resp. 33 %). Poločas medroxyprogesteron-acetátu zůstal při užití s jídlem nezměněn.

Distribuce: Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 90 %. Medroxyprogesteron-acetát se váže hlavně na albumin v séru; nedochází k žádné vazbě na SHBG. Nenavázaný medroxyprogesteron-acetát reguluje farmakologickou odpověď.

Metabolismus: Po perorálním podání se medroxyprogesteron-acetát rozsáhle metabolizuje v játrech hydroxylací - redukcí kruhu A a/nebo postranního řetězce, s následnou konjugací a eliminací močí. Bylo identifikováno nejméně 16 metabolitů. Na základě výsledků studie zjišťující metabolismus

medroxyprogesteron-acetátu lze usuzovat, že cytochrom P4503A4 je primárně zapojen do celkového metabolismu medroxyprogesteron-acetátu v jaterních mikrozomech u člověka.

Eliminace: Většina metabolitů medroxyprogesteron-acetátu je vylučována močí jako glukuronidové konjugáty pouze s malým množstvím vylučovaným jako sulfáty. Průměrná procentní dávka vyloučená močí za 24 hodin u pacientů se ztukovatělými játry v podobě intaktního medroxyprogesteron-acetátu byla u dávky 10 mg 7,3 % a u dávky 100 mg 6,4 %. Eliminační poločas je u perorálně podaného medroxyprogesteron-acetátu 12-17 hodin.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Dlouhodobé intramuskulární podávání medroxyprogesteron-acetátu mělo za následek vznik tumorů prsních žláz u psů. Neexistují důkazy o kancerogenním účinku při perorální podání medroxyprogesteron-acetátu potkanům a myším. Medroxyprogesteron-acetát nebyl mutagenní v baterii genetických testů toxicity *in-vitro* nebo *in-vivo*. Medroxyprogesteron-acetát má při podání ve velkých dávkách antifertilní účinek a tudíž vysoké dávky mohou mít až do ukončení léčby negativní účinky na plodnost.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, sacharóza, tekutý parafin, stearan vápenatý, mastek, hlinitý lak indigokarmínu

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

PVC/Al blistr nebo lahvička z hnědého skla s bílým PE uzávěrem nebo HDPE lahvička s PP uzávěrem, vnitřním těsněním a výplní z bavlněného smotku, krabička

Velikost balení: blistr: 20 tablet, lahvička: 24 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/119/86-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. března 1986

Datum posledního prodloužení registrace: 5. srpna 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 7. 2025