

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provera, tabletten 5 mg
Provera, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg tablet bevat 5 mg medroxyprogesteronacetaat.
Elke 10 mg tablet bevat 10 mg medroxyprogesteronacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 mg tablet bevat 84 mg lactosemonohydraat en 1,47 mg sucrose.
Elke 10 mg tablet bevat 110 mg lactosemonohydraat en 2 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Provera, tabletten 5 mg: lichtblauwe ronde tabletten, aan de ene zijde gemerkt met een inkeping met erboven en eronder "286" en aan de andere zijde met "U".

Provera, tabletten 10 mg: witte, ronde tabletten met aan de ene zijde een inkeping en aan de andere zijde gemerkt met "Upjohn 50".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Cyclische toevoeging aan oestrogeentherapie bij de behandeling van bepaalde gevallen van primaire en secundaire amenorroe
- Disfunctionele (anovulatoire) uteriene bloeding
- Endometriose
- Adjuvans bij oestrogeentherapie: tegengaan van de effecten van oestrogenen op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen die worden behandeld met oestrogenen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire en secundaire amenorroe

De dosering bedraagt 5 tot 10 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen. Bij een door endogeen oestrogeen voorbereid endometrium treedt 3 tot 7 dagen nadat de behandeling met Provera gestopt is een dervingsbloeding op.

Disfunctionele (anovulatoire) uteriene bloeding

Een dosis van 5 tot 10 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen zal tijdens de aanvangsperiode van de therapie de bloeding tegenhouden.

Vervolgens kan deze dosering (5 tot 10 mg per dag) maandelijks vanaf de 16^e cyclusdag worden toegediend gedurende 2 tot 3 cycli. Daarna wordt de behandeling stopgezet, zodat kan worden nagegaan of de patiënte weer een normale cyclus heeft.

Een progestageendervingsbloeding zal optreden 3 tot 7 dagen nadat de behandeling met Provera gestopt is.

Endometriose

De aanbevolen dosis Provera bij deze aandoening bedraagt 10 mg, drie keer per dag vanaf de eerste dag van de cyclus, gedurende 90 opeenvolgende dagen. Bij 30 tot 40% van de behandelde patiënten kan een doorbraakbloeding optreden (zie rubriek 4.4).

Tegengaan van de effecten van oestrogenen op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen die worden behandeld met oestrogenen

Toepassing van gecombineerde oestrogeen/progestageen therapie bij postmenopauzale vrouwen dient te worden beperkt tot de laagste effectieve dosis en de kortste duur samenhangend met behandelingsdoeleinden en risico's voor de individuele vrouw en dient periodiek te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Twee behandelingsschema's kunnen worden toegepast:

- Continue sequentieel:

Per cyclus van 28 dagen oestrogeentherapie wordt er gedurende de eerste 14 dagen alleen oestrogeen gebruikt en gedurende de daarop volgende 14 dagen wordt naast de oestrogeentherapie eenmaal daags 5 of 10 mg Provera ingenomen. Meestal treedt een onttrekkingsbloeding op tijdens de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met het gebruik van Provera. Na een cyclus van 28 dagen begint op de 29^e dag een nieuwe cyclus van 28 dagen. De behandelingscycli volgen elkaar dus zonder onderbreking op.

- Cyclisch:

21 dagen oestrogeenbehandeling waarvan de laatste 12-14 dagen dienen te worden gecombineerd met eenmaal daags 5 of 10 mg Provera, gevolgd door een periode van 7 dagen zonder behandeling. Meestal treedt een onttrekkingsbloeding op tijdens het gebruik van Provera of in de daarop volgende behandelingsvrije week.

Wijze van toediening

De biologische beschikbaarheid is hoger wanneer Provera wordt ingenomen bij de maaltijd. Daarom wordt aanbevolen Provera in te nemen tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Recidiverende trombo-embolische aandoeningen
- Ernstige leveraandoeningen zoals cholestatische icterus of hepatitis (of een anamnese hiervan indien de uitslag van de leverfunctietests niet is genormaliseerd), levertumoren, Rotorsyndroom en Dubin-Johnsonsyndroom
- Zelden voorkomende aandoeningen waarvan bekend is dat ze door geslachtshormonen kunnen worden beïnvloed en die tijdens zwangerschap of het gebruik van geslachtshormonen zijn ontstaan of verergerd, te weten ernstige pruritus, cholestatische icterus, herpes gestationis, porfyrie en otosclerose

- Aanwezigheid of vermoeden van mammacarcinoom of andere geslachtshormoon-afhankelijke maligne aandoeningen
- Vaginale bloeding van onbekende oorzaak
- Bloeding van de urinewegen van onbekende oorzaak
- Afwijkingen in de mammae van onbekende oorzaak
- Contra-indicaties voor gebruik van oestrogenen in combinatie met progestagenen, zoals medroxyprogesteron
- (Vermoede) zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwingen bij gebruik van Provera als monotherapie:

Onverwachte vaginale bloeding gedurende behandeling met MPA dient onderzocht te worden.

Aangezien progestagenen een zekere mate van vochtretentie kunnen veroorzaken, dienen patiënten met aandoeningen die hierdoor kunnen worden beïnvloed (bijv. epilepsie, migraine, astma, hart- of nierfunctiestoornissen) nauwlettend te worden gecontroleerd.

Patiënten met depressie in de anamnese dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd; indien een ernstige depressie zich opnieuw mocht voordoen, dient de medicatie te worden stopgezet.

Bij sommige patiënten die met progestagenen worden behandeld, is een daling van de glucosetolerantie waargenomen. De oorzaak van die daling is nog niet opgehelderd. Diabetici die met progestagenen worden behandeld, dienen daarom ook nauwlettend te worden gecontroleerd.

De volgende laboratoriumonderzoeken kunnen door progestagenen worden beïnvloed: steroïdenconcentraties, gonadotrofineconcentraties en geslachtshormoonbindende globulineconcentraties in plasma en urine kunnen verlaagd zijn; stollingstestwaarden op protrombine (factor II), factor VII, VIII, IX en X kunnen verhoogd zijn; leverenzymen kunnen verhoogd zijn.

Een patholoog-anatoom die endometrium- of endocervicaal weefsel ter onderzoek krijgt aangeboden, dient van de behandeling met Provera op de hoogte te worden gebracht.

Bij patiënten die acute visusstoornissen, exofthalmus, diplopie of migraineachtige hoofdpijn ontwikkelen dient een zorgvuldig oftalmologisch onderzoek te worden verricht om papiloedeem of retinale vaatlaesies uit te sluiten, voordat de therapie mag worden voortgezet.

Provera dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met trombo-embolische aandoeningen in de anamnese. De arts dient bedacht te zijn op symptomen die wijzen op trombo-embolische aandoeningen (diep-veneuze trombose, longembolie, cerebrovasculaire aandoeningen en retinale trombose). Provera wordt niet aangeraden voor gebruik bij deze patiënten. Het wordt aanbevolen om met Provera te stoppen als bij een patiënt diep-veneuze trombose optreedt tijdens het gebruik van Provera.

Verlies van botmineraaldichtheid

Er zijn geen studies verricht naar de effecten van oraal toegediend medroxyprogesteronacetaat op de botmineraaldichtheid. Bij patiënten die langdurig medroxyprogesteronacetaat dienen te gebruiken, kan een beoordeling van de botmineraaldichtheid zinvol zijn (zie rubriek 5.1).

Waarschuwingen en voorzorgen m.b.t. gebruik van Provera in de indicatie “Tegengaan van de effecten van oestrogenen op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen die worden behandeld met oestrogenen”:

NB: Zie ook de waarschuwingen in de productinformatie van het oestrogeenpreparaat.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met hormoonsuppletie therapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat dient een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) te worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt toegepast. Vrouwen dient te worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts dienen te raadplegen.

Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico tenminste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een oestrogeen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie dient te worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Mammacarcinoom

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken en mogelijk ook wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:

Zowel een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI), als epidemiologische studies hebben consistent een verhoogd risico op mammacarcinoom aangetoond bij vrouwen die en gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken. Het verhoogde risico wordt na ongeveer 3 jaar gebruik zichtbaar (zie rubriek 4.8).

Het verhoogde risico wordt zichtbaar binnen enkele jaren van gebruik, maar neemt weer af tot de beginwaarde binnen enkele (maximaal 5) jaren na het beëindigen van de behandeling.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-

progestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Langdurig (tenminste 5-10 jaar) gebruik van hormoonsuppletie therapie (HST) met alleen oestrogeen-bevattende producten is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.8). Sommige studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het lange-termijn gebruik van combinatie HST duidt op een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

Hormoonsuppletie therapie (HST) is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met de betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij screening geïdentificeerd).

Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening “ernstig” is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

In geval een VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts dienen op te nemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algemene risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Dementie

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatie preparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Waarschuwingen m.b.t. gebruik van Provera in de indicatie “endometriose”:

Bij 30 tot 40% van de patiënten die voor endometriose behandeld worden, kan een doorbraakbloeding optreden. Aangezien deze spontaan stopt, wordt geen bijkomende hormoonbehandeling aanbevolen om deze bloeding te onderdrukken.

Algemeen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie, fructose intolerantie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer tijdens het gebruik van hoge doses oraal MPA aminoglutethimide wordt toegediend kan dit leiden tot een significante daling in de serumconcentratie van medroxyprogesteronacetaat.

MPA wordt in vitro primair gemetaboliseerd door hydroxylatie via CYP3A4. Specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies om de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers op MPA te beoordelen zijn niet uitgevoerd en daarom zijn de klinische effecten van CYP3A4 inductoren of remmers onbekend.

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor de P450 enzymen zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors, hebben daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroidhormonen gebruikt worden. Ook bij fytotherapeutische preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) toenemen.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een aantal meldingen duidt op een verband tussen intra-uteriene blootstelling aan progestatieve geneesmiddelen in hoge doseringen in het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij de mannelijke en vrouwelijke foetus. In dierstudies veroorzaakte medroxyprogesteron

reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Wanneer Provera tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik van Provera, dient de patiënte te worden gewaarschuwd over het mogelijke gevaar voor de foetus. Provera is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn lage waarneembare hoeveelheden van het geneesmiddel aangetroffen in de melk van moeders die MPA krijgen. Neonaten en zuigelingen die door moedermelk zijn blootgesteld aan MPA, zijn onderzocht op ontwikkelings- en gedragseffecten tijdens de puberteit. Er zijn geen negatieve effecten waargenomen. Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met Provera wordt ontraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over effecten van dit product op de rijvaardigheid. Indien bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel optreden, kunnen die een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel bevat een lijst van bijwerkingen en de frequentie ongeacht de oorzaak gebaseerd op gegevens afkomstig van klinische fase 3-onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van MPA werd beoordeeld binnen de gynaecologie. De bijwerkingen die het meest werden gemeld (>5%) waren menstruatiestoornis (18%), hoofdpijn (12%) en misselijkheid (10%).

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de onderstaande categorieën. Deze zijn als volgt:

Zeër vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem- /orgaanklasse	Zeër vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen		Geneesmiddelen- overgevoeligheid		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio- oedeem
Endocriene aandoeningen				Anovulatie
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid, nervositeit		
Zenuwstelselaan- doeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		Slaperigheid
Bloedvataandoe- ningen				Embolie en trombose
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid			
Lever- en galaandoeningen				Geelzucht, geelzucht cholestatisch

Systeem- /orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Huid- en onderhuidaan- doeningen		Alopecia, acne, urticaria, pruritus	Hirsutisme	Rash
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Menstruatie- stoornis (onregelmatig, toename, afname, spotting)	Vaginale afscheiding, pijnlijke borsten, gevoelige borsten	Galactorroe	Amenorroe, erosie van de cervix
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pyrexie, vermoeidheid	Oedeem, vochttretentie	
Onderzoeken		Gewichtstoename		Glucosetoleran- tie verlaagd, gewichtsafname
*Bijwerking post-marketing vastgesteld				

Bijwerkingen die geassocieerd worden met oestrogeen-progestageenbehandeling (zie ook rubriek 4.4):

- Borstkanker
- Endometriumhyperplasie, endometriumcarcinoom
- Geslachtshormoonafhankelijke tumoren (maligne/benigne)
- Veneuze trombose
- Myocardinfarct, cardiovasculair accident

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na overdosering met medroxyprogesteronacetaat zijn misselijkheid, buikpijn en braken als symptomen te verwachten. Er kan een dervingsbloeding optreden. Er hoeft geen therapie te worden ingesteld. Zo nodig symptomatisch en ondersteunend behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaceutische categorie: progestagenen.

ATC-code: G03DA02

Medroxyprogesteronacetaat (17a-hydroxy-6a-methylprogesteronacetaat) is een synthetisch progestageen met anti-oestrogene, anti-androgene en antigonadotrope eigenschappen. Medroxyprogesteronacetaat is een progestativum dat vrij is van oestrogene activiteit. De androgene activiteit kan als minimaal worden beschouwd.

Medroxyprogesteronacetaat diffundeert vrijelijk in de celkern waar het zich bindt aan de progesteronreceptor en uiteindelijk de transcriptie van een beperkte set genen beïnvloedt. Medroxyprogesteronacetaat remt de secretie van de hypofysaire gonadotrofinen waardoor follikelrijping wordt voorkomen, wat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd langdurige ovulatievermindering veroorzaakt. Bij mannen onderdrukt medroxyprogesteronacetaat de functie van de cellen van Leydig, waardoor de endogene testosteronproductie afneemt.

Oraal medroxyprogesteronacetaat veroorzaakt progestatieve wijzigingen in het cervix-slijm (verhindert varenkristallisatie) en wijzigt de rijpingsindex van het vaginaal epitheel door een verhoging van het aantal intermediaire cellen.

Net als progesteron is medroxyprogesteronacetaat thermogeen.

Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en carcinoom. Toevoeging van een progestageen vermindert het oestrogeen-geïnduceerde risico grotendeels bij vrouwen zonder uterus.

Effecten op de botdichtheid

Veranderingen in de botmineraaldichtheid bij volwassen vrouwen

Een studie ter vergelijking van de veranderingen in BMD bij vrouwen die DMPA-SC gebruiken met deze bij vrouwen die DMPA-IM gebruiken, toonde na twee jaar behandeling een gelijkaardig verlies in BMD tussen beide groepen. De gemiddelde procentuele veranderingen in BMD in de DMPA-SC groep zijn opgesomd in Tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de uitgangswaarde bij volwassen vrouwen die DMPA-SC gebruiken per skeletale site.

Tijd onder behandeling	Lumbale wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)	N	Gemiddelde % wijziging (95% BI)
1 jaar	166	-2,7 (-3,1 tot -2,3)	166	-1,7 (-2,1 tot -1,3)	166	-1,9 (-2,5 tot -1,4)
2 jaar	106	-4,1 (-4,6 tot -3,5)	106	-3,5 (-4,2 tot -2,7)	106	-3,5 (-4,3 tot -2,6)

BI = Betrouwbaarheidsinterval

In een andere gecontroleerde klinische studie vertoonden vrouwen die DMPA-IM gebruikten gedurende perioden gaande tot 5 jaar verminderingen van de gemiddelde BMD van 5-6% in de heup en de wervelkolom, vergeleken met een controlegroep die geen significante wijzigingen vertoonde. De vermindering van de BMD was meer uitgesproken gedurende de eerste twee jaren van gebruik, en was geringer in de loop van de volgende jaren. Gemiddelde wijzigingen van de lumbale botmineraaldichtheid van -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% en -5,4% werden waargenomen na respectievelijk 1, 2, 3, 4 en 5 jaar. De gemiddelde verminderingen van de BMD in de totale heup en de femurhals waren vergelijkbaar.

Na het staken van het gebruik van DMPA-IM steeg de BMD naar uitgangswaarden gedurende de nabehandelingsperiode. Een langere behandelingsduur was geassocieerd met een trager herstel van BMD.

In dezelfde klinische studie werden een beperkt aantal vrouwen die gedurende 5 jaar DMPA-IM hadden gebruikt, na stopzetting van het gebruik van DMPA-IM 2 jaar opgevolgd. De BMD steeg richting de uitgangswaarden gedurende de 2-jarige periode na de behandeling. Twee jaar nadat met de DMPA-injecties was gestopt, was de gemiddelde BMD op alle drie de skeletale sites gestegen, maar bleef er sprake van tekorten (zie Tabel 2 hieronder).

Tabel 2. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de uitgangswaarde bij volwassenen per skeletale site en per cohorte na 5 jaar behandeling met DMPA-IM en na 2 jaar nabehandeling of 7 jaar observatie (controle).

Tijd in de studie	Wervelkolom		Totale heup		Femurhals	
	DMPA	Controle	DMPA	Controle	DMPA	Controle
5 jaar*						
n	33	105	21	65	34	106
Gemiddelde	-5,4%	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95% BI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 jaar**						
n	12	60	7	39	13	63
Gemiddelde	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	0,0%
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95% BI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

*De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende deze periode geen hormonale anticonceptie gebruikten.

** De behandelingsgroep bestond uit vrouwen die behandeld werden met DMPA-IM gedurende 5 jaar en daarna gedurende maximum 2 jaar gevolgd werden en de controlegroep bestond uit vrouwen die gedurende 7 jaar geen hormonale anticonceptie gebruikten.

SD = Standaarddeviatie

BI = Betrouwbaarheidsinterval

BMD wijzigingen bij vrouwelijke adolescenten (12-18 jaar)

De resultaten van een open-label, niet-gerandomiseerde klinische studie betreffende DMPA-IM (150 mg IM om de 12 weken tot 240 weken (4,6 jaar), gevolgd door metingen na de behandeling) bij adolescente vrouwen (12-18 jaar) toonden ook aan dat het gebruik van IM medroxyprogesteronacetaat geassocieerd was met een significante daling van de BMD tegenover de uitgangswaarde. Bij de patiënten die ≥ 4 injecties/periode van 60 weken kregen, bedroeg de gemiddelde daling van de BMD van de lumbale wervelkolom -2,1 % na 240 weken (4,6 jaar); de gemiddelde dalingen voor de totale heup en de femurhals bedroegen respectievelijk -6,4% en - 5,4%. Zie Tabel 3.

Daarentegen vertoonde een niet-vergelijkbaar cohort van niet-vergeleken, niet-behandelde patiënten met andere initiële botparameters dan die van DMPA-gebruiksters bij 240 weken gemiddelde verhogingen van de BMD van 6,4 %, 1,7 % en 1,9 % voor respectievelijk de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

Tabel 3. Gemiddelde procentuele wijziging (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de uitgangswaarde bij adolescenten die ≥ 4 injecties per periode van 60 weken per skeletale site kregen

Duur van de behandeling	DMPA-IM	
	N	Gemiddelde % wijziging [95% BI]
BMD totale heup		
Week 60 (1,2 jaar)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Week 120 (2,3 jaar)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Week 180 (3,5 jaar)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Week 240 (4,6 jaar)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD femurhals		
Week 60	113	2,9 [-3,72; -2,15]
Week 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Week 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Week 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD lumbale wervelkolom		
Week 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Week 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Week 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Week 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

BI =Betrouwbaarheidsinterval

Resultaten van de opvolging na behandeling van adolescenten deelnemers van dezelfde studie die ten minste 1 DMPA-injectie kregen en bij wie ten minste 1 follow-up BMD-meting uitgevoerd werd na stopzetting van DMPA-IM worden weergegeven in tabel 4. Het mediane aantal injecties dat de deelnemers kregen in dit cohort gedurende de behandelingsfase was 9. Op het moment van de laatste DMPA-injectie bedroegen de procentuele wijzigingen in BMD tegenover de uitgangswaarde in dit cohort -2,7%, -4,1% en -3,9% voor respectievelijk wervelkolom, de totale heup en de femurhals. In de loop der tijd herstelden deze gemiddelde BMD-tekorten zich tot de uitgangswaarden nadat de DMPA-IM was gestaakt. Herstel tot de uitgangswaarden deed zich voor na 1,2 jaar bij de lumbale wervelkolom, na 4,6 jaar bij de totale heup en na 4,6 jaar bij de femurhals. Het is toch belangrijk te vermelden dat een groot aantal patiënten uit de studie stapten, deze resultaten zijn bijgevolg gebaseerd op een klein aantal patiënten en sommige patiënten hadden nog steeds BMD-tekorten van de totale heup na 240 weken. Een langere behandelingsduur en roken werden in verband gebracht met een langzamer herstel (zie Tabel 4 hieronder).

Tabel 4. Gemiddelde procentuele wijzigingen (95% Betrouwbaarheidsintervallen) in BMD tegenover de uitgangswaarde bij adolescenten na stopzetting van DMPA

Aantal weken na stopzetting DMPA	N	Mediaan aantal injecties	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen uitgangswaarde en einde behandeling	95% BI	Gemiddelde % wijziging (SE) tussen uitgangswaarde en post-DMPA-bezoek	95% BI
BMD totale heup						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	NVT	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
BMD femurhals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	NVT	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
BMD lumbale wervelkolom						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	NVT	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standard Error (standaardfout)

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Relatie tussen fractuurincidentie en gebruik van DMPA-IM (150 mg) bij vrouwen die zwanger kunnen worden

In een grote retrospectieve cohortstudie met gegevens van de General Practice Research Database (GPRD) werden N=41.876 vrouwen opgenomen die DMPA als anticonceptie gebruikten. De studie beschikte over gegevens van deze vrouwen gedurende de 6-24 maanden vóór het eerste gebruik van DMPA en tot gemiddeld 5,5 jaar na de eerste DMPA-injectie. Het risico op fracturen bleek over de gehele lijn zowel 'voor' als 'na' het DMPA-gebruik hoger in het DMPA-cohort dan bij de niet-gebruikers. Het risico op fracturen werd vergeleken tussen de periode 'na' de eerste DMPA-injectie versus de periode 'voor' de eerste injectie: Incident Risk Ratio = 1,01 (95% BI: 0,92; 1,11), wat erop duidt dat DMPA het risico op botfracturen niet verhoogt.

De maximale follow-up in deze studie was 15 jaar. Om die reden kunnen mogelijke effecten van DMPA die zich mogelijk na de follow-upperiode van 15 jaar voordoen, niet worden vastgesteld. Belangrijk is dat in deze studie niet vastgesteld kon worden of DMPA een effect op het aantal fracturen op latere leeftijd, bijvoorbeeld na de menopauze, heeft.

Million Women Study (MWS)

De MWS-studie was een prospectieve cohort studie die 1,084,110 vrouwen in het Verenigd Koninkrijk van 50-64 jaar includeerde, van wie 828,923 met een gedefinieerde tijd sinds menopauze geïnccludeerd werden in de voornaamste analyse van risico op borstkanker in relatie tot hormoonsuppletie therapie (HST). In totaal had 50% van de studiepopulatie HST op enig moment gebruikt. De meest huidige gebruikers van HST bij aanvang melden het gebruik van preparaten met alleen oestrogeen (41%) of oestrogeen-progestageen combinaties (50%). De gemiddelde duur van follow-up was 2,6 jaar voor analyses naar kankerincidentie en 4,1 jaar voor analyses naar mortaliteit (zie rubriek 4.4).

Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

In twee gerandomiseerde, prospectieve secundaire preventie studies (HERS en HERS II) werden de langetermijneffecten van oraal gecombineerd geconjugeerd oestrogeen (0,625 mg) met medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg) regime onderzocht in postmenopauzale vrouwen met coronaire hartziekten. 2763 Postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar en met een intacte uterus werden geïnccludeerd in de studie. De gemiddelde duur van follow-up was 4,1 jaar voor HERS en 2,7 additionele jaren (in totaal 6,8 jaar) voor HERS II (zie rubriek 4.4).

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

De WHIMS was een substudie van de WHI en includeerde 4532 voornamelijk gezonde postmenopauzale vrouwen van 65 tot 79 jaar. De effecten van gecombineerd geconjugeerd oestrogeen (0,625 mg) met medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg) of geconjugeerd oestrogeen alleen (0,625 mg) op de incidentie van waarschijnlijke dementie werden geëvalueerd versus placebo. De gemiddelde duur van follow-up was 4,05 jaar voor de combinatie van oestrogeen en medroxyprogesteronacetaat (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt medroxyprogesteronacetaat snel geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 2 tot 4 uur bereikt.

Voedsel vergroot de biobeschikbaarheid van medroxyprogesteronacetaat. Een 10 mg dosis oraal medroxyprogesteronacetaat, onmiddellijk voor of na een maaltijd ingenomen, verhoogde de gemiddelde C_{max} (51 en 77%, respectievelijk) en de gemiddelde AUC (18 en 33%, respectievelijk). De halfwaardetijd van medroxyprogesteronacetaat veranderde niet met voedselinname. Ongeveer 4,5 uur na orale innname van 500 mg medroxyprogensteronacetaat werden bij gezonde vrijwilligers maximumwaarden van 78,7 ng/ml tot 121 ng/ml waargenomen. De plasma concentratie van medroxyprogesteronacetaat stijgt lineair met de toegediende dosis.

Distributie

De eiwitbinding van medroxyprogesteronacetaat bedraagt ongeveer 90%, voornamelijk aan albumine. Medroxyprogesteronacetaat bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline.

Medroxyprogesteronacetaat en zijn metabolieten zijn verdeeld over alle weefsels, onder meer in het zenuwstelsel, de nieren en de placenta.

Medroxyprogesteronacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

Na orale dosering wordt medroxyprogesteronacetaat gemetaboliseerd in de lever via ring A en/of zijketenhydroxylering, gevolgd door conjugering en eliminatie via de urine.

Ten minste 16 metabolieten werden geïdentificeerd, waarvan sommige zijn geconjugeerd. De belangrijkste metaboliet is 6 α -methyl-6 β -17 α -21-trihydroxy-4-pregnene 3,20 dione-17-acetaat. Bij het metabolisme van medroxyprogesteronacetaat is voornamelijk cytochroom P450 3A4 primair betrokken.

Eliminatie

De meeste medroxyprogesteronacetaatmetabolieten worden via de urine uitgescheiden als glucuronideconjugaten en slechts beperkte hoeveelheden worden uitgescheiden als sulfaten. Na een 10 mg of 100 mg dosering was de gemiddelde excretie van onveranderd medroxyprogesteronacetaat via de 24-uurs urine van patiënten met vette lever 7,3% en 6,4%, respectievelijk. De eliminatie halfwaardetijd van oraal medroxyprogesteronacetaat is 12 tot 17 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese, verstoring van de fertiliteit

Langdurige intramusculaire toediening van medroxyprogesteronacetaat (DMPA) liet het ontstaan van mammatumoren in beagles zien. Er was geen bewijs van een carcinogeen effect geassocieerd met de orale toediening van MPA in ratten en muizen.

Medroxyprogesteronacetaat was niet mutageen in een serie *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitassays. In dierstudies werden bij hoge doseringen medroxyprogesteron gedurende de dracht effecten waargenomen op de ontwikkeling (gespleten gelaat in muis en konijn, afwijkende ontwikkeling van geslachtsorganen in rat en aap).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Sucrose

Maïszetmeel

Paraffine

Talk (E553b)

Calciumstearaat (E470a)

De 5 mg tabletten bevatten de kleurstof indigokarmijn (E132). De 10 mg tabletten bevatten geen kleurstoffen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisters, verpakkingen van 30 tabletten.

Glazen flacon met polyethyleen verzegeling en schroefdop, 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Provera, tabletten 5 mg	RVG 00601
Provera, tabletten 10 mg	RVG 09986

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 1969 (RVG 00601)
Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 1983 (RVG 09986)
Datum van laatste verlenging: 26 november 2014 (RVG 00601)
Datum van laatste verlenging: 28 oktober 2013 (RVG 09986)

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 5.1: 8 oktober 2020