

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provera 200 mg, tabletten

Provera 250 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Provera tabletten bevatten 200 mg of 250 mg medroxyprogesteronacetaat per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:

Provera 200 mg, tabletten bevat 0,278 mg natriumbenzoaat per tablet.

Provera 250 mg, tabletten bevat 0,347 mg natriumbenzoaat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Provera 200 mg, tabletten: witte, ronde, convexe tabletten met aan de ene zijde een breukstreep en aan de andere zijde gemerkt met "U 320".

Provera 250 mg, tabletten: witte, ronde, platte tabletten met aan de ene zijde een breukstreep en aan de andere zijde gemerkt met "U 403".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Provera kan worden toegepast bij de behandeling van hormoongevoelig inoperabel endometrium carcinoom en gemetastaseerd mammacarcinoom bij vrouwen in de menopauze.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Endometriumcarcinoom*

Doses van 200 mg tot 500 mg Provera per dag worden aanbevolen.

##### *Mammacarcinoom*

Doses van ten minste 500 mg per dag worden aanbevolen. De patiënt dient deze therapie voort te zetten, zolang de respons op de behandeling wordt waargenomen.

De respons op de hormonale therapie bij endometrium- en mammacarcinoom kan soms pas na 8 tot 10 weken manifest worden. Indien een snelle progressie van de ziekte optreedt dient de behandeling met Provera te worden gestaakt.

## 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.
- Ernstige insufficiëntia cordis
- Hypertensie en 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, Rotor-syndroom en Dubin-Johnson-syndroom
- 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
- Vaginale bloeding van onbekende oorzaak
- Bloeding van de urinewegen van onbekende oorzaak
- (Vermoede) zwangerschap
- Afwijkingen in de mammae van onbekende oorzaak

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

De volgende laboratoriumonderzoeken kunnen door progestagenen worden beïnvloed: steroidenconcentraties, gonadotrofineconcentraties en geslachtshormoonbindende globuline concentraties 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. Bovendien kan het gebruik van medroxyprogesteronacetaat gedeeltelijke bijnierinsufficiëntie (verminderde respons van de hypofysebijnier-as) veroorzaken tijdens de metyrapontest. Daarom dient te worden vastgesteld of de bijnierschors in staat is om op ACTH te reageren alvorens metyrapon wordt toegediend.

Het gebruik van Provera kan gepaard gaan met een toename van het lichaamsgewicht. Er zijn aanwijzingen dat dit het gevolg is van toename in vetweefsel en niet secundair aan een anabool effect of vochtretentie.

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

Provera kan Cushing-achtige verschijnselen veroorzaken.

Tijdens de behandeling met Provera zijn anafylactische en anafylactoïde reacties gemeld.

Bij hoge doses Provera (500 mg of meer) wordt vrijwel steeds remming van de bijnierschors gezien. Bij het staken van de behandeling dient met de mogelijkheid van bijnierschorsinsufficiëntie rekening te worden gehouden.

Medroxyprogesteronacetaat kan leiden tot een afname van ACTH- en hydrocortisonbloedspiegels.

*Trombo-embolische aandoeningen:* 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.

*Lipidenmetabolisme:* De effecten van medroxyprogesteronacetaat op lipidenmetabolisme zijn bestudeerd, maar er kon geen duidelijk effect aangetoond worden. In studies werden toenamen en afnamen in totaal cholesterol, triglyceriden en low-density lipoprotein (LDL) waargenomen. Het gebruik van Provera lijkt geassocieerd te zijn met een 15-20% afname in serumconcentraties van high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, die een beschermende werking hebben tegen hart- en vaatziekten. De klinische gevolgen van deze waarneming zijn onbekend. Voorafgaand aan het gebruik dient een mogelijk toegenomen risico op coronaire ziekten in overweging te worden genomen.

*Afname in botmineraaldichtheid:* Het gebruik van intramusculair toegediend medroxyprogesteronacetaat 150 vermindert de serumoestrogenspiegels en wordt in verband gebracht met significant verlies van botmineraaldichtheid (BMD). Er zijn geen studies verricht naar de effecten van oraal toegediend medroxyprogesteronacetaat (Provera 200 en 250 mg) op de botmineraaldichtheid. Bij patiënten die langdurig medroxyprogesteronacetaat dienen te gebruiken, kan een beoordeling van de botmineraaldichtheid zinvol zijn. Onverwachte vaginale bloeding gedurende behandeling met medroxyprogesteronacetaat dient onderzocht te worden.

*Informatie over hulpstoffen:* Provera 200 mg en 250 mg tabletten bevatten natriumbenzoaat (zie rubriek 2). Benzoaten kunnen de concentraties ongeconjugeerd bilirubine verhogen door bilirubine van albumine te verdringen, wat icterus neonatorum kan verergeren. Neonatale hyperbilirubinemie kan leiden tot kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel) en encefalopathie. Dit middel is echter niet bedoeld voor kinderen en deze waarschuwing is derhalve slechts opgenomen ter volledigheid.

Provera 200 mg en 250 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

Interacties met andere geneesmiddelen zijn incidenteel gerapporteerd, een causaal verband is echter niet aangetoond. Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen dient met de mogelijkheid van een interactie rekening te worden gehouden.

#### 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 gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

##### Borstvoeding

Er zijn lage waarneembare hoeveelheden van het geneesmiddel aangetroffen in de melk van moeders die medroxyprogesteronacetaat krijgen. Neonaten en zuigelingen die door moedermelk zijn blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat, zijn onderzocht op ontwikkelings- en gedragseffecten tijdens de puberteit. Er zijn geen negatieve effecten waargenomen. Het gebruik van Provera bij borstvoeding 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 zouden die een invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onderstaande tabel bevat een lijst van bijwerkingen en de frequentie, ongeacht de oorzaak gebaseerd op gegevens afkomstig van 1.337 patiënten die MPA ontvingen in 4 belangrijke onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van MPA voor oncologische indicaties werd beoordeeld.

De meest gemelde bijwerkingen voor medroxyprogesteronacetaat in klinische oncologiestudies (komt voor bij minder dan 10% van de patiënten) omvatten slaperigheid, duizeligheid, braken, oedeem. Congestief hartfalen en longembolie zijn soms voorgekomen (tussen 0,1% en 1% van de patiënten) en myocardinfarct en herseninfarct zijn zelden voorgekomen (in minder dan <0,1% van de patiënten).

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

Vaak	(≥1/100, <1/10)
Soms	(≥1/1.000, <1/100)
Zelden	(≥1/10.000, <1/1.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/or-gaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuun-systeemaandoeningen		Angio-oedeem	Geneesmid-delenoverge-voeligheid	Anafylactische re-actie, anafylac-to-ide reactie

<b>Endocriene aandoeningen</b>		Cushingoïde verschijnselen		Anovulatie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Gewichtsfluctuaties, toegenomen eetlust	Verergering van diabetes mellitus, hypercalciëmie		
<b>Psychische stoornissen</b>	Slapeloosheid	Depressie, euforische stemming, libido-verlies	Nervositeit	Verwarde toestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, trillen		Herseninfectie, slaperigheid	Epilepsie, verslapping van de aandacht, adrenerg syndroom, migraine
<b>Oogaandoeningen</b>				Retinale embolie en trombose, diabetische cataract, afgenomen gezichtsvermogen
<b>Hartaandoeningen</b>		Congestief hartfalen	Myocardinfarct	Tachycardie, hartkloppingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Tromboflebitis	Embolie en trombose, hypertensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Longembolie		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Braken, obstipatie, misselijkheid	Diarree, droge mond		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Geelzucht	Abnormale leverfunctie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Hyperhidrose	Acne, hirsutisme	Alopecia, rash	Urticaria, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Spierspasmen		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				Glycosurie

<b>Voort-plan-tings-stelsel en borstaandoeningen</b>		Menstruatie- stoornis (onregelmatig, toename, afname, spotting), pijnlijke borsten		Erosie van de cervix, amenorroe, gevoelige borsten, vaginale afscheiding, galactorroe
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Oedeem / vochtretentie, vermoeidheid		Malaise, pyrexie	
<b>Onderzoeken</b>			Verlaagde glucosetolerantie	Verhoging van het aantal witte bloedcellen, verhoging van het aantal bloedplaatjes

\*Bijwerking post-marketing vastgesteld

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonen en gerelateerde stoffen, progestagenen, ATC-code: L02AB02

Medroxyprogesteronacetaat is een synthetisch progestageen met antioestrogene, antiandrogene en antigonadotrope eigenschappen.

Medroxyprogesteronacetaat is een progestativum dat vrij is van oestrogene activiteit. De androgene activiteit kan als minimaal worden beschouwd.

Medroxyprogesteronacetaat remt de secretie van de hypofysaire gonadotrofinen waardoor follikelrijping wordt voorkomen, wat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd langdurige ovulatierepressie veroorzaakt. Bij mannen onderdrukt medroxyprogesteronacetaat de functie van de cellen van Leydig, waardoor de endogene testosteronproductie afneemt.

Het effect van farmacologische doses van medroxyprogesteronacetaat bij hormoongevoelige neoplasmata kan mogelijk worden verklaard door de werking van dit preparaat op de hypofysaire/gonadale as, op de oestrogenreceptoren en op het steroïdenmetabolisme in de weefsels. Studies geven aan dat hoge doses medroxyprogesteronacetaat een duidelijke objectieve en subjectieve verbetering kunnen bewerkstelligen bij patiënten met inoperabel, recidiverend of gemetastaseerd endometriumcarcinoom.

Hoge doses medroxyprogesteronacetaat geven een gemiddelde objectieve remissie bij 30 tot 40 % van de vrouwen in de menopauze met metastasering van het mammacarcinoom. Uit studies is gebleken dat dit voornamelijk geldt voor de behandeling van metastases in de weke weefsels, de longen, de pleura of het bot.

## 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 inname van 500 mg medroxyprogesteronacetaat 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, ondermeer 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 sommigen zijn geconjugeerd. De belangrijkste metaboliet is 6a-methyl-6 $\beta$ -17a-21-trihydroxy-4-pregnene 3,20 dione-17-acetaat. Bij het metabolisme van medroxyprogesteronacetaat is voornamelijk cytochroom P450 3A4 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 medroxyprogesteronacetaat 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**

Maïszetmeel  
Natriumcarboxymethyl-gemodificeerd zetmeel  
Microkristallijn cellulose (E460)  
Gelatine  
Macrogol 400  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Natriumdocusaat  
Natriumbenzoaat (E211)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

- Glazen flacons met 50 tabletten.
- PVC/aluminium blisterverpakkingen van 50 tabletten.
- HDPE potten, afgesloten met een polypropylene (PP) dop, met 50 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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 200 mg, tabletten	RVG 10597
Provera 250 mg, tabletten	RVG 10598

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 1984  
Datum van laatste verlenging: 12 december 2014



## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft rubriek 6.5: 5 september 2023