⑥ Iné	✔ **PROVERA 5 mg tbl 20x5 mg (blis.PVC/Al)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 6.B

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-30 18:09:54**
Interné číslo záznamu:	**1600**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**54/0119/86-CS**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**97132**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03D - Gestagény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03DA - Deriváty pregnénu**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**03/1986**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PROVERA 5 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg medroxyprogesterónacetátu (MPA).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje tiež 84,2 mg monohydrátu laktózy a 1,5 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Svetlomodré, okrúhle tablety. Na jednej strane je na oboch častiach rozdelených deliacou ryhou vyryté logo “286”. Na druhej strane je vyryté logo “U”.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PROVERA sa používa pri diagnostikovaní primárnej amenorey a diagnostikovaní a liečbe sekundárnej amenorey.

PROVERA je indikovaná v nasledovných prípadoch:

- liečba dysfunkčného (anovulačného) krvácania z maternice,
- liečba endometriózy,
- potlačenie účinkov estrogénov na endometrium u žien po menopauze liečených estrogénmi (hormonálna liečba),
- liečba vazomotorických prejavov počas menopauzy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Primárna a sekundárna amenorea

Diagnostika: 2,5 až 10 mg denne počas 5 – 10 dní.

Na liečbu sekundárnej amenorey sa podáva 2,5 až 10 mg denne počas 5 – 10 dní po dobu 3 po sebe nasledujúcich cyklov. U pacientov s hypotrofiou endometria sa majú estrogény podávať súbežne s liekom PROVERA.

Dysfunkčné (anovulačné) krvácanie z maternice

2,5 až 10 mg denne počas 5 – 10 dní po dobu 2 až 3 cyklov a potom sa má liečba vysadiť, aby sa zistilo, či dysfunkcia ustúpila. Ak dôjde ku krvácaniu zo slabo proliferatívneho endometria, estrogény sa majú podávať súbežne s liekom PROVERA.

Potlačenie endometriálneho účinku estrogénu u postmenopauzálnych žien liečených estrogénmi (hormonálna liečba).

Ženám, ktoré užívajú 0,625 mg konjugovaného estrogénu alebo ekvivalentnú dennú dávku iného estrogénu sa tablety PROVERY môžu podávať v jednom z dvoch dávkovacích režimov:

- Kontinuálny režim: PROVERA 5 mg tablety 2,5 až 5 mg denne.
- Sekvenčný režim: PROVERA5 mg tablety 5 až 10 mg denne počas 10 – 14 po sebe nasledujúcich dní 28-dňového alebo mesačného cyklu.

Endometrióza

10 mg trikrát denne počas 90 dní počnúc 1. dňom menštruačného cyklu.

Vazomotorické príznaky počas menopauzy

V tejto indikácii sa odporúča kontinuálne podávanie PROVERY v dávke 10 – 20 mg denne.

Porucha funkcie pečene

Žiadne klinické štúdie nehodnotili vplyv ochorenia pečene na farmakokinetiku MPA. Avšak, MPA sa takmer výlučne eliminuje hepatálnym metabolizmom a u pacientov so závažnou pečeňovou nedostatočnosťou sa môžu steroidné hormóny nedostatočne metabolizovať (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Porucha funkcie obličiek

Žiadne klinické štúdie nehodnotili vplyv ochorenia obličiek na farmakokinetiku MPA. Avšak, MPA sa takmer výlučne eliminuje hepatálnym metabolizmom, preto u pacientov s insuficienciou obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

PROVERA je u pacientov kontraindikovaná v nasledovných prípadoch:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- v prípade predpokladaného alebo potvrdeného tehotenstva,
- v prípade nediagnostikovaného vaginálneho krvácania,
- pri poruche funkcie pečene,
- pri nádorovom ochorení prsníka alebo rodidiel alebo pri podozrení na toto ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

- Neočakávané vaginálne krvácanie, ktoré sa objaví počas liečby je potrebné vyšetriť.

- PROVERA môže spôsobiť retenciu tekutín, preto je potrebné s opatrnosťou postupovať u pacientov s prítomnými ochoreniami, pri ktorých je pravdepodobné zhoršenie stavu vplyvom zadržiavania tekutín.

- Pacientov s liečbou klinickej depresie v anamnéze treba pozorne sledovať počas liečby PROVEROU.

- U niektorých pacientov užívajúcich PROVERU sa môže vyskytnúť zníženie glukózovej tolerancie. Počas liečby je potrebné starostlivo sledovať pacientov s potvrdenou cukrovkou.

- Patológ má byť informovaný, že pacienti užívali PROVERU, pokiaľ bude vyšetrovať tkanivo endometria alebo cervixu.
- Lekár má byť informovaný, že používanie PROVERY môže znížiť hladiny nasledovných endokrinných biomarkerov:

1. Steroidov v plazme/v moči (napr. kortizol, estrogén, pregnandiol, progesterón, testosterón)
2. Gonadotropínov v plazme/v moči (napr. LH a FSH)
3. Globulínu viažuceho pohlavné hormóny

- Liečba sa nemá podávať v prípade náhlej čiastočnej alebo úplnej straty zraku alebo v prípade náhleho nástupu proptózy, diplopie alebo migrény až do vyšetrenia tohto stavu. Ak vyšetrenie odhalí edém papily alebo retinálne cievne lézie, liečba sa už nesmie opätovne podať.
- Nezistila sa príčinná súvislosť medzi PROVEROU a indukciou trombotických alebo tromboembolických porúch, avšak PROVERA sa neodporúča u pacientov s anamnézou venóznej tromboembólie (VTE). Vysadenie PROVERY sa odporúča u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinie VTE.

Liečba vazomotorických prejavov počas menopauzy / Potlačenie účinkov estrogénov na endometrium u žien po menopauze liečených estrogénmi (hormonálna liečba):

Iné dávky perorálnych konjugovaných estrogénov s medroxyprogesterónacetátom a ďalšie kombinácie a liekové formy hormonálnej terapie (HT) sa neskúmali v štúdii WHI (Women’s Health Initiative) (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti, Klinické štúdie, Štúdia WHI) a bez porovnávacích údajov sa majú tieto riziká považovať za podobné.

Karcinóm prsníka

Zaznamenalo sa, že použitie kombinovanej liečby perorálneho estrogénu a progesterónu u postmenopauzálnych žien zvyšuje riziko karcinómu prsníka. Výsledky z randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie, štúdie WHI a epidemiologických štúdií (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti, Klinické štúdie) preukázali zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinácie estrogén/progesterón v rámci HT počas niekoľkých rokov. V klinickej štúdii WHI s konjugovanými konskými estrogénmi (conjugated equine estrogens – CEE) a s PROVEROU a v observačných štúdiách sa nadmerné riziko zvyšuje s dĺžkou užívania (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania). Zaznamenalo sa tiež, že použitie estrogénu a progesterónu spôsobuje zvýšenie počtu abnormálnych mamogramov, ktoré si vyžadujú ďalšie

vyšetrenie.

Kardiovaskulárne poruchy

Estrogény s progesterónmi alebo bez nich sa nemajú používať na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení. V niekoľkých randomizovaných, prospektívnych štúdiách skúmajúcich dlhodobé účinky (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania) kombinovaných režimov estrogén/progesterón u žien po menopauze sa zaznamenalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je infarkt myokardu, koronárna choroba srdca, mozgová príhoda a venózna tromboembólia.

- Choroba koronárnych arterií

Z randomizovaných kontrolovaných štúdií nie je k dispozícii žiadny dôkaz o kardiovaskulárnom prínose pri kontinuálnom užívaní konjugovaných estrogénov a medroxyprogesterónacetátu (MPA). Dve veľké klinické štúdie [WHI CEE/MPA a štúdia HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti, Klinické štúdie) preukázali možné zvýšené riziko kardiovaskulárnej morbidity v prvom roku užívania a žiadny celkový prínos.

V štúdii WHI CEE/MPA sa pozorovalo zvýšené riziko príhod koronárnej choroby srdca (definovanej ako nefatálny infarkt myokardu a úmrtie na koronárnu chorobu srdca) u žien užívajúcich CEE/MPA v porovnaní so ženami, ktoré dostávali placebo (37 oproti 30 na 10 000 pacientorokov). Zvýšenie rizika VTE sa zaznamenalo v prvom roku a pretrvávalo počas sledovaného obdobia (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

- Mozgová príhoda

V štúdii WHI CEE/MPA sa pozorovalo zvýšené riziko mozgovej príhody u žien užívajúcich CEE/MPA v porovnaní so ženami, ktoré dostávali placebo (29 oproti 21 na 10 000 pacientorokov). Zvýšenie rizika sa pozorovalo v prvom roku a pretrvávalo počas sledovaného obdobia (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

- Venózna tromboembólia/Pľúcna embólia

HT je spojená s vyšším relatívnym rizikom rozvoja venóznej tromboembólie (VTE), t.j. hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. V štúdii WHI CEE/MPA bola dvojnásobne väčšia miera VTE, vrátane hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie, pozorovaná u žien užívajúcich CEE/MPA v porovnaní so ženami, ktoré dostávali placebo. Zvýšenie rizika sa pozorovalo v prvom roku a pretrvávalo počas sledovaného obdobia (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Demencia

V štúdii WHIMS (Women’s Health Initiative Memory Study) (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti, Klinické štúdie), doplnkovej štúdii WHI, CEE/MPA sa zaznamenalo zvýšené riziko pravdepodobnej demencie u žien po menopauze vo veku 65 rokov alebo starších. Navyše, CEE/MPA liečba nezabránila miernej kognitívnej poruche u týchto žien. Používanie hormonálnej liečby na zabránenie demencii alebo miernej kognitívnej poruchy u žien vo veku 65 rokov alebo starších sa neodporúča.

Karcinóm vaječníkov

Súbežné používanie liekov so samotným estrogénom alebo estrogénom a progesterónom u postmenopauzálnych žien počas piatich rokov alebo dlhšie, bolo spojené so zvýšeným rizikom karcinómu vaječníkov v niektorých epidemiologických štúdiách. Pacienti, ktorí v minulosti užívali samotný estrogén alebo estrogén s progesterónom, nemali zvýšené riziko karcinómu vaječníkov. Iné štúdie nepreukázali významnú súvislosť. V štúdii WHI CEE/MPA sa zaznamenalo, že estrogén a progesterón zvyšujú riziko karcinómu vaječníkov, ale toto riziko nebolo štatisticky významné. V jednej štúdii boli ženy, ktoré užívajú HRT, vystavené zvýšenému riziku smrteľného karcinómu vaječníkov.

Anamnéza a odporúčania pre fyzické vyšetrenie

Pred začatím akejkoľvek hormonálnej terapie sa má preskúmať kompletná zdravotná a rodinná anamnéza. Vyšetrenie pred liečbou a pravidelné fyzické vyšetrenia majú obsahovať špeciálnu zmienku o krvnom tlaku, prsníkoch, bruchu a panvových orgánoch vrátane cervikálnej cytológie.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie aminoglutetimidu a PROVERY môže značne znížiť biologickú dostupnosť PROVERY. Pacienti, ktorí užívajú vysoké dávky perorálneho MPA, majú byť upozornení na možnosť zníženej účinnosti pri používaní aminoglutetimidu.

Zriedkavo boli hlásené interakcie s inou liečbou (vrátane perorálnych antikoagulancií), ale kauzalita nebola určená. Možnosť interakcie je treba mať na pamäti u pacientov

súbežne liečených inými liekmi.

Metabolizmus progestagénov môže byť zvýšený pri súbežnom užívaní látok, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicin, rifabutin, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukčné vlastnosti, ak sa súbežne užívajú so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum) môžu indukovať metabolizmus progestagénov. Z klinického hľadiska môže zrýchlený metabolizmus progestagénov viesť k zníženiu účinku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

PROVERA je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

Niektoré správy naznačujú, za určitých okolností, súvislosť medzi intrauterinnou expozíciou progestačným liekom v prvom trimestri tehotenstva a abnormalitami genitálií u plodov.

Ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, je potrebné informovať pacientku o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

MPA a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka. Neexistuje dôkaz, že to predstavuje riziko pre dojčené dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv PROVERY na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa systematicky neskúmal.

4.8 Nežiaduce účinky

V tabuľke nižšie je uvedený zoznam nežiaducich liekových reakcií s frekvenciami výskytu (veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov) založenými na údajoch zo všetkých príčinných súvislostí v klinických štúdiách fázy 3, v ktorých sa vyhodnocovala účinnosť a bezpečnosť DMPA v gynekológii. Najčastejšie hlásenými (> 5%) nežiaducimi liekovými reakciami boli dysfunkčné krvácanie z maternice (19 %), bolesť hlavy (12 %), nauzea

(10 %).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť na liek		Anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia, Angioedém
Poruchy endokrinného systému				Predĺžená anovulácia
Psychické poruchy		Depresia, insomnia, nervozita		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat		Somnolencia
Poruchy ciev				Embólia a trombóza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea			
Poruchy pečene a žlčových ciest				Žltačka, cholestatická žltačka