

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provera 100 mg Tabletten
Provera 250 mg Tabletten
Provera 400 mg Tabletten
Provera 500 mg Tabletten

Medroxyprogesteronacetaat.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Provera 100 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg Tabletten bevatten respectievelijk 100 mg, 250 mg, 400 mg en 500 mg medroxyprogesteronacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Provera 100 mg Tabletten bevat 0,139 mg natriumbenzoaat per tablet.
Provera 250 mg Tabletten bevat 0,347 mg natriumbenzoaat per tablet.
Provera 400 mg Tabletten bevat 0,555 mg natriumbenzoaat per tablet.
Provera 500 mg Tabletten bevat 0,694 mg natriumbenzoaat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palliatieve behandeling van hormoonafhankelijke neoplasieën.

Provera werd met succes gebruikt om regressie te induceren in borst- en endometriumcarcinomen.

In hoge dosissen was Provera vooral nuttig in de behandeling van borstcarcinomen en in het bekomen van subjectieve verbeteringen bij patiënten in de terminale fase, namelijk het verlichten van de pijn en het verbeteren van de performance index.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Endometriumcarcinoom

Een dosis Provera van 100 tot 400 mg/dag is aanbevolen.

Borstcarcinoom

Een dosis van 400 tot 500 mg/dag is aanbevolen.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang een respons wordt waargenomen.

Een reactie op de hormonale therapie voor endometrium- of borstkanker wordt soms pas na 8 tot 10 weken therapie merkbaar. Bij een snelle progressie van de ziekte op om het even welk moment tijdens de therapie moet de behandeling met Provera worden gestaakt.

Provera wordt niet aanbevolen als primaire therapie, maar als adjuvante en palliatieve behandeling bij gevorderde, inoperabele gevallen, zoals van de recurrerende of metastatische aandoeningen.

Leverinsufficiëntie: geen enkel onderzoek heeft het effect van een leveraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat geëvalueerd. Medroxyprogesteronacetaat wordt echter bijna uitsluitend door levermetabolisme geëlimineerd en steroïde hormonen kunnen weinig worden gemetaboliseerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie: geen enkel onderzoek heeft het effect van een nieraandoening op de farmacokinetiek van medroxyprogesteronacetaat geëvalueerd. Daar medroxyprogesteronacetaat echter bijna uitsluitend via het levermetabolisme wordt uitgescheiden, zou geen aanpassing van de dosering nodig zijn bij vrouwen met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Provera Tabletten zijn bestemd voor orale toediening.

Provera moet worden ingenomen gedurende of onmiddellijk na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van medroxyprogesteronacetaat is gecontra-indiceerd in geval van:

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, medroxyprogesteronacetaat, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- zwangerschap of vermoeden van zwangerschap
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen
- borstpathologie van onbepaalde oorsprong
- tromboflebitis, trombo-embolische stoornissen
- ernstige leverinsufficiëntie
- hypercalciëmie bij patiënten met botmetastasen
- abortus

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van onverwachte vaginale bloedingen tijdens een behandeling met medroxyprogesteronacetaat moet het voorwerp van onderzoeken uitmaken.

Medroxyprogesteronacetaat kan een zekere mate van waterretentie veroorzaken. Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten met aandoeningen die negatief kunnen beïnvloed worden door deze factor, namelijk hypertensie, epilepsie, migraine, astma, vermindering van de hart- of nierwerking.

Patiënten met antecedenten van depressie dienen van dichtbij gevolgd te worden tijdens een behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

Sommige patiënten die met progestativa werden behandeld, vertoonden een daling van de glucosetolerantie. De mechanismen van deze daling zijn nog niet opgehelderd. Diabetespatiënten die met progestativa worden behandeld, dienen daarom nauwlettend te worden gevolgd.

Indien endocervicaal of endometriaal weefsel wordt afgenomen voor een onderzoek, dient de anatomopatholoog te worden geïnformeerd over de behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

De arts/het laboratorium moet ervan op de hoogte gebracht worden dat het gebruik van medroxyprogesteronacetaat de concentraties van de volgende endocriene biologische merkers kan verminderen:

- a. Steroïden in het plasma/de urine (bv. cortisol, oestrogeen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
- b. Gonadotrofinen in het plasma/de urine (bv. luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH))
- c. Globuline die het geslachtshormoon fixeert.

Metyrapontest: het gebruik van medroxyprogesteronacetaat in de oncologische indicaties kan een gedeeltelijke ontoereikendheid van de bijnierwerking (vermindering van de respons van het hypofyse-bijniersysteem) veroorzaken tijdens de metyrapontest. Bijgevolg zal het vermogen van de bijnierschors om te reageren op ACTH moeten aangetoond worden alvorens metyrapon toe te dienen.

In geval van plots optredend gedeeltelijk of totaal verlies van het gezichtsvermogen of in geval van plots optredende exoftalmie, dubbelzien of migraine mag Provera niet eerder dan na een onderzoek opnieuw worden toegediend. Indien het onderzoek wijst op papillair oedeem of retinale vasculaire letsels, mag Provera niet opnieuw worden toegediend.

Geen enkel oorzakelijk verband werd aangetoond tussen het gebruik van medroxyprogesteronacetaat en de inductie van trombotische of trombo-embolische stoornissen; medroxyprogesteronacetaat wordt echter niet aanbevolen bij patiëntes met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie. Het stopzetten van medroxyprogesteronacetaat wordt aanbevolen bij patiëntes die een veneuze trombo-embolie ontwikkelen gedurende een behandeling met medroxyprogesteronacetaat.

In sommige gevallen kan medroxyprogesteronacetaat cushingoïde symptomen veroorzaken zoals een vollemaansgezicht, waterretentie, glucose-intolerantie en arteriële hypertensie. Sommige patiënten onder medroxyprogesteronacetaat kunnen een onderdrukking van de bijnierwerking vertonen. Medroxyprogesteronacetaat kan de bloedconcentraties van ACTH en hydrocortisone verminderen.

Meningeoom:

Er zijn gevallen van meningeoom (enkelvoudige en meervoudige) gemeld bij patiënten die gedurende langere tijd (enkele jaren) werden behandeld met medroxyprogesteronacetaat. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeoom in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet per geval de noodzaak van verdere behandeling met medroxyprogesteronacetaat zorgvuldig worden overwogen, rekening houdend met de individuele voordelen en risico's. In sommige gevallen werd krimp van het meningeoom waargenomen na stopzetting van de behandeling met depot medroxyprogesteronacetaat.

Vermindering van de botmineraaldensiteit:

De effecten van oraal toegediend medroxyprogesteronacetaat op de botmineraaldensiteit zijn niet onderzocht.

Men dient een evaluatie van de botmineraaldensiteit te overwegen bij bepaalde patiëntes die langdurig medroxyprogesteronacetaat gebruiken.

Informatie over hulpstoffen

Provera 100 mg, 250 mg, 400 mg en 500 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 100 mg, 250 mg, 400 mg en 500 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 aminoglutethimide concomitant met hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat toegediend wordt, kunnen de serumconcentraties van medroxyprogesteronacetaat significant verminderd zijn. De patiënten die hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat gebruiken, dienen verwittigd te worden van de mogelijkheid van een geringere doeltreffendheid gedurende de inname van aminoglutethimide.

Medroxyprogesteronacetaat wordt *in vitro* gemetaboliseerd, voornamelijk door hydroxylatie via CYP3A4. Er werden geen specifieke studies naar geneesmiddeleninteractie uitgevoerd die de klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers op medroxyprogesteronacetaat evalueren. De klinische effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers zijn derhalve onbekend.

Het metabolisme van de progestativa kan versterkt zijn wanneer de patiënten geneesmiddelen toegediend krijgen die de leverenzymen van het cytochroom induceren, in het bijzonder de enzymen van het cytochroom P450, zoals de anticonvulsiva (bv. barbituraten, fenytoïne of carbamazepine) of de geneesmiddelen bestemd

voor de behandeling van infecties (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine). De doeltreffendheid van de behandeling bij de patiënten die tegelijkertijd progestativa en enzyminductoren gebruiken, dient nauwgezet te worden opgevolgd door de arts.

Progestativa kunnen het ciclosporinemetabolisme inhiberen, met als gevolg dat de plasmaconcentraties van ciclosporine verhogen. Hierdoor ontstaat er een hoger risico op toxiciteit.

Fytotherapeutische bereidingen op basis van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van medroxyprogesteronacetaat versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Medroxyprogesteronacetaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Bepaalde rapporten suggereren een verband tussen de intra-uteriene blootstelling aan progestativa gedurende het eerste trimester van de zwangerschap en genitale afwijkingen bij de foetussen.

Kinderen geboren uit onbedoelde zwangerschappen die optreden 1 tot 2 maanden na een injectie van medroxyprogesteronacetaat in de vorm van een inspuitable suspensie, kunnen een verhoogd risico op een laag geboortegewicht vertonen, een factor die op zijn beurt geassocieerd is met een verhoogd risico op neonatale sterfte.

Het risico is gering in de mate waarin zwangerschappen tijdens een behandeling met medroxyprogesteronacetaat weinig frequent zijn. Men beschikt over geen definitieve gegevens over de andere vormen van medroxyprogesteronacetaat.

Indien medroxyprogesteronacetaat gebruikt wordt gedurende de zwangerschap of indien de patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling, dient zij op de hoogte te worden gebracht van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Medroxyprogesteronacetaat en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Niets laat toe te geloven dat dit risico's inhoudt voor de pasgeboren zuigeling. Toch is de toediening van medroxyprogesteronacetaat gedurende de borstvoeding afgeraden.

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

Er zijn geen effecten vastgesteld op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, gerangschikt per orgaansysteem, werden geassocieerd met het gebruik van medroxyprogesteronacetaat:

Stelsel/ orgaanklasse	Vaak ≥ 1/100, <1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, goedaardig, kwaadaardig en niet- gespecificeerd				Meningeoom
Immuunsysteem aandoeningen			Geneesmiddel overgevoeligh eid	Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene		Effecten van het		Langdurige anovulatie

aandoeningen		corticoïde type,		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsschommelingen, verhoogde eetlust	Verergering van diabetes mellitus, hypercalciëmie		
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie, euforie, verandering van libido	Zenuwachtigheid	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, beven		Herseneninfarct, slaperigheid	Concentratiestoornissen, adrenergische effecten
Oogaandoeningen				Retinale embolie en trombose, diabetisch cataract, problemen met het zicht
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen	Myocardinfarct	Tachycardie, palpitaties
Bloedvataandoeningen		Tromboflebitis	Tromboembolische stoornissen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Longembolie		
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, verstopping, misselijkheid	Diarree, droge mond		
Lever- en galaandoeningen			Geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Angio-oedeem, acne, hirsutisme	Alopecie, huiduitslag	Urticaria, pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen				Glycosurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Abnormale baarmoederbloedingen (onregelmatig, toename, afname), pijn in de borsten		Amenorroe, uteriene cervicale erosie, cervicale afscheiding, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem/watretentie, vermoeidheid *		Malaise, pyrexie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen		
Onderzoeken			Verminderde glucosetolerantie,	Afwijkende leverfunctietest, toename van het aantal

			verhoogde bloeddruk	witte bloedcellen, toename van het aantal bloedplaatjes
--	--	--	------------------------	---

* Reacties op de injectieplaats zijn in verband gebracht met het gebruik van injecteerbare vormen van medroxyprogesteronacetaat.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Patiënten die farmacologische dosissen (400 mg per dag of meer) medroxyprogesteronacetaat toegediend krijgen voor de behandeling van kanker, kunnen occasioneel effecten vertonen die gelijk zijn op de effecten die gepaard gaan met een overdosering van glucocorticoïden. In deze gevallen is alleen observatie van de patiënten aanbevolen; een vermindering van de dosis mag overwogen worden. Er zijn geen symptomen van acute overdosering vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

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

Provera is een progestativum dat vrij is van oestrogene activiteit. De androgene activiteit kan als minimaal worden beschouwd. In adequate dosissen inhibeert Provera de secretie van hypofysaire gonadotrofinen, waardoor folliculaire rijping en ovulatie bij de vrouw in de vruchtbare leeftijd worden verhinderd. Bij de man onderdrukken geschikte dosissen Provera de functie van de Leydig cellen en vandaar de productie van endogeen testosteron.

Een dagelijkse dosis gedurende 10 dagen van 5 of 10 mg medroxyprogesteronacetaat veroorzaakt hetzelfde effect als de dagelijkse parenterale toediening van 20 mg progesteron, namelijk een optimale secretoire wijziging in een door oestrogenen gesensibiliseerd endometrium. Oraal medroxyprogesteronacetaat veroorzaakt tevens typische progestatieve wijzigingen in het cervixslijm (verhindert varenkristallisatie) en wijzigt de rijpingsindex van het vaginale epitheel door een verhoging van het aantal intermediaire cellen.

De doeltreffendheid van farmacologische dosissen van Provera bij bepaalde vormen van hormoonafhankelijke kankers houdt waarschijnlijk verband met een activiteit ter hoogte van de hypothalamo-hypofyso-gonadale as en de oestrogenreceptoren alsook met het metabolisme van steroïden in het weefsel. In primaire culturen van maligne kankercellen van het endometrium stimuleert medroxyprogesteronacetaat de DNA-synthese in de cellen zonder oestrogen- en progestageenreceptoren. In receptorpositieve cellen daarentegen wordt de DNA-synthese geïnhibeerd. Hoge dosissen medroxyprogesteronacetaat zijn bovendien in staat de structuur van de celmembraan in belangrijke mate te wijzigen, wat de verstoring van een aantal membraanfuncties tot gevolg heeft.

Net als progesteron is medroxyprogesteronacetaat thermogeen. Een activiteit van het corticoïde type kan zich manifesteren bij toediening van zeer hoge dosissen, zoals bij de behandeling van bepaalde kankers (500 mg of meer per dag).

Op basis van de resultaten van een Franse epidemiologische case-control studie is een verband tussen medroxyprogesteronacetaat en meningeoom waargenomen. Deze studie was gebaseerd op gegevens van het Franse nationale systeem voor gezondheidsgegevens (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 18.061 vrouwen die een intracraniale operatie voor meningeoom ondergingen en

90.305 vrouwen zonder meningeoom. De blootstelling aan injecteerbaar medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3ml werd vergeleken tussen vrouwen die intracraniale chirurgie voor meningeoom hadden ondergaan en vrouwen zonder meningeoom. Uit analyses bleek een verhoogd risico op meningeoom bij gebruik van medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3 ml (9/18.061 (0,05 %) versus 11/90.305 (0,01 %), OR 5,55 (95 % BI 2,27-13,56)). Dit verhoogde risico lijkt voornamelijk te worden veroorzaakt door langdurig gebruik (≥ 3 jaar) van medroxyprogesteronacetaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Medroxyprogesteronacetaat wordt snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. Vier en een half uur na orale inname van 500 mg medroxyprogesteronacetaat werden bij gezonde vrijwilligers maximale plasmawaarden van 78,7 ng/ml tot 121 ng/ml waargenomen.

Toediening met voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van medroxyprogesteronacetaat. Een orale dosis van 10 mg medroxyprogesteronacetaat, onmiddellijk vóór of na de maaltijd ingenomen, verhoogde de gemiddelde medroxyprogesteronacetaat C_{max} (maximale concentratie) (respectievelijk 51 en 77 %) en de gemiddelde AUC (oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve) (respectievelijk 18 en 33 %). De halveringstijd van medroxyprogesteronacetaat werd niet beïnvloed door de inname van voedsel.

De plasma-eiwitbinding van medroxyprogesteron bedraagt ongeveer 90 tot 95 %. Na orale toediening wordt de eliminatie van medroxyprogesteron gekenmerkt door een bi- en tri-exponentiële farmacokinetiek. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 60 uur. Medroxyprogesteron wordt voornamelijk via galsecretie geëxcreteerd in de feces. Ongeveer 44 % van een orale dosis wordt geëxcreteerd in de urine. De urinaire metabolieten kunnen onderverdeeld worden in 4 groepen:

1. niet-geconjugeerde neutrale metabolieten;
2. glucuronidegeconjugeerde neutrale metabolieten;
3. sulfaatgeconjugeerde neutrale metabolieten;
4. enzymresistente zuurfractie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Provera tabletten bevat maïszetmeel, natriumcarboxymethyl zetmeel (type A), microkristallijne cellulose, gehydrolyseerde gelatine (Byco C), macrogol 400, magnesiumstearaat, natriumdocusaat- (85 %) en natriumbenzoaat- (15 %) poeder (E211).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Op kamertemperatuur (15-25°C) bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Provera tabletten zijn verpakt in een plastic (hoge dichtheid polyethyleen - HDPE) fles afgesloten met een plastic (polypropyleen) dop.

Provera 100 mg: fles met 50 tabletten.

Provera 250 mg: fles met 40 tabletten.

Provera 400 mg: fles met 25 tabletten.

Provera 500 mg: fles met 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8. NUMMERS HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Provera 100 mg Tabletten : BE061731
Provera 250 mg Tabletten : BE130654
Provera 400 mg Tabletten : BE140393
Provera 500 mg Tabletten : BE140384

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Provera 100 mg Tabletten : 30/10/1968
Provera 250 mg Tabletten : 14/02/1985
Provera 400 mg Tabletten : 11/02/1988
Provera 500 mg Tabletten : 11/02/1988

Datum van laatste hernieuwing: 18/06/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025