

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Provera 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus

Pyöreä, valkoinen jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 7,1 mm. Tabletissa on merkintä ”Upjohn 50”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jaksoittaisen estrogeenihoidon (hormonikorvaushoito) lisänä pre- ja postmenopausaalisesti naisille, joilla on kohtu. Muut sellaiset tilat, joissa halutaan progestiini vaikutus ilman androgeenisia tai estrogeenisia haittavaikutuksia. Toiminnalliset kohtuverenvuodot. Endometrioosi. Progestiini koe, esimerkiksi ennen jaksoittaisen postmenopausaalisen estrogeeni/progestiinihoidon aloittamista tai amenorreassa. Menopausaalisten vasomotoristen oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Jaksoittainen estrogeeni/progestiinihoito: 5–10 mg/vrk 10–13 päivän ajan kierron loppupuoliskolla.

Toiminnalliset kohtuverenvuodot: 10–20 mg/vrk jaksoittain vähintään 10 päivän ajan.

Endometrioosi: alkaen kuukautiskierron ensimmäisestä päivästä 10 mg 3 kertaa vuorokaudessa 90 peräkkäisenä päivänä.

Huomaa: ennen kuin hormonihoitoa annetaan toiminnallisissa verenvuototapauksissa, elimelliset syyt verenvuodon aiheuttajina on suljettava pois.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu maksasairauden vaikutusta medroksiprogesteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Medroksiprogesteroniasetaatti eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, joten sen metaboloituminen voi olla heikkoa potilailta, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu munuaissairauden vaikutusta medroksiprogesteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Medroksiprogesteroniasetaatti eliminoituu kuitenkin lähes yksinomaan maksametabolian kautta, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai steroideille
- Diagnosoitu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Diagnosoimaton verenvuoto sukupuolielimistä tai virtsateistä
- Aiempi idiopaattinen tai tämänhetkinen laskimon tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole normalisoituneet
- Imetys, koska medroksiprogesteroniasetaatti kulkeutuu äidinmaitoon, eikä sen vaikutusta vastasyntyneeseen ole selvitetty
- Raskaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireissa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain silloin, kun oireet heikentävät potilaan elämänlaatua. Hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava aina tarkoin vähintään kerran vuodessa. Hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidon hyödyt ovat suurempia kuin siitä koituvat riskit.

Lääkärintarkastus/kontrollikäynnit

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenkäynnistämistä on saatava täydelliset esitiedot potilaasta ja hänen suvustaan. Potilaan taustatiedot, hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset on otettava huomioon lääkärintarkastuksessa (sis. gynekologinen ja rintojen tutkimus). Säännölliset kontrollikäynnit hoidon aikana ovat suositeltavia: käyntien tiheys ja sisältö sovitetaan kunkin yksilön tarpeiden mukaan. Potilaille on neuvottava, millaiset rintamuutokset on ilmoitettava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. jäljempänä kohta *Rintasyöpä*). Tutkimukset (mukaan lukien mammografia) tehdään senhetkisten hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti mutta mukautetaan yksilön kliinisiin tarpeisiin.

Seuranta edellyttävät tilat

Jos potilaalla on tai on ollut jokin seuraavista tiloista ja/tai tila on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoitoajan aikana, potilasta on seurattava tarkoin. On otettava huomioon, että tila voi uusiutua tai pahentua Provera-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun fibroosikasvain) tai endometrioosi
- aiemmat tromboemboliset häiriöt tai niiden riskitekijät (ks. teksti jäljempänä)
- estrogeenista riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen perinnöllinen rintasyöpäalttius
- kohonnut verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonivaurioita tai johon niitä ei liity
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiempi kohdun limakalvon liikakasvu (ks. teksti jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Hoidon välitöntä lopettamista edellyttävät syyt

Hoito on lopetettava, jos potilaalla todetaan vasta-aihe tai jokin seuraavista tilanteista:

- keltaisuus tai maksatoiminnan heikkeneminen
- merkittävästi kohonnut verenpaine
- migreenityyppisen päänsäryn uusiutuminen
- raskaus.

Kohdun limakalvon liikakasvu

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneillä suurentaa endometriumien liikakasvun ja karsinooman riskiä (ks. kohta 4.8). Tätä riskiä voidaan pienentää suuresti naisilta, joilla on kohtu, lisäämällä hoitoon progestageeni vähintään 12 päivän ajaksi yhtä kuukautiskiertoa kohti.

Ensimmäisten hoitokuukausien aikana voi ilmetä läpäisyvuotoa ja tiputteluvuotoa. Jos niitä ilmenee hoidon kestätyä jo jonkin aikaa tai jos vuoto jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, on syy selvitettävä, esimerkiksi ottamalla näyte kohdun limakalvosta pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa WHI (Women's Health Initiative) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa (mukaan lukien Million Women Study, MWS) todettiin, että rintasyövän riski on suurentunut naisilla, jotka käyttävät estrogeenejä, estrogeeni/progestageeniyhdistelmävalmisteita tai tibolonia useita vuosia hormonikorvaushoitoon (ks. kohta 4.8). Riskin suureneminen tulee kaikentyyppisessä hormonikorvaushoidossa ilmeiseksi parin hoitovuoden jälkeen, ja riski suurenee entisestään hormonikorvausvalmisteen käytön keston myötä. Riski palaa kuitenkin lähtötasolle parissa (pisimmillään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisesta laskettuna.

MWS-tutkimuksessa konjugoituihin hevosen estrogeeneihin (CEE) tai estradioliin (E2) liittynyt rintasyövän suhteellinen riski oli suurempi, kun hoitoon lisättiin progestageeni joko jaksoittaisena tai jatkuvana. Riskin suureneminen ei riippunut progestageenityypistä. Näyttöä riskieroista eri antoreittien välillä ei saatu.

WHI-tutkimuksessa jatkuvaan yhdistelmähoitoon konjugoiduilla hevosen estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaattivalmisteella (CEE + MPA) liittyi rintasyöpiä, jotka olivat lumelääkeryhmän rintasyöpätapauksiin verrattuna kooltaan hieman suurempia ja joissa oli useammin paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä voi häiritä rintasyövän toteamista radiologisesti.

Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa todettiin, että rintasyövän kokonaisriski ei ollut suurentunut progestageenien depotinjektioiden käyttäjien keskuudessa verrattuna ei-käyttäjiin. Suhteellinen riski (esim. 2,0 yhdessä tutkimuksessa) oli kuitenkin suurentunut naisilla, jotka käyttivät parasta aikaa progestageenien depotinjektioita tai jotka olivat käyttäneet niitä muutama vuosi sitten. Näistä tiedoista ei voida päätellä, johtuuko rintasyöpädiagnoosien lisääntynyt määrä käyttäjien keskuudessa lisääntyneestä seurannasta, progestageeni-injektioiden biologisista vaikutuksista vai useista eri syistä.

Munasarjasyöpä

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa havaittiin, että postmenopausaalisilla naisilla, jotka käyttivät parasta aikaa estrogeeni- tai estrogeeni/progestiiniinivalmisteita ja olivat käyttäneet niitä vähintään 5 vuoden ajan, oli suurentunut munasarjasyövän riski. Munasarjasyövän riski ei ollut suurentunut, jos pelkkää estrogeeniä tai estrogeeniä ja progestiinia sisältäviä valmisteita oli käytetty joskus aiemmin. Muissa tutkimuksissa ei havaittu merkittävää yhteyttä. WHI-tutkimuksessa (CEE + MPA) todettiin estrogeeni/progestiiniyhdistelmähoidon lisäävän munasarjasyövän riskiä, mutta riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yhden tutkimuksen mukaan hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla on suurentunut kuolemaan johtavan munasarjasyövän riski.

Laskimon tromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy suurentunut suhteellinen riski saada laskimon tromboembolia, eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Yhdessä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa riski todettiin hormonikorvaushoidon käyttäjillä kaksinkolminkertaiseksi verrattuna hormonikorvaushoitoa käyttämättömiin. Kun tarkastellaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiä naisia viiden vuoden ajanjaksolla, laskimoperäinen tromboembolia ilmenee arviolta 3 naisella 1 000:sta 50–59-vuotiaiden ikäryhmässä ja 8 naisella

1 000:sta 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä. On arvioitu, että terveillä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa 5 vuotta, ilmenee tänä aikana 2–6 (todennäköisin arvio = 4) ylimääräistä laskimotromboemboliatapausta 1 000:ta 50–59-vuotiasta naista kohti ja 5–15 (todennäköisin arvio = 9) 1 000:ta 60–69-vuotiasta naista kohti. Laskimoperäinen tromboembolia ilmenee todennäköisemmin hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuonna kuin myöhemmin.

Laskimoperäisen tromboembolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat aiemmat laskimon tromboemboliset tapahtumat potilaalla tai hänen suvussaan, vaikea lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²) ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimon tromboemboliassa ei ole yksimielisyyttä.

Laskimon tromboembolian riskiä suurettavat aiempi laskimoperäinen tromboembolia tai jokin tunnettu trombofiilinen tila. Hormonikorvaushoito voi suurentaa riskiä entisestään. Jotta trombofiilinen alttius voidaan poissulkea, on selvitettävä, onko potilaalla ollut aiemmin tromboembolia tai toistuvia spontaaneja keskenmenoja tai onko näitä esiintynyt runsaasti hänen suvussaan. Tällaiselle potilaalle saa antaa hormonikorvaushoitoa vasta sen jälkeen, kun trombofiiliset tekijät on arvioitu perusteellisesti tai veren hyytymistä estävä lääkitys on aloitettu. Hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit on arvioitava perusteellisesti naiselta, joka jo saa veren hyytymistä estävää lääkitystä.

Laskimon tromboembolian riskiä voivat ohimenevästi suurentaa pitkäaikainen vuodelepo, vaikea trauma tai suuri leikkaus. Kuten aina leikkauksen jälkeen, suurta huomiota on kiinnitettävä toimiin, jotka estävät laskimon tromboembolian kehittymisen. Jos elektiivistä leikkausta, erityisesti vatsan alueen tai alaraajojen leikkausta, seuraa todennäköisesti pitkä vuodelepo, on harkittava hormonikorvaushoidon keskeyttämistä tilapäisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta, jos mahdollista. Hormonikorvaushoidon saa aloittaa uudelleen, vasta kun potilas on jälleen täysin jalkeilla.

Provera-tablettien käyttö on lopetettava, jos potilaalle kehittyy laskimon tromboembolia. Potilasta on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos hän huomaa mahdollisen tromboembolisen oireen (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä, että jatkuva yhdistelmähoito konjugoiduilla estrogeeneillä ja medroksiprogesterooniasetaatilla (MPA) tuottaisi mitään sydän- ja verisuonihyötyjä. Kahden laajan kliinisen tutkimuksen (WHI ja HERS, eli Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) mukaan sydän- ja verisuonisairastuvuus saattaa olla suurentunut ensimmäisenä hoitovuonna eikä hoidosta ole mitään kokonaishyötyä. Muista hormonikorvausvalmisteista on saatavilla vain vähän tietoa satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista, joissa selvitettiin lääkkeen vaikutuksia sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen. Siksi ei ole varmaa, koskevatko nämä löydökset myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Aivohalvaus

Laajassa satunnaistetussa kliinisessä WHI-tutkimuksessa todettiin toissijaisena lopputuloksena, että iskeemisen aivohalvauksen riski oli suurentunut terveillä naisilla, jotka saivat jatkuvaa yhdistelmähoitoa konjugoiduilla estrogeeneillä ja medroksiprogesterooniasetaatilla (MPA).

Kun tarkastellaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiä naisia viiden vuoden ajanjaksolla, aivohalvaus ilmenee arviolta 3 naisella 1 000:sta 50–59-vuotiaiden ikäryhmässä ja 11 naisella 1 000:sta 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä. On arvioitu, että naisilla, jotka käyttävät konjugoituja estrogeenejä ja medroksiprogesteroonihormonia 5 vuotta, ilmenee tänä aikana 0–3 (todennäköisin arvio = 1) ylimääräistä aivohalvaustapausta 1 000:ta 50–59-vuotiasta naista kohti ja 1–9 (todennäköisin arvio = 4) ylimääräistä aivohalvaustapausta 1 000:ta 60–69-vuotiasta naista kohti. Ei tiedetä, koskeeko riskin suureneminen myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Muut tilat

Progestogeenit voivat aiheuttaa jonkinasteisen nesteretention. Siksi tiloja, joihin tämä saattaa vaikuttaa haitallisesti (epilepsia, migreeni, astma, sydämen tai munuaisten vajaatoiminta), on seurattava erityisen huolellisesti.

WHI-tutkimuksessa saatiin jonkinasteista näyttöä todennäköisen dementian suurentuneesta riskistä naisilla, joille aloitetaan 65 ikävuoden jälkeen jatkuva yhdistelmähoito konjugoiduilla hevosen estrogeeneillä ja medroksiprogesteroniasetaatilla. Kognitiivisten toimintojen heikkenemisen ehkäisemisestä tällä yhdistelmähoidolla ei saatu näyttöä. Ei tiedetä, koskevatko nämä löydökset myös tätä nuorempia postmenopausaalisia naisia tai muita hormonikorvaushoitovalmisteita.

Jos potilaalle ilmaantuu äkillistä näön heikkenemistä, proptoosia, diplopiiaa tai migreeniä, hänelle on tehtävä ennen hoidon jatkamista huolellinen silmätutkimus papilledeeman tai verkkokalvon verisuonivaurioiden poissulkemiseksi.

Potilaita, joilla on ollut masennusta, on seurattava tarkoin. Hoito on keskeytettävä, jos vakavan masennuksen uusiutumista on havaittavissa.

Joiltakin progestogeeniä saavilta potilailta on havaittu glukoositoleranssin heikkenemistä. Siksi diabetesta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin progestogeenihoidon aikana.

Potilaan näytteitä tutkivalle patologille on kerrottava progestogeenihoidosta.

Provera-tablettien käyttö voi vaikuttaa seuraaviin laboratoriotutkimuksiin: gonadotropiini, plasman progesteroni, virtsan pregnaanidioli, miehillä plasman testosteroni, naisilla plasman estrogeeni ja plasman kortisoli, glukoositoleranssi ja metyraponi.

Provera-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti otettu aminoglutetimidi voi pienentää Provera-tablettien biologista hyötyosuutta huomattavasti.

Medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu *in vitro* pääasiassa hydroksyloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä. Spesifisiä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia, joissa arvioitaisiin CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia medroksiprogesteroniasetaattiin, ei ole tehty, ja siksi CYP3A4:n induktorien tai estäjien kliinisiä vaikutuksia ei tunneta.

Monet maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivat aineet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini, sekä tupakointi saattavat nopeuttaa medroksiprogesteroniasetaatin eliminaatiota ja heikentää sen vaikutusta.

Tutkimuksissa on myös todettu, että medroksiprogesteroniasetaatti estää P450:n CYP2C9-entsyymin toimintaa ja suurentaa tunnetun CYP2C9-substraatin, varfariinin, pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Provera-tabletteja ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Jos potilas on saanut medroksiprogesteroniasetaattihoitoa raskauden aikana tai hän on tullut raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä. Progestiini kulkeutuu rintamaitoon, eikä sen vaikutuksia lapseen tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Medroksiprogesteroniasetaatin farmakodynaamisen profiilin ja turvallisuusprofiilin perusteella Provera-tablettien ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on listattu haittavaikutukset, joita on havaittu käytettäessä medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) gynekologisissa käyttöaiheissa. Esiintymistiheydet perustuvat faasi 3 kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin, mutta niiden syy-yhteyttä valmisteseeseen ei ole aina pystytty osoittamaan. Näissä tutkimuksissa arvioitiin MPA:n tehoa ja turvallisuutta gynekologisissa käyttöaiheissa. Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisimmin ($> 5\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat toiminnallinen vuotohäiriö (19%), päänsärky (12%) ja pahoinvointi (10%).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Lääkeyliherkkyys		Anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, angioedeema
Umpieritys				Pitkittänyt anovulaatio
Psykkiset häiriöt		Masennus, unettomuus, hermostuneisuus, sukupuolivietin muutokset		
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		Uneliaisuus
Verisuonisto				Embolia ja tromboosi
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi			
Maksa ja sappi				Keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudus		Hiustenlähtö, akne, nokkosihottuma, kutina	Hirsutismi	Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Toiminnallinen vuotohäiriö (epäsäännöllinen, lisääntynyt, vähentynyt tai tiputteluvuoto)	Kohdunkaulan eritteiden muutokset, rintojen kipu, rintojen arkuus	Galaktorrea	Amenorrea, kohdunkaulan eroosio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, uupumus	Turvotus, nesteretentio	
Tutkimukset		Painonnousu		Heikentynyt glukoositoleranssi, painonlasku

Rintasyöpä

Lukuisten epidemiologisten tutkimusten sekä satunnaistetun ja lumekontrolloidun WHI-tutkimuksen mukaan rintasyövän kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoidon keston myötä sekä hormonikorvaushoitoa käyttävillä että niillä, jotka ovat sitä äskettäin käyttäneet.

Kun alkuperäiset tulokset 51 epidemiologisesta tutkimuksesta (joissa > 80 % hormonikorvaushoidoista toteutettiin yksinomaan estrogeenihoitona) ja epidemiologisesta MWS-tutkimuksesta analysoitiin uudelleen, arviot rintasyövän suhteellisesta riskistä *pelkkiä estogeenejä* sisältäneessä hormonikorvaushoidossa olivat samankaltaiset: 1,35 (95 % CI: 1,21–1,49) ja 1,30 (95 % CI: 1,21–1,40).

Lukuisten epidemiologisten tutkimusten mukaan rintasyövän kokonaisriski on suurempi estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidossa kuin pelkkiä estogeenejä sisältävässä hormonikorvaushoidossa.

MWS-tutkimuksen mukaan hormonikorvaushoitoa käyttämättömiin verrattuna erityyppisten estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoitojen käyttöön liittyi suurempi rintasyövän riski (RR = 2,00, 95 % CI: 1,88–2,12) kuin pelkkien estrogeenien käyttöön (RR = 1,30, 95 % CI: 1,21–1,40) tai tibolonin käyttöön (RR = 1,45, 95 % CI: 1,25–1,68).

WHI-tutkimuksessa ilmoitettu riskiarvio oli 1,24 (95 % CI: 1,01–1,54), 5,6 vuoden hormonikorvaushoidossa estrogeeni/progestageeniyhdistelmällä (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesteroniasetaatti) kaikilla käyttäjillä verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

MWS- ja WHI-tutkimuksissa lasketut absoluuttiset riskit ovat seuraavanlaiset:

MWS-tutkimuksessa arvioitiin sen perusteella, mikä on rintasyövän tunnettu keskimääräinen ilmaantuvuus teollisuusmaissa, että

- hormonikorvaushoitoa käyttämättömistä noin 32 naisella 1 000:sta diagnosoidaan todennäköisesti rintasyöpä 50–64-vuotiaana.
- ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä 1 000 naisella, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa tutkimushetkellä tai ovat sitä äskettäin käyttäneet, on
 - *pelkkiä estogeenejä sisältänyttä hormonikorvaushoitoa* saaneilla
 - 0–3 (todennäköisin arvio = 1,5) 5 vuoden käytössä
 - 3–7 (todennäköisin arvio = 5) 10 vuoden käytössä
 - *estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoitoa* saaneilla
 - 5–7 (todennäköisin arvio = 6) 5 vuoden käytössä
 - 18–20 (todennäköisin arvio = 19) 10 vuoden käytössä.

WHI-tutkimuksessa arvioitiin, että 50–79-vuotiaiden naisten 5,6 vuoden seurannassa todetut 8 *ylimääräistä* invasiivista rintasyöpätapausta johtuivat estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidosta (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesteroniasetaatti) 10 000 naisvuotta kohti.

Tutkimustulosten perusteella tehtyjen laskelmien mukaan on arvioitu seuraavaa:

- 1 000:ta naista kohti lumelääkeryhmässä
 - ilmenee noin 16 invasiivisen rintasyövän tapausta 5 vuoden ajanjaksolla
- 1 000:ta naista kohti estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidon (konjugoitu hevosen estrogeeni + medroksiprogesteroniasetaatti) ryhmässä
 - ilmenee 0–9 (todennäköisin arvio = 4) *ylimääräistä* rintasyöpätapausta 5 vuoden käytössä.

Ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä hormonikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla on lähes sama kuin hormonikorvaushoidon vasta aloittavilla naisilla riippumatta näiden iästä hoidon aloitushetkellä (45–65 v.) (ks. kohta 4.4).

Endometriumien syöpä

Naisilla, joilla on kohtu, endometriumien liikakasvun ja syövän riskit suurenevat pelkkien estrogeenien käytön keston myötä. Epidemiologisten tutkimustulosten mukaan todennäköisin riskiarvio on, että hormonikorvaushoitoa käyttämättömistä naisista noin 5:llä 1 000:sta todettaneen endometriumien syöpä

50–65-vuotiaana. Endometriumin syövän riski on pelkkiä estrogeenejä käyttävillä naisilla hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen 2–12 kertaa suurempi kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla. Suurentunutta riskiä voidaan pienentää huomattavasti lisäämällä pelkkiä estrogeenejä sisältävään hoitoon progestageeni.

Muita estrogeeni/progestageeniyhdistelmähoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia:

- estrogeenistä riippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat, kuten endometriumin syöpä
- laskimon tromboembolia, eli syvä alaraajan tai lantion laskimotromboosi ja keuhkoembolia, on yleisempi hormonikorvaushoidon käyttäjillä kuin sitä käyttämättömillä. Lisätietoa kohdista 4.3 ja 4.4
- sydäninfarkti ja aivohalvaus
- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalainen kudosis: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, allerginen purppura.
- todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suun kautta annetut enintään 3 g/vrk-annokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti ja peruselintoimintoja tukemalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: medroksiprogesteroni, ATC-koodi: G03DA02

Medroksiprogesteroniasetaatti (17-alfa-hydroksi-6-alfametyyliprogesteroniasetaatti) on progestogeeni ja progesteronin johdannainen.

Vaikutusmekanismi

Vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty. Medroksiprogesteronilla on voimakas progestiini vaikutus, mutta ei androgeenisia eikä estrogeenisia ominaisuuksia. Suun kautta annettuna 5 mg tai 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia vuorokaudessa 10 päivän ajan saa aikaan optimaaliset erityismuutokset estrogeenilla stimuloitussa kohdun limakalvossa. Tämä vastaa vaikutukseltaan progesteronin 20 mg:n parenteraalista vuorokausiannosta samana ajanjaksona. Tätä ominaisuutta hyödynnetään endogeenisen tai eksogeenisen estrogeenin indusoiman kohdun limakalvon liikakasvun ehkäisemisessä. Riittävä annos medroksiprogesteroniasetaattia muuttaa kohdun limakalvon erittäväksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu medroksiprogesteroniasetaatti imeytyy nopeasti, ja enimmäispitoisuus veressä saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua tablettien ottamisesta. Suun kautta otetun

medroksiprogesteroniasetaatin puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Se sitoutuu proteiineihin 90-prosenttisesti ja erittyy pääasiassa virtsaan.

Medroksiprogesteroniasetaatin ottaminen ruuan kanssa lisää lääkkeen biologista hyötyosuutta. Kun 10 mg:n annos medroksiprogesteroniasetaattia otettiin suun kautta juuri ennen ateriala, keskimääräinen C_{max} suureni 51 % ja keskimääräinen AUC 18 %, ja kun se otettiin heti aterian jälkeen, keskimääräinen C_{max} suureni 77 % ja keskimääräinen AUC 33 %. Ruoka ei vaikuttanut medroksiprogesteroniasetaatin eliminaation puoliintumisaikaan.

Jakautuminen

Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu proteiineihin, lähinnä albumiiniin, noin 90-prosenttisesti. Se ei sitoudu sukupuolihormoneihin sitoutuvaan globuliiniin. Sitoutumaton medroksiprogesteroniasetaatti muuntaa farmakologisia vasteita.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu suurelta osin maksassa A-renkaan ja/tai sivuketjun hydroksylaation, sitä seuraavan konjugaation ja virtsaan eliminoitumisen kautta. Vähintään 16 medroksiprogesteroniasetaatin metaboliittia on tunnistettu. Medroksiprogesteroniasetaatin metaboliaa mittaavan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ihmisen sytokromi P450 3A4 osallistuu ensisijaisesti medroksiprogesteroniasetaatin kokonaismetaboliaan maksan mikrosomeissa.

Eliminaatio

Useimmat medroksiprogesteroniasetaatin metaboliitit erittyvät virtsaan glukuronidikonjugaatteina, vain pieniä määriä erittyy sulfaatteina. Kun rasvamaksapotilaille annettiin 10 mg:n annos medroksiprogesteroniasetaattia, virtsaan 24 tunnin kuluessa erittyneen muuttumattoman medroksiprogesteroniasetaatin määrä oli noin 7,3 %. Vastaavasti 100 mg:n annoksen jälkeen virtsaan 24 tunnin kuluessa erittyneen muuttumattoman medroksiprogesteroniasetaatin määrä oli noin 6,4 %. Suun kautta otetun medroksiprogesteroniasetaatin eliminaation puoliintumisaika on 12–17 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

On osoitettu, että pitkäaikainen lihaksensisäinen Provera-hoito aiheuttaa maitorauhasen kasvaimia beaglekoirille. Näyttöä suun kautta annetun Provera-tablettien karsinogeenisuudesta rotille ja hiirille ei ole. Medroksiprogesteroniasetaatti ei ole osoittautunut mutageeniseksi *in vitro* eikä *in vivo* geneettisissä toksisuustutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (110 mg)
Maissitärkkelys
Sakkaroosi
Parafiini, nestemäinen
Kalsiumstearaatti
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

40 tablettia PVC/Al-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.6.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2020