

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Provera, 5 mg tabletid
Provera, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg või 10 mg medroksüprogesteroonatsetaati.

INN. *Medroxyprogesteronum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Provera 5 mg:

Kahvatusinised, ümmargused tabletid. Tableti ühel küljel mõlemal pool poolitusjoont on sissepressitud logo „286“. Teisel küljel on sissepressitud logo „U“.

Provera 10 mg:

Tabletid on valged, ümmargused, kumerad, ühel küljel poolitusjoon ja teisele küljele märgitud „Upjohn 50“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hormonaalne defitsiit peri- ja postmenopausis (asendusravi lisaks östrogeenidele). Endometrioos. Menstruatsioonihäired. Düsfunktsionaalsed emaka verejooksud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Postmenopausaalsetel naistel tuleks kombineeritud östrogeen/progestiinravi kasutada võimalikult lühiajaliselt ja väikseima toimiva annusega vastavuses ravi eesmärkide ja võimalike ohtudega antud naisel. Ravi vajalikkust ja ohtusid tuleks perioodiliselt uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Soovitav on perioodiline kontroll, mille sageduse ja iseloomu määravad ära naise individuaalsed vajadused (vt lõik 4.4).

Intaktse emakaga naistel ei ole soovitatav raviskeemi lisada progestiini, välja arvatud juhul, kui varasemalt on diagnoositud endometrioos.

Endometrioos

- 10 mg 3 korda ööpäevas 90 päeva vältel, alustades menstruaaltsükli esimesest päevast.

Menopausist tingitud vasomotoorsed sümptomid

- 10...20 mg ööpäevas pidevalt.

Primaarne ja sekundaarne amenorröa diagnoosimine

- 2,5...10 mg ööpäevas 5...10 päeva jooksul.

Sekundaarne amenorröa

- 2,5...10 mg ööpäevas 5...10 päeva jooksul kolme järjestikuse tsükli vältel. Endomeetriumi hüpertroofiaga patsientidel tuleb koos MPA raviga kaasuvalt kasutada östrogeene.

Düsfunksionaalne (anovulatoorne) emakaverejooks

- 2,5...10 mg ööpäevas 5...10 päeva jooksul 2...3 järjestikuse tsükli vältel ning seejärel katkestada, et teha kindlaks, kas düsfunktsioon on taandunud. Kui väheproliferatiivsest endomeetriumist tekib verejooks, tuleb koos MPA raviga kaasuvalt kasutada östrogeene.

Vastureaktsiooniks östrogeeni endometriaalsetele nähtudele menopausaalsel naistel, keda ravitakse östrogeenidega (hormonaalne asendusravi)

Naistele, kes kasutavad 0,625 mg konjugeeritud östrogeeni või teist östrogeeni ekvivalentses annuses, võib MPA-d manustada alltoodud kahest manustamisviisist ühel:

- MPA pidev annus - suukaudne MPA 2,5...5 mg ööpäevas.
- MPA järk-järguline annus - suukaudne MPA 5...10 mg ööpäevas 10...14 järjestikusel päeval 28-päevase või 1-kuulise tsükli vältel.

Maksapuudlikkus

Maksahaiguste mõju MPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Siiski tuleb arvestada, et MPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas, mistõttu raske maksapuudlikkusega patsientidel võib steroidhormoonide metaboliseerumine olla oluliselt häiritud (vt lõik 4.3).

Neerupuudlikkus

Neeruhaiguste mõju MPA farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Arvestades seda, et MPA eliminatsioon toimub peaaegu täielikult üksnes metaboliseerumise teel maksas, ei ole neerupuudlikkusega naiste jaoks vaja MPA annust kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Medroksüprogesteronatsetaat on vastunäidustatud, kui patsiendil on:

- teadaolev või kahtlustatav rasedus
- ebaselge vaginaalne verejooks
- raske maksakahjustus
- teadaolev või kahtlustatav rinnanäärme kasvaja

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Medroksüprogesteronravi ajal tekkinud ootamatu vaginaalse verejooksu puhul tuleb tuvastada selle põhjus.
- MPA võib põhjustada mõningast vedelikupeetust, seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel esineb mõni kaasuv haigus, mille kulgu võib vedelikupeetus ebasoodsas suunas mõjutada.
- Patsiente, kes on varem saanud ravi kliinilise depressiooni tõttu, tuleb ravi ajal MPA-ga hoolikalt jälgida.
- Mõnel medroksüprogesteroniga ravitaval patsiendil võib väheneda glükoositaluvus. Diabeeti põdevaid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.
- Kui teostatakse endomeetriumi või endotservikaalse koe histoloogiline uuring, tuleb patoloogilise (laboratooriumit) teavitada asjaolust, et haigele on manustatud medroksüprogesteronatsetaati.
- Arsti või laboratooriumit tuleb teavitada sellest, et medroksüprogesterooni kasutamine võib vähendada järgmiste endokriinsete biomarkerite kontsentratsiooni:

- a) plasma/uriini steroidid (nt kortisool, östrogeen, pregnandiool, progesteron, testosteroon)
 - b) plasma/uriini gonadotropiinid (nt LH ja FSH)
 - c) suguhormoone siduv globuliin
- Järsku tekkinud osalise või täieliku nägemiskaotuse või järsku alanud proptoosi, diploopia või migreeni puhul ei tohi ravimit enne uuringutulemuste selgumist uuesti manustada. Kui tulemustest selgub, et tegemist on papilloomi või reetina veresoonte kahjustusega, ei tohi ravimit uuesti manustada.
 - Ehkki põhjuslikku seost MPA ja trombootiliste või trombembooliliste häirete vahel ei ole täheldatud, ei ole MPA kasutamine venoosse trombemboolia (VTE) anamneesiga patsientidel soovitatav. Kui ravi ajal MPA-ga tekib VTE, on soovitatav ravi katkestada.

WHI (*Women's Health Initiative*) uuringus ei kasutatud koos medroksüprogesteronaatsetaadiga muid suukaudsete konjugeeritud östrogeenide annuseid ega muud hormoonasendusravi (vt lõik 5.1). Seega, võrdlusandmete puudumisel loetakse need riskid sarnasteks.

Rinnavähk

Kombineeritud östrogeeni/progesterooni sisaldavate suukaudsete preparaatide kasutamisel on leitud rinnanäärmevähi riski suurenemist. Randomiseeritud platseebokontrolliga WHI uuring ja mitmed epidemioloogilised uuringud (vt lõik 5.1) on näidanud, et naistel, kes on mitme aasta vältel saanud hormoonasendusravi östrogeeni/progestiini kombinatsioonpreparaadiga, on suurem risk rinnavähi tekkeks. WHI uuring, kus kasutati konjugeeritud hobuseöstrogeeni (CEE) koos medroksüprogesteronaatsetaadiga (MPA) ja ülevaateuuringud näitasid, et risk suurenes koos kasutamise kestuse pikenedamisega (vt lõik 4.2). Samuti on täheldatud, et östrogeeni ja progesterooni kombinatsioonpreparaadi kasutamise tulemusena suureneb normist kõrvalekalduvate ja täiendavat uurimist vajavate mammograafiliste leidude arv.

Mitmed epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud rinnavähi üldise riski suurenemist süstitavaid progestageenide depoopreparaate kasutavatel naistel võrreldes nendega, kes neid ei kasuta. Siiski on täheldatud suhtelise riski suurenemist (näiteks suhteline risk 2,0 ühes uuringus) naistel, kes kasutasid süstitavaid progestageenide depoopreparaate uuringu ajal või olid neid mõned aastad tagasi kasutanud. Nende andmete põhjal ei ole võimalik otsustada, kas sagedasem rinnanäärmevähi diagnoosimine patsientide hulgas, kes kasutasid antud preparaate uuringu ajal oli tingitud nende haigete hoolsamast jälgimisest, süstitavate progestageenide bioloogilisest toimest või mõlemast.

Kardiovaskulaarsed häired

Östrogeene, nii koos kui ka ilma progestiini(ga)ta, ei tohi kasutada kardiovaskulaarsüsteemi haiguste ennetamiseks. Mitmetes randomiseeritud prospektiivsetes uuringutes kombineeritud östrogeeni/progestiini raviskeemi pikaajaste toimete kohta (vt lõik 4.2) postmenopausis naistel on leitud kardiovaskulaarsete haiguste (müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, ajuinsult ja venoosne trombemboolia) suurenenud tekkerisk.

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole leitud, et kombineeritud ravil konjugeeritud östrogeeni ja MPA-ga oleks soodsaid toimeid kardiovaskulaarsüsteemile. Kahes ulatuslikus kliinilises uuringus [WHI CEE/MPA uuring ja HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) uuring (vt lõik 5.1)] leiti võimalik kardiovaskulaarse haigestumuse suurenenud tekkerisk esimesel kasutamisaastal ja üldiste soodsate toimete puudumine.

WHI CEE/MPA uuringus leiti CEE/MPA-d saanud naistel platseebogrupiga võrreldes suurem risk südame isheemiatõve tüsistuste (defineeritud uuringus kui mittefataalne müokardiinfarkt ja surm südame isheemiatõve tõttu) tekkeks (37 juhtu vs 30 juhtu 10 000 isikuaasta kohta). Venoosse trombemboolia suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.2).

Insult

WHI CEE/MPA uuringus täheldati CEE-d/MPA-d saanud naistel platseeborühmaga võrreldes suuremat insuldi riski (29 juhtu vs 21 juhtu 10 000 isikuaasta kohta). Suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.2).

Venoosne trombemboolia/kopsuarteri trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE) – st süvaveeni tromboosi või kopsuarteri trombemboolia - suhtelise riski suurenemisega. WHI CEE/MPA uuringus täheldati CEE/MPA-d saanud naistel VTE-d, sealhulgas süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombembooliat, kaks korda sagedamini kui platseebot saanud naistel. Suurenenud riski täheldati juba esimesel kasutamisaastal ja see püsis suuremana kogu jälgimisperioodi vältel (vt lõik 4.4).

Dementsus

WHIMS-i (vt lõik 5.1) uuring, mis oli WHI lisauuring, näitas 65-aastastel ja vanematel CEE-d/MPA-d kasutavatel naistel suurenenud dementsuse riski. Samuti ei hoidnud ravi CEE/MPA-ga neil naistel ära kognitiivsete võimete kerget halvenemist. Seetõttu ei soovitata 65-aastaste ja vanemate naiste dementsuse või kognitiivsete võimete kerge halvenemise ärahoidmiseks hormoonravi.

Munasarjavähk

Postmenopausis naistel, kes kasutasid ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestiini sisaldavaid preparaate uuringu ajal ja olid seda teinud ka eelneva viie või enama aasta vältel, on mõnede epidemioloogiliste uuringute põhjal munasarjavähi riski suurenenud. Naistel, kes olid ainult östrogeeni või östrogeeni ja progestiini sisaldavaid preparaate kasutanud varem, kuid ei kasutanud neid enam uuringu ajal, munasarjavähi suurenenud riski ei täheldatud. Teistes uuringutes ei ole olulist seost munasarjavähi riskiga leitud ja ka WHI CEE/MPA uuringus ei olnud leitud munasarjavähi riski suurenemine östrogeeni ja progestiini kasutamisel statistiliselt oluline. Ühes uuringus on täheldatud hormoonasendusravi (HAR) kasutavatel naistel fataalse munasarjavähi riski suurenemist.

Enne ükskõik millise hormoonravi alustamist tuleb patsiendilt võtta täielik meditsiiniline ja perekondlik anamnees. Meditsiinilisi läbivaatusi, mis hõlmavad vererõhu mõõtmist ning rinnanäärmete, kõhu- ja vaagnaõõne organite uurimist, sealhulgas emakakaela tsütoloogilist uuringut, tuleb teha nii enne ravi alustamist kui ka perioodiliselt ravi ajal.

Luu mineraalse tiheduse vähenemine

Suukaudselt manustatud MPA või MPA suurte parenteraalsete annuste (näiteks onkoloogilistel näidustustel) toimet luu mineraalsele tihedusele (BMD) ei ole uuritud. BMD määramine võib olla näidustatud mõnede patsientide puhul, kes kasutavad MPA-d pika aja vältel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui koos medroksüprogesteronatsetaadi suurte annustega manustada aminoglutetimiidi, võib see oluliselt vähendada medroksüprogesteronatsetaadi kontsentratsiooni seerumis. Patsiente, kes kasutavad suurtes annustes medroksüprogesteronatsetaati, tuleks hoiatada, et ravimi toime võib koos aminoglutetimiidiga kasutades väheneda.

Medroksüprogesteronatsetaat metaboliseeritakse *in-vitro* peamiselt hüdroksüleerimise kaudu CYP3A4 poolt. Spetsiifilisi ravimitevahelisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud hindamaks CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite kliinilist toimet medroksüprogesteronatsetaadile, mistõttu CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite kliiniline toime ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatele naistel on medroksüprogesteron vastunäidustatud.

On teateid juhtumitest, kus progestageene sisaldavate ravimite kasutamise järgselt raseduse esimesel trimestril on esinenud loote genitaalide väärarenguid.

Kui naine antud ravimi kasutamise ajal rasestub, siis tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Medroksüprogesteroonatsetaat ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõendeid, et see kujutaks ohtu rinnaga toidetavale lapsele (vt lõik 5.2).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Medroksüprogesteroonatsetaadi toimet autojuhtimise või masinatega töötamise võimele ei ole hinnatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem)
Endokriinsüsteemi häired	Kestev anovulatsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Turse/vedelikupeetus, kehakaalu muutused
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus, närvilisus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu, unisus
Vaskulaarsed häired	Trombemboolilised häired
Seedetrakti häired	Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Kollatõbi/ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne, alopeetsia, hirsutism, pruritus, lööve, nõgestõbi
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebanormaalne emaka verejooks (ebaregulaarne, rohke, vähene), amenorröa, tservikaal erosioon, galaktörröa, mastodüünia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, süstekoha reaktsioonid, pürektsia, hellus
Uuringud	Emakakaela sekreedi muutused, glükoositaluvuse vähenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudseid annuseid kuni 3 g ööpäevas taluti hästi.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenid, ATC-kood: G03DA02

Medroksüprogesteroonatsetaat (17a-hüdroksü-6a-metiülprogesteroonatsetaat) on progesterooni derivaat.

Toimemehhanism

MPA on sünteetiline progestiin (struktuurilt sarnane endogeense hormooni progesterooniga), millel on leitud mitmeid farmakoloogilisi toimeid endokriinsüsteemile:

- Hüpofüüsi gonadotropiinide (FSH ja LH) vabanemise pärssimine.

- AKTH ja hüdrokortisooni plasmasisalduse vähendamine.
- Tsirkuleeriva testosterooni sisalduse vähendamine.
- Tsirkuleerivate östrogeenide sisalduse vähendamine (tingituna FSH vabanemise pärssimisest ja maksa reduktaasi ensümaatilise induktsioonist, mille tulemuseks on testosterooni kliirensi suurenemine ning androgeenide östrogeenideks konverteerimise vähenemine).

Kõik need muutused toovad endaga kaasa terve rea allpool kirjeldatud farmakoloogilisi toimeid.

MPA soovitatava annuse suukaudsel või parenteraalsel manustamisel endogeense östrogeeni normaalse tasemega naisele muudab see proliferatiivse endomeetriumi sekretoorseks endomeetriumiks. Androgeenseid ja anaboolseid toimeid ei ole MPA-l täheldatud, samas puudub ravimil ka märkimisväärne östrogeenne toime. Ehkki parenteraalselt manustatav MPA pärsib gonadotropiinide tootmist, mis omakorda hoiab ära folliikulite küpsemise ja ovulatsiooni, näitavad olemasolevad andmed, et seda ei toimu, kui tavaliselt soovitatav suukaudne annus manustada ühekordsete ööpäevaste annustena.

Kliinilised uuringud

WHI (Women's Health Initiative) uuring

WHI CEE (0,625 mg)/MPA (2,5 mg) uuringusse kaasati 16 608 intaktse emakaga postmenopausis naist vanuses 50...79 aastat, et hinnata östrogeen/progestiinraviga seotud ohte ja eeliseid võrreldes platseeboga teatud krooniliste haiguste ennetamisel. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli südame isheemiatõve tüsistuste (uuringus defineeritud kui mitteletaalne müokardiinfarkt ja surm südame isheemiatõve tõttu) esinemissagedus ning esmaseks uuritud kõrvaltoimeks invasiivse rinnanäärmevähi esinemissagedus. Uuring peatati ennetähtaegselt pärast keskmiselt 5,2-aastast jälgimisperioodi (planeeritud jälgimisperioodi kestus oli 8,5 aastat), sest vastavalt eeldefineeritud uuringu enneaegse peatamise kriteeriumitele kaalusid rinnanäärmevähi ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski suurenemine üles "üldises indeksis" loetletud ravi soodsad toimed (vt lõik 4.4).

Kombineeritud ravi CEE/MPA-ga vähendas oluliselt osteoporoosiliste (23%) ja kõigi luumurdude (24%) esinemissagedust.

MWS-i (Million Women Study) uuring

MWS oli prospektiivne kohortuuring, millesse kaasati 1 084 110 Suurbritannia naist vanuses 50...64 aastat, kellest 828 923 menopausis naisel hinnati hormoonasendusraviga seonduvat rinnanäärmevähi tekkeriski. Kokku oli mingil ajavahemikul hormoonasendusravi kasutanud 50% uuringupopulatsioonist. Uuringusse lülitamise hetkel kasutas hormoonasendusravi saavatest naistest 41% ainult östrogeeni sisaldavat preparaati või 50% östrogeeni-progestiini kombinatsioonipreparaati. Jälgimisperioodi keskmine kestus oli 2,6 aastat rinnanäärmevähi esinemissageduse analüüsimisel ja 4,1 aastat suremuse analüüsimisel (vt lõik 4.4).

HERS-i (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies) uuringud

HERS-i ja HERS II uuringud olid kaks randomiseeritud prospektiivset sekundaarse preventsiiooni uuringut, milles hinnati suukaudse kombineeritud CEE/MPA (0,625 mg CEE pluss 2,5 mg MPA) raviskeemi pikaajaseid toimeid südame isheemiatõvega postmenopausis naistel (vt lõik 4.4). Kokku lülitati uuringusse 2763 intakte emakaga postmenopausis naist (keskmine vanuses 66,7 aastat). HERS-i uuringus oli keskmine jälgimisperioodi kestus 4,1 aastat ja HERS II uuringus veel täiendavalt 2,7 aastat (kokku keskmiselt 6,8 aastat) (vt lõik 4.4).

WHIMS-i (Women's Health Initiative Memory Study) uuring

WHIMS-i uuringusse, mis on üks WHI uuringu alamuringutest, lülitati 4532 valdavalt tervet postmenopausis naist vanuses 65...79 aastat, et hinnata dementsuse esinemissagedust CEE/MPA-d (0,625 mg CEE pluss 2,5 mg MPA) või ainult CEE-d (0,625 mg) saanud naistel platseebogrupiga. Keskmine jälgimisperioodi kestus CEE/MPA grupis oli 4,05 aastat (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud medroksüprogesteroonatsetaat (MPA) imendub kiiresti, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tundi pärast manustamist. MPA poolväärtusaeg on umbes 17 tundi. 90% MPA-st on seotud vereplasma valkudega ja see eritub peamiselt uriiniga.

Manustamine koos toiduga suurendab MPA bioaadavust. MPA 10 mg annuse võtmisel kohe enne või pärast sööki suurenes MPA keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 51% ja 77% ning keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vastavalt 18% ja 33%. Toit ei mõjutanud MPA poolväärtusaega.

Jaotumine

Umbes 90% MPA-st on seotud vereplasma valkudega, peamiselt albumiiniga. MPA ei seondu suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Valkudega mitteseondunud fraktsioon moduleerib MPA farmakoloogilisi toimeid.

Metabolism

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub MPA ulatuslikult maksas A-ringi ja/või külgahela hüdroksüülimise teel, millele järgneb konjugeerimine ja eritumine uriiniga. Kindlaks on tehtud vähemalt 16 MPA metaboliiti. Uuringus, mille eesmärk oli hinnata medroksüprogesteroonatsetaadi metabolismi, leiti et MPA metabolism inimese maksa mikrosoomides toimub peamiselt tsütokroom P450 vahendusel.

Eritumine

Enamus MPA metaboliitidest eritub uriiniga glükuroniidkonjugaatidena ning ainult väike osa eritub sulfaatidena. Maksa rasvdüstroofiaga patsientidel eritus pärast MPA 10 mg ja 100 mg annuse manustamist muutumatul kujul 24 tunni vältel uriiniga keskmiselt vastavalt 7,3% ja 6,4% manustatud annusest. Eritumise poolväärtusaeg MPA suukaudsel manustamisel on 12...17 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine.

Medroksüprogesteroonatsetaadi (MPA) pikaajasel intramuskulaarsel manustamisel väikestele jahikoortele on täheldatud piimanäärme kasvajaid. MPA suukaudse ravimvormi manustamisel rottidele ja hiirtele ei täheldatud kartsinogeenset toimet. MPA ei osutunud mutageenseks *in vitro* või *in vivo* genotoksilisuse uuringutes. Suures annuses avaldab medroksüprogesteroonatsetaat viljastumisvastast toimet, seega pärsivad MPA suured annused viljakust kuni ravi lõpetamiseni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

5 mg tablett:

Laktoosmonohüdraat

Talk

Maisitärklis

Sahharoos

Kaltsiumstearaat

Vedel parafiin

Indigotiin (E 132)

Hüdreeritud alumiiniumoksiid

10 mg tablett:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Sahharoos

Vedel parafiin

Talk
Kaltsiumstearaat

6.2 Sobimatus

Suukaudse ravimvormi sobimatust teiste ainetega ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Provera 5 mg: alumiinium-PVC blisterpakend või merevaik-kollane klaaspudel suletud polüetüleen korgiga, 24 tabletti pakendis.

Provera 10 mg: alumiinium-PVC blisterpakend või HDPE pudel suletud LPDE korgiga, 40, 50 ja 100 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luxembourg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Provera 5 mg tabletid: 055894

Provera 10 mg tabletid: 055994

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/3.02.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014.