

โปรวีรา™  
Provera™

**1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา**

**1.1 ชื่อยา**

โปรวีรา™ (Provera™)

**1.2 ความแรง**

5 หรือ 10 .มก

**1.3 รูปแบบของยา**

ยาเม็ด

**2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ**

**2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ**

Medroxyprogesterone acetate (เม็ดรีออกซีโปรเจสเตอโรน อາซีเตท)

**2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ**

แต่ละเม็ดประกอบด้วย medroxyprogesterone acetate 5 มก. หรือ 10 มก.

**3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม**

ยาเม็ด

เส้นแบ่งกลางเม็ดยาเป็นเพียงเพื่อความสะดวกในการแบ่งเม็ดยาเพื่อให้ง่ายในการกลืนและไม่ใช้เพื่อแบ่งให้ได้ปริมาณยาที่เท่ากัน

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

#### นรีเวชวิทยา

ยาเม็ด medroxyprogesterone acetate (MPA) มีข้อบ่งใช้สำหรับ

- รักษาโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis)
- รักษาอาการร้อนหนาววาบจากภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิง (menopausal vasomotor symptoms)
- วินิจฉัยภาวะขาดประจำเดือนแบบทุติยภูมิ
- รักษาภาวะขาดประจำเดือนแบบทุติยภูมิ
- รักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก เนื่องจากความไม่สมดุลทางฮอร์โมน คือไม่มีการตกไข่ (anovulatory) โดยไม่มีพยาธิสภาพของมดลูก เช่น เนื้องอกหรือมะเร็งมดลูก
- ต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ในสตรีหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเจน (menopausal hormone therapy, MHT)

### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

#### นรีเวชวิทยา

ในการใช้ยา combined estrogen-progestin รักษาสตรีหลังหมดประจำเดือน ควรใช้เฉพาะขนาดยาต่ำสุดที่ให้ผลการรักษาและสั้นที่สุดที่ได้ผลการรักษาตามเป้าหมายและเป็นไปตามความเสี่ยงของสตรีแต่ละคน และควรประเมินผลเป็นระยะ (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

แนะนำให้พบแพทย์ผู้รักษาเพื่อตรวจร่างกายเป็นระยะ โดยความถี่และลักษณะ (nature) ของการตรวจขึ้นอยู่กับ (ความเสี่ยงของ) สตรีแต่ละราย (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

ไม่แนะนำให้โปรเจสตินแก่สตรีที่มีมดลูกผิดปกติ เว้นแต่จะเคยถูกวินิจฉัยก่อนหน้านี้ว่าเป็นโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis)

#### โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis)

MPA ชนิดรับประทานขนาด 10 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลานาน 90 วันติดต่อกัน โดยเริ่มต้นในวันแรกของรอบประจำเดือน

### **รักษาอาการร้อนวูบวาบจากภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิง**

MPA ชนิดรับประทานขนาด 10-20 มก. ต่อวัน โดยให้อย่างต่อเนื่อง

### **วินิจฉัยภาวะขาดประจำเดือนแบบทุติยภูมิ**

MPA ชนิดรับประทานขนาด 2.5-10 มก. ต่อวัน นาน 5 ถึง 10 วัน

### **รักษาภาวะขาดประจำเดือนแบบทุติยภูมิ**

MPA ชนิดรับประทานขนาด 2.5-10 มก. ต่อวัน นาน 5 ถึง 10 วัน เป็นเวลานาน 3 รอบของประจำเดือนติดต่อกัน ในผู้ป่วยที่เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญไม่เต็มที่ (hypotrophy) ควรใช้เอสโตรเจนร่วมกับการรักษาด้วย MPA

### **รักษาภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก**

MPA ชนิดรับประทานขนาด 2.5-10 มก. ต่อวัน นาน 5 ถึง 10 วัน เป็นเวลา 2 ถึง 3 รอบประจำเดือน และหยุดเพื่อดูว่าภาวะผิดปกติลดลงหรือไม่ ถ้าเลือดออกเนื่องจากการแบ่งตัวของเยื่อบุมดลูกไม่เพียงพอ ควรใช้เอสโตรเจนร่วมกับการรักษาด้วย MPA

### **ด้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ในสตรีหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเจน (Menopausal Hormone Therapy, MHT)**

สำหรับสตรีที่ได้รับ conjugated estrogen ขนาด 0.625 มก. หรือเอสโตรเจนอื่นที่ขนาดยาต่อวันเทียบเท่ากัน สามารถให้ MPA ตามแบบแผนการให้ยาจากหนึ่งในสองแบบแผนดังนี้

- ให้ยา MPA แบบต่อเนื่อง - ให้ MPA ชนิดรับประทานขนาด 2.5-5 มก. ต่อวัน
- ให้ยา MPA แบบเป็นช่วง – ให้ MPA ชนิดรับประทานขนาด 5-10 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 10 ถึง 14 วันติดต่อกันในรอบ 28 วันหรือหนึ่งรอบเดือน

### **การทำงานของตับบกพร่อง**

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินผลของโรคตับต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA อย่างไรก็ตาม MPA ส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยเมตาบอลิซึมที่ตับ และสเตียรอยด์ฮอร์โมนอาจถูกเมตาบอลิซึมได้ไม่ดีในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3 - ข้อห้ามใช้)

### **ไตทำงานบกพร่อง**

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินผลของโรคไตต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA อย่างไรก็ตาม MPA ส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยเมตาบอลิซึมที่ตับ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในสตรีที่ไตทำงานบกพร่อง

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ MPA ในผู้ป่วยที่มีสภาวะต่อไปนี้:

- ทราบแน่ชัดหรือสงสัยว่าตั้งครรภ์
- เลือดออกจากช่องคลอดโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ตับทำงานบกพร่องรุนแรง
- ภาวะภูมิไวเกินต่อ MPA หรือส่วนประกอบใด ๆ ของยา
- ทราบแน่ชัดหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม

### 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

#### คำเตือนและข้อควรระวังโดยทั่วไป

- ควรตรวจสอบถ้ามีเลือดออกทางช่องคลอดโดยไม่คาดคิดระหว่างการรักษาด้วย MPA
- MPA อาจทำให้เกิดการคั่งของน้ำ (fluid retention) ได้บ้าง ดังนั้นควรระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะทางการแพทย์ที่เป็นอยู่ก่อนแล้วและอาจมีผลอันไม่พึงประสงค์จากการคั่งของน้ำดังกล่าว
- ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาอาการทางคลินิกดังต่อไปนี้ ภาวะซึมเศร้า ชัก หอบหืด ไมเกรน หัวใจหรือไตทำงานผิดปกติ อย่างรอบคอบในขณะที่ได้รับ MPA
- ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ MPA อาจมี glucose tolerance ลดลง ควรติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยเบาหวานอย่างระมัดระวังในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้
- ถ้ามีการส่งตรวจเนื้อเยื่อเยื่อบุโพรงมดลูกหรือเนื้อเยื่อภายในปากมดลูก ควรแจ้งพยาธิแพทย์ (ห้องปฏิบัติการ) ให้ทราบว่าผู้ป่วยใช้ MPA อยู่
- แพทย์/ห้องปฏิบัติการ ควรรับทราบว่าการใช้ MPA อาจลดระดับ biomarker จากต่อมไร้ท่อต่อไปนี้
  - สเตียรอยด์ในพลาสมา/ปัสสาวะ (เช่น คอร์ติซอล เอสโตรเจน pregnanediol โปรเจสเตอโรน เทสโทสเตอโรน)
  - Gonadotrophins ในพลาสมา/ปัสสาวะ (เช่น ลูทีไนซิงฮอร์โมน [luteinizing hormone; LH] และฟอลลิเคิล-สติมูเลตติ้งฮอร์โมน [follicle-stimulating hormone; FSH])
  - โปรตีนไกลบูลินที่จับกับฮอร์โมนเพศ

- ควรหยุดยาระหว่างรอผลการตรวจ เมื่อมีอาการตามองไม่เห็นบางส่วนหรือทั้งหมดอย่างเฉียบพลัน หรือมีอาการเริ่มต้นอย่างเฉียบพลันของตาโปน (proptosis) มองเห็นภาพซ้อนหรือไม่เกรน ไม่ควรให้ยาอีกถ้าการตรวจพบว่ามีจอประสาทตาบวมหรือมีความผิดปกติของหลอดเลือดบริเวณจอตา (retinal vascular lesions)
- MPA จะไม่มีความเกี่ยวข้องว่าเป็นสาเหตุที่ชักนำให้เกิดลิ่มเลือดหรือความผิดปกติที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ MPA ในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) แนะนำให้หยุดใช้ MPA หากเกิด VTE ระหว่างการรักษาด้วย MPA
- มีรายงานการเกิดเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง (meningioma) หลังการให้ยากลุ่มโปรเจสตินระยะยาว รวมถึง MPA ควรหยุด MPA หากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเมื่อแนะนำ medroxyprogesterone แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง

### คำเตือนและข้อควรระวังเพิ่มเติม

#### หรือเวชวิทยา

การรักษาอาการร้อนวูบวาบจากภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิง/การต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนต่อเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเจน

#### (Menopausal Hormone Therapy):

ในการศึกษา Women Health Initiative (WHI) ไม่มีการศึกษาขนาดยาอื่นของคอนจูเกตเตดเอสโตรเจนชนิดรับประทาน ที่ให้ร่วมกับ MPA และการให้ยาร่วมแบบอื่น และรูปแบบยาอื่นของ MHT (ดูหัวข้อ 5.1 - คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, การศึกษาทางคลินิก - Women's Health Initiative Study) และโดยไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบ จึงควรสันนิษฐานว่ามีความเสี่ยงเหล่านี้คล้ายกัน

#### มะเร็งเต้านม

มีรายงานการใช้ยารับประทาน combined estrogen-progestin ในสตรีหมดประจำเดือน ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ผลจากการศึกษา WHI ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมโดยยาหลอก และการศึกษาระบาดวิทยาอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 5.1 - คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, การศึกษาทางคลินิก) พบความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นในสตรีที่ได้รับ estrogen-progestin ร่วมกันแบบ MHT เป็นระยะเวลาหลายปี ในการศึกษา WHI ซึ่ง conjugated equine estrogens (CEE) ร่วมกับ MPA และการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตหลายการศึกษา พบมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการใช้ยา (ดูหัวข้อ 4.2 - ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) มีรายงานการใช้

เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินว่าพบความผิดปกติของการตรวจเต้านมด้วย mammograms ซึ่งต้องการการตรวจเพิ่มเติมสูงขึ้น

การวิเคราะห์ห่อภิรมขนาดใหญ่มากของการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตรายงานว่าเมื่อให้การรักษาด้วยเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินเป็นระยะเวลา 5 ปีขึ้นไป ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมที่เพิ่มขึ้นอาจคงอยู่เป็นเวลา 10 ปีขึ้นไปหลังหยุดการรักษา ความเสี่ยงที่ได้รับการรายงานที่เวลา 10 ปีขึ้นไปหลังหยุดการรักษาไม่เพิ่มขึ้นเมื่อให้การรักษาเป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี ความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ที่ได้รับ MHT อยู่ซึ่งเป็นสตรีที่กำลังได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินมาแล้วประมาณ 1-4 ปี

### ความผิดปกติต่อหัวใจและหลอดเลือด

ไม่ควรใช้เอสโตรเจนไม่ว่ามีหรือไม่มีโปรเจสตินร่วมด้วยเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจ รายงานหลายการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า ดูผลระยะยาว (ดูหัวข้อ 4.2- ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ของการใช้ combined estrogen-progestin regimen ในสตรีหมดประจำเดือน พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism)

- **โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี**

ไม่มีหลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่มโดยมีตัวควบคุมที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ continuous combined conjugated estrogen และ MPA ต่อหลอดเลือดและหัวใจ จากการศึกษาใหญ่ 2 การศึกษา (WHI CEE/MPA และ Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS)) (ดูหัวข้อ 5.1 - คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก) แสดงถึงความเป็นไปได้ของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อ cardiovascular morbidity ในปีแรกของการใช้ยาและไม่ได้ประโยชน์ใด ๆ โดยรวม

ในการศึกษา WHI CEE/MPA พบความเสี่ยงต่อเหตุการณ์โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีเพิ่มขึ้น (หมายถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่ถึงแก่ชีวิต) ในสตรีที่ได้รับ CEE/MPA เมื่อเทียบกับสตรีที่ได้รับยาหลอก (37 เทียบกับ 30 ต่อ 10,000 person years) พบการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในปีแรกและคงอยู่ตลอดช่วงการติดตามผล (ดูหัวข้อ 4.2 - ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

- **โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)**

ในการศึกษา WHI CEE/MPA พบการเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองในสตรีที่ได้รับ CEE/MPA เมื่อเทียบกับสตรีที่ได้รับยาหลอก (29 เทียบกับ 21 ต่อ 10,000 person-years) พบการเพิ่มความเสี่ยงในปีแรกและคงอยู่ตลอดช่วงการติดตามผล (ดูหัวข้อ 4.2 - ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

- **ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ / ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด**

hormone therapy มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ที่สูงขึ้นของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ นั่นคือลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่อยู่ลึกลงไป (deep vein thrombosis (DVT)) หรือลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด ในการศึกษา WHI CEE/MPA พบว่าสตรีที่ได้รับ CEE/MPA มีอัตราเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ได้แก่ DVT และลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดสูงกว่าสตรีที่ได้รับยาหลอก 2 เท่า พบความเสี่ยงเพิ่มในปีแรกและคงอยู่ตลอดช่วงการติดตามผล(ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

### **ความจำเสื่อม (Dementia)**

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (ดูหัวข้อ 5.1 - คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์, การศึกษาทางคลินิก) ซึ่งเป็นการศึกษาเสริมของ WHI, MPA มีรายงานความเสี่ยงที่อาจเป็นโรคสมองเสื่อม (probable dementia) เพิ่มขึ้น ในสตรีหมดประจำเดือนที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี นอกจากนี้การใช้ CEE/MPA ไม่ช่วยป้องกันการเกิดความผิดปกติเล็กน้อยของความสามารถของสมอง (mild cognitive impairment) ในสตรีเหล่านี้ ไม่แนะนำให้ใช้ menopausal hormone therapy (MHT) ในการป้องกันสมองเสื่อมหรือความผิดปกติเล็กน้อยของความสามารถของสมอง ในสตรีอายุ 65 ปี หรือมากกว่า

### **มะเร็งรังไข่ (Ovarian Cancer)**

ปัจจุบันการใช้เอสโตรเจนเพียงตัวเดียวหรือใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินเป็นเวลา 5 ปีหรือมากกว่า ในสตรีที่หมดประจำเดือนนั้น จากการศึกษาระบาดวิทยาบางการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่มากขึ้น ที่ผ่านมาผู้ใช้เอสโตรเจนตัวเดียวหรือเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่เพิ่มขึ้น การศึกษาอื่น ๆ ไม่แสดงว่ามีความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญ รายงานจากการศึกษา WHI CEE/MPA พบว่าการใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่ แต่ความเสี่ยงนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาหนึ่ง สตรีที่ใช้ MHT มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ที่ทำให้ถึงแก่ชีวิต

### **ข้อแนะนำสำหรับการซักประวัติและตรวจร่างกาย**

ควรซักประวัติทางการแพทย์และประวัติครอบครัวอย่างครบถ้วน ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยฮอร์โมน (HT) ใด ๆ การตรวจร่างกายทั้งก่อนการรักษาและการตรวจเป็นระยะ ๆ ควรมีข้อมูลความดันโลหิต การตรวจเต้านม ท้อง และอวัยวะอุ้งเชิงกราน รวมทั้งการตรวจเซลล์บริเวณปากมดลูก

### **การลดความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density)**

ไม่มีการศึกษาเรื่องผลของการรับประทาน MPA ต่อความหนาแน่นของกระดูก (BMD) การประเมินความหนาแน่นของกระดูกอาจเหมาะสมในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ MPA ในระยะยาว

แนะนำว่าผู้ป่วยทุกรายควรได้รับแคลเซียม และวิตามินดี อย่างเพียงพอ

### **4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ**

การให้ aminoglutethimide ร่วมกับ MPA ชนิดรับประทานในขนาดสูงอาจลดระดับความเข้มข้นของ MPA ในซีรัมอย่างมีนัยสำคัญ ควรเตือนผู้รับประทาน MPA ในขนาดสูงร่วมกับ aminoglutethimide ว่าประสิทธิผลของ MPA มีโอกาสลดลงได้

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า medroxyprogesterone acetate (MPA) ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมโดยการเติมหมู่ไฮดรอกซี ผ่านการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เนื่องจากยังไม่ได้มีการทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาเพื่อประเมินผลทางคลินิกของสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 โดยเฉพาะ จึงยังไม่ทราบผลทางคลินิกของสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4

### **4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร**

#### **สตรีมีครรภ์**

ห้ามใช้ MPA ในสตรีมีครรภ์

มีบางรายงานระบุว่า ในบางสภาวะการัน พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาที่มีฤทธิ์คล้ายโปรเจสเตอโรนในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์กับความผิดปกติของอวัยวะสืบพันธุ์ของทารกในครรภ์



หากผู้ป่วยเกิดตั้งครรรภ์ขณะใช้ยานี้ ควรมีการแนะนำผู้ป่วยถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

### สตรีให้นมบุตร

MPA และเมตาบอไลต์ของมันถูกขับออกทางน้ำนมมารดา ไม่มีหลักฐานว่ายาที่ถูกขับออกทางน้ำนมนี้มีอันตรายต่อเด็กที่ได้รับนมมารดา

### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีการประเมินอย่างเป็นระบบถึงผลของ medroxyprogesterone acetate ต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

อย่างไรก็ตาม ยานี้อาจมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง อาจทำให้มีอาการง่วงนอน ควรระมัดระวังในการขับขี่ยานพาหนะ และควบคุมเครื่องจักรกล

### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

#### นรีเวชวิทยา

ตารางด้านล่างแสดงรายการของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามความถี่ที่คำนวณจากข้อมูลรวมทุกสาเหตุในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งได้ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ MPA ทางนรีเวชวิทยา ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานบ่อยที่สุด (มากกว่า 5%) คือ เลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก (19%) ปวดศีรษะ (12%) และคลื่นไส้ (10%)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบบ่อย ≥1/1000 ถึง <1/100	ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มี)
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน		ภาวะภูมิไวเกินต่อยา		ปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylactic ปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylactoid ลมพิษแบบ angioedema

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$	ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่ให้มี)
ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ				ช่วงไม่มีการตกไข่ยาวนานขึ้น
ความผิดปกติทางจิต		ซึมเศร้า นอนไม่หลับ กระวนกระวาย		
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ	มึนงง		ง่วงซึม
ความผิดปกติทางหลอดเลือด				ภาวะสิ่งหลุดอุดตันหลอดเลือด (embolism) และลิ่มเลือดอุดตัน
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	คลื่นไส้			
ความผิดปกติทางตับและน้ำดี				ดีซ่าน อาการดีซ่านจากภาวะน้ำดีคั่ง
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ศีรษะล้าน สิว ลมพิษ คัน	ขนดกแบบเพศชาย	ผื่น
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และทรวงอก	เลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก (ไม่สม่ำเสมอ เพิ่มขึ้น ลดลง กระปริกะปรอย)	มีสารคัดหลั่งจากปากมดลูก (cervical discharge) เจ็บเต้านม อาการรกต เจ็บที่เต้านม	น้ำนมไหล	ภาวะประจำเดือนขาด uterine cervical erosion

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$	ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มี)
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสภาพบริเวณที่ให้ยา		ไข้ อ่อนล้า	บวม น้ำคั่ง	
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		น้ำหนักเพิ่มขึ้น		ความทนต่อกลูโคสลดลง น้ำหนักลดลง

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาชนิดรับประทานได้ในขนาดสูงสุด 3 กรัมต่อวัน-ให้การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดตามอาการและรักษาแบบประคับประคอง

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Medroxyprogesterone acetate (17 $\alpha$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methylprogesterone acetate) เป็น progestogen และอนุพันธ์ของ progesterone

#### กลไกการออกฤทธิ์

MPA เป็นโปรเจสตินสังเคราะห์ (โครงสร้างคล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในร่างกาย) ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่างต่อระบบต่อมไร้ท่อ

- ยับยั้ง pituitary gonadotropins (FSH และ LH)
- ลดระดับ ACTH และ hydrocortisone ในเลือด
- ลดระดับ testosterone ในระบบไหลเวียนโลหิต
- ลดระดับเอสโตรเจน ในระบบไหลเวียนโลหิต (เป็นผลจากการยับยั้ง FSH และการเหนี่ยวนำเอนไซม์ reductase ของตับ ทำให้ testosterone ถูกกำจัดมากขึ้น และผลตามมามีผลลดการเปลี่ยน androgen เป็นเอสโตรเจน)

ฤทธิ์เหล่านี้ทั้งหมดทำให้มีผลทางเภสัชวิทยาหลายอย่างดังกล่าวถึงข้างล่าง

## นรีเวชวิทยา

เมื่อสตรีที่มีระดับ endogenous estrogen ที่เพียงพอ รับประทาน MPA หรือได้รับยาโดยการฉีดในขนาดยาที่แนะนำ MPA จะมีฤทธิ์ทำให้เยื่อบุมดลูกเปลี่ยนแปลงจากระยะเพิ่มจำนวน (proliferative) เป็นระยะคัดหลั่ง (secretory) และพบว่ามี androgenic และ anabolic effects แต่ไม่มีฤทธิ์ของเอสโตรเจน (estrogenic activity) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ MPA ที่ให้โดยการฉีดจะยับยั้งการสร้าง gonadotropin ซึ่งจะไปป้องกันการสุกของไข่และการตกไข่ จากข้อมูลที่มีอยู่ชี้ว่าไม่เกิดผลนี้เมื่อรับประทานยาวันละครั้งในขนาดที่แนะนำปกติ

## การศึกษาทางคลินิก

### Women's Health Initiative Study

การศึกษา WHI ใช้ CEE (0.625 มก.) / MPA (2.5 มก) ในสตรีจำนวน 16,608 ราย อายุ 50 - 79 ปีที่หมดประจำเดือนและมีเยื่อบุมดลูกปกติเป็นพื้นฐาน (at baseline) เพื่อประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับในการรักษาโดยใช้ยาร่วมกัน เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกในการป้องกันโรคเรื้อรังบางอย่าง เกณฑ์วัดผลหลัก (primary endpoint) คือ อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่ถึงแก่ชีวิต) โดยมีมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเป็นผลไม่พึงประสงค์หลักที่ศึกษา การศึกษานี้ได้หยุดเร็วกว่ากำหนดหลังจากที่ได้มีการติดตามไปแล้วเฉลี่ย 5.2 ปี (แผนที่วางไว้คือระยะเวลา 8.5 ปี) เนื่องจากเกณฑ์ของการหยุดการศึกษาที่กำหนดไว้ตั้งแต่ต้นคือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและเหตุการณ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นสูงเกินประโยชน์ที่ได้รับตามที่กำหนดไว้ใน global index (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา, มะเร็งเต้านม)

มีรายงานการใช้ CEE/MPA ร่วมกันในการรักษา ว่าพบภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหักทั้งหมดลดลง (23% และ 24% ตามลำดับ)

### Million Woman Study

MWS เป็นการศึกษาแบบติดตามกลุ่มไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในสตรีที่มีอายุ 50-64 ปี จำนวน 1,084,110 ราย ในประเทศอังกฤษ โดยมี 828,923 ราย ที่ทราบเวลาแน่นอนตั้งแต่หมดประจำเดือนอยู่ในการวิเคราะห์หลักของความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมที่สัมพันธ์กับ MHT โดยรวม 50% ของประชากรศึกษาใช้ MHT ในช่วงหนึ่ง ส่วนใหญ่ของผู้ที่ใช้ MHT อยู่ตอนที่เก็บข้อมูลพื้นฐานรายงานว่า ใช้ยาที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนอย่างเดียว (41%) หรือ estrogen-progestin combinations (50%) ระยะเวลาเฉลี่ยของการติดตามวิเคราะห์อุบัติการณ์ของมะเร็งเป็น

2.6 ปี และของการวิเคราะห์การเสียชีวิตเป็น 4.1 ปี (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา, มะเร็งเต้านม)

การศึกษาวิจัยเชิงสังเกตเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม

การวิเคราะห์ห่อภิมานขนาดใหญ่ของการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตได้ทำให้เกิดหลักฐานสำหรับประเภทและระยะเวลาของ MHT ต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบความเสี่ยงสูงมากบางประเภทคงอยู่เป็นระยะเวลามากกว่า 10 ปีหลังหยุดให้ MHT ซึ่งขนาดของความเสี่ยงจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาการใช้ยาก่อนหน้านี้

มีรายงานว่าเมื่อให้การรักษาด้วยเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินเป็นระยะเวลา 5 ปีขึ้นไป ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอาจคงอยู่เป็นระยะเวลามากกว่า 10 ปีหลังหยุดการรักษา:

ประเภท MHT	ระยะเวลาที่ผ่านไปหลังจากหยุดให้ MHT	ระยะเวลาที่ให้ MHT	อัตราส่วนความเสี่ยงของการเกิดโรค (95% CI)
เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน	≥10 ปี	5-9 ปี	1.19 (1.10-1.28)
	≥10 ปี	≥10 ปี	1.28 (1.15-1.43)

ความเสี่ยงที่ได้รับการรายงานที่ 10 ปีขึ้นไป หลังหยุดการรักษาไม่เพิ่มขึ้น เมื่อให้การรักษาเป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี:

ประเภท MHT	ระยะเวลาที่ผ่านไปหลังจากหยุดให้ MHT	ระยะเวลาที่ให้ MHT	อัตราส่วนความเสี่ยงของการเกิดโรค (95% CI)
เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน	≥10 ปี	<1 ปี	1.06 (0.95-1.19)
	≥10 ปี	1-4 ปี	1.09 (1.00-1.18)

ความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ที่ได้รับ MHT อยู่ ซึ่งเป็นสตรีที่กำลังได้รับเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินมาแล้วประมาณ 1-4 ปี:

ประเภท MHT	ระยะเวลาที่ให้ MHT	อัตราส่วนความเสี่ยงของการเกิดโรค (95% CI)
------------	--------------------	---

เอสโตรเจนเพียงตัวเดียว	<1 ปี	1.08 (0.86-1.35)
	1-4 ปี	1.17 (1.10-1.26)
เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน	<1 ปี	1.20 (1.01-1.43)
	1-4 ปี	1.60 (1.52-1.69)

### Heart and Estrogen-progestin Replacement Studies

การศึกษา HERS และ HERS II เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าของการใช้ยาชนิดรับประทาน CEE/MPA (CEE 0.625 มก. ร่วมกับ MPA 2.5 มก.) อย่างต่อเนื่อง เพื่อดูผลป้องกันแบบทุติยภูมิในระยะยาวในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา, ความผิดปกติต่อหลอดเลือดหัวใจ) ผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มีเยื่อโพรงมดลูกปกติถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 2,763 ราย มีอายุเฉลี่ย 66.7 ปี ระยะเวลาของการติดตามสำหรับ HERS เป็น 4.1 ปี และสำหรับ HERS II ติดตามเพิ่มอีก 2.7 ปี (รวมเป็น 6.8 ปี) (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา, ความผิดปกติต่อหัวใจและหลอดเลือด)

### Women's Health Initiative Memory Study

WHIMS เป็นการศึกษาย่อยของ WHI ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ส่วนใหญ่มีสุขภาพดี อายุ 65 ถึง 79 ปี จำนวน 4,532 ราย เพื่อประเมินผล CEE/MPA (CEE 0.625 มก. ร่วมกับ MPA 2.5 มก.) หรือ CEE อย่างเดียว (0.625 มก.) ต่ออุบัติการณ์ที่อาจเป็นโรคสมองเสื่อม เทียบกับยาหลอก ระยะเวลาเฉลี่ยของการติดตามผู้ป่วย CEE/MPA นาน 4.05 ปี (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา, ความจำเสื่อม)

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม

Medroxyprogesterone (MPA) ชนิดรับประทานถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยได้ความเข้มข้นสูงสุดในซีรัม อยู่ระหว่าง 2 ถึง 4 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของ MPA ชนิดรับประทานประมาณ 17 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีน 90% และส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ

การรับประทานยาพร้อมอาหารจะเพิ่มค่า Bioavailability ของ MPA เมื่อรับประทาน MPA ขนาด 10 มก. ก่อนหรือหลังอาหารทันที โดยการรับประทาน MPA ก่อนอาหารมีผลเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) เฉลี่ยของ MPA ในเลือด 51% และเพิ่มค่าเฉลี่ย AUC 18% ส่วนการรับประทาน

MPA หลังอาหารมีผลเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) เฉลี่ยของ MPA ในเลือด 77% และเพิ่มค่าเฉลี่ย AUC 33% แต่ค่าครึ่งชีวิตของ MPA ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร

#### การกระจายตัวของยา

MPA จับกับโปรตีนประมาณ 90% ซึ่งส่วนใหญ่จับกับ albumin ไม่มีการจับตัวของ MPA กับ sex-hormone binding globulin โดย MPA ในรูปอิสระจะเป็นตัวออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

#### เมตาบอลิซึม

หลังรับประทานยา MPA ยาจะถูกเมตาบอลิซึมในตับได้มากที่สุดที่ ring A และ/หรือ side-chain hydroxylation ตามด้วย conjugation แล้วจึงถูกขับออกทางปัสสาวะ พบเมตาบอลิซึมของ MPA แล้วอย่างน้อย 16 ตัว ซึ่งในการศึกษาที่ถูกออกแบบให้วัดเมตาบอลิซึมของ MPA มีผลบ่งชี้ว่า cytochrome P450 3A4 เป็นตัวหลักที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมทั้งหมดของ MPA ในไมโครโซมตับของมนุษย์

#### การกำจัดยา

เมตาบอลิซึมของ MPA ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ glucuronide conjugates มีเพียงจำนวนน้อยที่ถูกขับออกในรูปของ sulfates ค่าเฉลี่ยเป็นเปอร์เซ็นต์ของขนาดยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยที่มีภาวะ fatty liver ในรูปของ MPA ที่สมบูรณ์ (intact MPA) หลังจากได้รับยาในขนาด 10 มก. หรือ 100 มก. คือ 7.3% และ 6.4% ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา MPA ชนิดรับประทานคือ 12 ถึง 17 ชั่วโมง

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

#### การเกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์ การบกพร่องของการสืบพันธุ์

ไม่พบหลักฐานว่าการให้ MPA โดยการรับประทานจะก่อให้เกิดมะเร็งในหนู rat และหนู mice ยา MPA ไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในการศึกษาอย่างละเอียดในหลอดทดลอง หรือการวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อยีนส์ในร่างกาย (in vivo) MPA ขนาดสูงเป็นยาต้านการเจริญพันธุ์และคาดว่ายาในขนาดสูงจะทำให้การสืบพันธุ์บกพร่องจนกว่าจะหยุดการรักษา

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

lactose, starch, sucrose, sorbic acid, mineral oil, calcium stearate

## 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ยังไม่มีรายงาน

## 6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

## 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

## 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุขวดพลาสติกละ 100 เม็ด

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร  
ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, กทม., ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 70/59

1C 71/59

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

23 มิถุนายน 2559

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

15 มกราคม 2568