



Provera®
(acetato de medroxiprogesterona)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Provera®

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

Forma farmacêutica e apresentações:

Provera® 2,5 mg e 5 mg em embalagens contendo 14 comprimidos.

Provera® 10 mg em embalagens contendo 14 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido de Provera® 2,5 mg contém 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: lactose, amido de milho, sacarose, vaselina líquida, estearato de cálcio, talco e corante amarelo FD&C nº 6.

Cada comprimido de Provera® 5 mg contém 5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: lactose, amido de milho, sacarose, vaselina líquida, estearato de cálcio, talco, corante amarelo tartrazina (FD&C nº 5) e verde Myrtiline R.

Cada comprimido de Provera® 10 mg contém 10 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, sacarose, óleo mineral, estearato de cálcio e talco.



PARTE II

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Provera® (acetato de medroxiprogesterona) é indicado para o tratamento da amenorréia secundária; no tratamento do sangramento uterino disfuncional devido ao desequilíbrio hormonal, na ausência de doenças orgânicas, como mioma ou carcinoma no útero e na terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não-histerectomizadas (sem retirada total ou parcial do útero), como complemento ao tratamento estrogênico.

Provera® deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Provera® é contra-indicado a mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao bebê.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Provera® pode interagir com outros medicamentos, como bromocriptina e a aminoglutetimida.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Provera®.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Provera®, tais como: variação de peso, insônia, depressão, tontura, dor de cabeça, nervosismo, sonolência, distúrbios tromboembólicos (alterações da coagulação sanguínea), náusea, icterícia (pele amarelada), acne, alopecia (perda de cabelos), hirsutismo (aumento de pêlos), coceira, erupção cutânea, urticária, sangramento do útero anormal (irregular, aumento, redução), amenorréia (ausência de menstruação), feridas no colo do útero, alterações de secreções do colo do útero, anovulação (ausência de ovulação) prolongada, galactorréia (produção de leite nas mulheres que não estão em período de amamentação), mastodinia (dor no seio), aumento da sensibilidade, inchaço/retenção de líquidos, reações de hipersensibilidade (por ex., reações de anafilaxia e anafilactóides, angioedema), fadiga, pirexia (aumento da temperatura do corpo), diminuição da tolerância à glicose Provera® pode provocar, também, embolia pulmonar, tromboflebite.



Provera® é contra-indicado nas seguintes condições: a pacientes que apresentam ou já tiveram doenças vasculares (tromboflebite, distúrbios tromboembólicos e cerebrovasculares); insuficiência grave da função do fígado; quando houver presença ou suspeita de doença maligna dos órgãos genitais; no sangramento vaginal de causa desconhecida; no aborto incompleto; na presença ou suspeita de gravidez; ou como teste diagnóstico para gravidez; a pacientes que apresentam hipersensibilidade à medroxiprogesterona, ao corante amarelo de tartrazina (comprimidos de 5 mg) ou a qualquer componente da fórmula.

Provera®, quando usado no diagnóstico ou tratamento de doenças ginecológicas não oncológicas, está contra-indicado na presença ou suspeita de doença maligna de mama.

Se tiver que realizar exames laboratoriais, informe ao médico patologista que está em tratamento com este medicamento.

Informe ao seu médico se você tem ou teve depressão, retenção de líquidos, ou tromboembolismo venoso.

Informe ao seu médico se você é diabética.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Vários estudos realizados quanto aos efeitos a longo prazo de esquema combinado estrógeno-progestágeno em mulheres pós-menopausadas relataram um aumento no risco de vários distúrbios, incluindo doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso/ embolia pulmonar); câncer de mama; demência e câncer do ovário. O uso de terapia combinada estrógeno-progestágeno em mulheres pós-menopausadas deve se limitar à menor duração consistente com as metas de tratamento e os riscos individuais para o paciente conforme avaliados pelo seu médico.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Procure seu médico se ocorrer perda completa ou parcial súbita da visão ou no caso de instalação súbita de proptose (avanço anormal de ambos os olhos), visão dupla ou enxaqueca.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Provera® comprimidos de 5 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona) é um derivado da progesterona.

Mecanismo de Ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionado ao hormônio progesterona endógeno) que demonstrou possuir várias ações farmacológicas sobre o sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas pituitárias (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e de hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrogênio circulante (como resultado da inibição de FSH e indução enzimática de redutase hepática, resultando em aumento do *clearance* de testosterona e conseqüente redução de conversão de androgênios para estrogênios).

Todas essas ações resultam em um número de efeitos farmacológicos descritos abaixo:

O acetato de medroxiprogesterona administrado oralmente ou parenteralmente a mulheres nas doses recomendadas com estrogênio endógeno adequado, transforma endométrio proliferativo em secretor. Efeitos androgênicos e anabólicos foram percebidos, mas o fármaco é aparentemente destituído de atividade estrogênica significativa. Enquanto que a administração parenteral de acetato de medroxiprogesterona inibe a produção de gonadotrofinas, que por sua vez previne a maturação folicular e a ovulação. Dados disponíveis indicam que isto não ocorre quando a dosagem oral geralmente recomendada é administrada como dose única diária.

Estudos Clínicos

Estudo Women's Health Initiative Study – WHI

O estudo WHI estrogênio eqüino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) inscreveu 16.608 mulheres na pós-menopausa com idades entre 50-79 anos, com útero intacto na fase basal do estudo, para avaliar os riscos e benefícios da terapia combinada comparada com placebo na prevenção de certas doenças crônicas. O objetivo principal foi a incidência de doenças coronárias (infarto do miocárdio não-fatal e doença coronária fatal), com câncer de mama invasivo como o principal resultado adverso estudado. O estudo foi interrompido previamente após um acompanhamento médio de 5,2 anos (planejado para 8,5 anos) porque, de acordo com os procedimentos para interrupção, o risco aumentado de câncer de mama e eventos cardiovasculares excederam os benefícios especificados incluídos no “índice global” (vide “Advertências e Precauções – Câncer de Mama”).

O tratamento com a associação estrogênio eqüino conjugado/acetato de medroxiprogesterona relatou uma redução significativa em fraturas osteoporóticas (23%) e totais (24%).

Estudo Million Women Study – MWS



O MWS foi um estudo coorte prospectivo que inscreveu 1.084.110 mulheres no Reino Unido com idades entre 50-64 anos das quais 828.923 com menopausa por tempo definido foram incluídas na análise principal de risco de câncer de mama em relação ao tratamento hormonal. No total, 50% da população do estudo usou tratamento hormonal em algum momento. As pacientes mais freqüentes de tratamento hormonal no início do estudo relataram o uso de preparações contendo estrogênio isolado (41%) ou associação de estrogênio/progesterona (50%). A duração média do acompanhamento foi de 2,6 anos para análises de incidência de câncer e 4,1 anos para análises de mortalidade (vide “Advertências e Precauções – Câncer de Mama”).

Estudo Heart and Estrogen/progestin Replacement – HERS

Estudos HERS e HERS II foram dois estudos prospectivos de prevenção cardíaca secundária, randomizados sobre os efeitos a longo prazo de esquema contínuo oral combinado de estrogênio eqüino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) em mulheres na pós-menopausa com doença coronária (vide “Advertências e Precauções – Distúrbios Cardiovasculares”). 2.763 mulheres na pós-menopausa com idade média de 66,7 anos e com útero intacto foram inscritas neste estudo. A duração média do acompanhamento foi de 4,1 anos para HERS e 2,7 anos adicionais (num total de 6,8 anos) para HERS II (vide “Advertências e Precauções – Distúrbios Cardiovasculares”).

Estudo Women’s Health Initiative Memory Study – WHIMS

O estudo WHIMS, um sub-estudo do WHI, inscreveu 4.532 mulheres predominantemente saudáveis e na pós-menopausa com idades entre 65 a 79 anos para avaliar os efeitos de estrogênio eqüino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) ou estrogênio eqüino conjugado (0,625 mg) isolado sobre a incidência de demência provável comparada com placebo. A duração média do acompanhamento foi de 4,05 anos para estrogênio eqüino conjugado/acetato de medroxiprogesterona (vide “Advertências e Precauções – Demência”).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: acetato medroxiprogesterona oral é rapidamente absorvido com concentração máxima obtida entre 2 a 4 horas. A meia-vida de acetato de medroxiprogesterona oral é de aproximadamente 17 horas. Ele é 90% ligado às proteínas e é principalmente excretado na urina.

Efeito dos Alimentos: a administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade do acetato de medroxiprogesterona. Uma dose oral de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, administrado imediatamente antes ou após uma refeição, aumentou a C_{máx} de acetato de medroxiprogesterona (51 e 77%, respectivamente) e AUC (18 e 33%, respectivamente). A meia-vida de acetato de medroxiprogesterona não foi alterada com alimentos.

Distribuição: acetato de medroxiprogesterona é aproximadamente 90% ligado às proteínas, principalmente à albumina; nenhuma ligação de acetato de medroxiprogesterona ocorre com hormônios sexuais ligados à globulina. A não-ligação de acetato de medroxiprogesterona modula respostas farmacológicas.

Metabolismo: após doses orais, acetato de medroxiprogesterona é amplamente metabolizado no fígado via anel A e/ou por hidroxilação da cadeia lateral, com conjugação subsequente e eliminação na urina. Pelo menos, 16 metabólitos do acetato de medroxiprogesterona foram identificados. Em um estudo programado para avaliar o



metabolismo do acetato de medroxiprogesterona, os resultados sugerem que o citocromo P450 3A4 humano está envolvido principalmente no metabolismo total do acetato de medroxiprogesterona nos microssomos do fígado humano.

Eliminação: a maioria dos metabólitos do acetato de medroxiprogesterona é excretada na urina como glicuronídeos conjugados com somente uma pequena quantidade excretada como sulfatos. A dose percentual média excretada durante 24 horas na urina dos pacientes com fígado esteatótico como acetato de medroxiprogesterona intacto após uma dose de 10 mg ou 100 mg foi de 7,3% e 6,4%, respectivamente. A meia-vida de eliminação de acetato de medroxiprogesterona oral é de 12 a 17 horas.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade

Administração intramuscular a longo-prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça *beagle*. Não há evidência de efeitos carcinogênicos associados com a administração oral de acetato de medroxiprogesterona em ratos e camundongos. O acetato de medroxiprogesterona não foi mutagênico numa série de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*. O acetato de medroxiprogesterona em altas doses é um fármaco anti-fertilidade e poderia-se esperar que altas doses causassem alterações na fertilidade até a interrupção do tratamento.

INDICAÇÕES

Provera® (acetato de medroxiprogesterona) é indicado no tratamento de amenorréia secundária, sangramento uterino disfuncional devido ao desequilíbrio hormonal, na ausência de patologias orgânicas, como mioma ou carcinoma uterino; e na terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não-histerectomizadas, como complemento à terapia estrogênica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Provera® (acetato de medroxiprogesterona) é contra-indicado nas seguintes condições: presença ou histórico de tromboflebite, distúrbios tromboembólicos e cerebrovasculares. Insuficiência hepática grave. Presença ou suspeita de doença maligna de órgãos genitais. Sangramento vaginal de causa não diagnosticada. Aborto retido. Gravidez confirmada ou suspeita, ou como teste diagnóstico para gravidez. Hipersensibilidade conhecida à medroxiprogesterona, ao corante amarelo de tartrazina (comprimidos de 5 mg) ou a qualquer componente da fórmula.

Provera®, quando utilizado para diagnóstico ou tratamento de patologias ginecológicas não oncológicas, está contra-indicado na presença ou suspeita de doença maligna de mama.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

No caso de perdas sangüíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Provera® (acetato de medroxiprogesterona), aconselha-se investigação diagnóstica.



Provera® pode causar algum grau de retenção hídrica, portanto, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com condições médicas preexistentes que possam ser agravadas pelo acúmulo de líquidos, tais como epilepsia, enxaqueca, asma e distúrbio cardíaco ou renal.

Algumas pacientes podem se queixar de depressão semelhante à observada durante a tensão pré-menstrual quando em tratamento com Provera®.

Pacientes com história de tratamento para depressão devem ser monitoradas cuidadosamente durante o tratamento com Provera® e a medicação deve ser suspensa se a depressão se agravar.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Portanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com Provera®.

Ainda não se dispõe de dados suficientes quanto à possível influência da terapia prolongada com progestágenos nas funções hipofisárias, ovariana, adrenal, hepática ou uterina.

Medicamentos contendo estrógenos e progestágenos podem interferir nos resultados de alguns exames laboratoriais. Havendo necessidade de exame histológico endometrial ou endocervical, o patologista (ou laboratório) deve ser informado de que a paciente está sob tratamento com Provera®.

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de Provera® pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteróides plasmáticos/urinários (cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas plasmáticas/urinárias (LH e FSH);
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita da visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser re-administrada até realização de exame. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

Provera® não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos, entretanto Provera® não é recomendado em pacientes com histórico de tromboembolismo venoso (TEV). É recomendada a descontinuação de Provera® em pacientes que desenvolvem TEV durante a terapia com o mesmo.

Deve-se proceder a uma cuidadosa avaliação da paciente antes da prescrição de Provera®, incluindo esfregaços de Papanicolau. Esta avaliação deve excluir a presença de neoplasia genital ou da mama, antes de se considerar a utilização de Provera®.

A paciente deve ser também instruída a realizar o auto-exame das mamas no intervalo entre as avaliações médicas.

O uso de terapia combinada de estrógeno/progestágeno em mulheres na pós-menopausa deve se limitar à menor duração consistente com as metas de tratamento e os riscos individuais para a mulher, e deve ser periodicamente avaliado.

A idade das pacientes não constitui fator limitante absoluto, embora o tratamento com progestágenos possa mascarar o início do climatério.



Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais graves.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Provera® comprimidos de 5 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não-histerectomizadas, como complemento à terapia estrogênica:

Tratamento de mulheres na menopausa (Tratamento Hormonal)

Outras doses orais de estrogênios conjugados com acetato de medroxiprogesterona e outras associações e formas farmacêuticas de tratamento hormonal não foram estudados no estudo *Women's Health Initiative* (WHI) (vide "Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos - Estudo Women's Health Initiative") e, na ausência de dados comparáveis, esses riscos deveriam ser considerados similares.

Câncer de Mama

Foi relatado aumento no risco de câncer de mama com o uso oral de estrogênio/progesterona associado por mulheres na pós-menopausa. Resultados de um estudo placebo-controlado randomizado, o estudo WHI, e estudos epidemiológicos demonstraram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres em tratamento com estrogênio/progesterona associados para tratamento hormonal por vários anos (vide "Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos"). No estudo WHI, estrogênio equino conjugado mais acetato de medroxiprogesterona e estudos observacionais, o risco excessivo aumentou com a duração do uso. Foi relatado aumento de mamografias anormais exigindo mais avaliações com o uso de estrogênio mais progesterona.

Distúrbios Cardiovasculares

Estrogênios com ou sem progesterona não deveriam ser usados para a prevenção de doenças cardiovasculares. Vários estudos prospectivos randomizados sobre os efeitos a longo prazo (vide "Posologia") de um esquema combinado de estrogênio/progesterona em mulheres na pós-menopausa relataram um risco aumentado de doenças cardiovasculares tais como: infarto do miocárdio, doença coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso.

- **Doença Arterial Coronariana**

Não há evidência de estudos controlados randomizados de benefícios cardiovasculares com a associação contínua de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona. Dois grandes estudos clínicos (WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona e HERS (vide "Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos")), mostraram um possível aumento do risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício total.

No estudo WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, um risco aumentado de eventos coronarianos (definido como infarto do miocárdio não-fatal e doença



coronariana fatal) foi observado em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo (37 vs. 30 por 10.000 pessoas/ano). O aumento no risco de tromboembolismo venoso foi observado no 1º ano e persistiu sobre o período de observação (vide “Posologia”).

- Acidente Vascular Cerebral

No -estudo WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) foi observado em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo (29 vs. 21 por 10.000 pessoas/ano). O aumento do risco foi observado no 1º ano e persistiu durante o período de observação (vide “Posologia”).

- Tromboembolismo venoso/Embolia pulmonar

O tratamento hormonal está associado a um risco relativamente maior de desenvolver tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. No estudo WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, foi observada uma frequência 2 vezes maior de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo. O aumento no risco foi observado no 1º ano e persistiu durante o período de observação (vide “Posologia”).

Demência

O estudo *Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, um estudo auxiliar do WHI (vide “Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos”), para estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona em associação relataram um aumento no risco de provável demência em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais. Em adição, a terapia com estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona não preveniu a insuficiência cognitiva leve nestas mulheres. Não é recomendado o uso de tratamento hormonal para prevenir demência ou insuficiência cognitiva leve em mulheres com 65 anos de idade ou mais.

Câncer ovariano

O uso contínuo de produtos com estrogênio isolado ou com estrogênio mais progesterona em mulheres na pós-menopausa por 5 anos ou mais, foi associado com um aumento no risco de cancer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Ex pacientes que usam produtos com estrogênio isolado ou com estrogênio mais progesterona não demonstraram aumento no risco de câncer ovariano. Outros estudos não demonstraram uma significativa associação. O estudo WHI estrogênio equino-conjugado/acetato de medroxiprogesterona reportou que o estrogênio mais a progesterona aumentou o risco de câncer ovariano, mas este risco não foi estatisticamente significativo. Em um estudo, as mulheres que usam a terapia de reposição hormonal demonstram um aumento no risco do câncer ovariano fatal.

Histórico médico e exames físicos recomendados

Um histórico médico e familiar completo deveria ser realizado antes do início de qualquer tratamento hormonal. Deveriam ser incluídos nos exames físicos periódicos e pré-tratamentos: pressão sanguínea, mamas, abdômen e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

Uso em Crianças



Não se recomenda o uso de Provera® antes da menarca, uma vez que não foram estabelecidas sua segurança e eficácia nessa idade.

Uso durante a Gravidez

Provera® é contra-indicado durante a gravidez.

Provera® é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Alguns relatos sugerem uma associação entre exposição intra-uterina a fármacos progesteracionais durante o primeiro trimestre de gravidez e anormalidades genitais em fetos.

Se Provera® for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando o fármaco, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso durante a Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Provera® na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se recomenda o uso concomitante de progestágenos e bromocriptina, uma vez que os progestágenos podem causar amenorréia e/ou galactorréia, interferindo nos efeitos da bromocriptina.

A administração concomitante de aminoglutetimida com altas doses de Provera® (acetato de medroxiprogesterona) pode diminuir significativamente os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona. As pacientes que usam altas doses de Provera® devem ser alertadas para a possibilidade de redução da eficácia com o uso de aminoglutetimida.

Interações em Testes Laboratoriais

Os seguintes resultados laboratoriais podem ser afetados pelo uso de fármacos de estrógenos/progestágenos associados:

- Aumento na retenção de sulfobromoftaleína e outros testes de função hepática;
- Testes de coagulação: aumento nos valores de protrombina e dos fatores VII, VIII, IX e X;
- Teste de metirapona;
- Determinação do pregnanodiol;



- Função da tireóide: aumento do iodo ligado a proteínas, iodo ligado a proteínas extraíveis pelo butanol e diminuição dos valores de captação de T³.

REAÇÕES ADVERSAS

Sistema imune: reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia e reações anafilactóides, angioedema)

Endócrino: anovulação prolongada.

Metabolismo e Nutricional: edema/retenção de líquidos, variação de peso.

Psiquiátrico: depressão, insônia, nervosismo.

Sistema nervoso: tontura, cefaléia, sonolência.

Vascular: distúrbios tromboembólicos.

Gastrointestinal: náusea.

Hepatobiliar: icterícia colestática/icterícia.

Pele e Tecido subcutâneo: acne, alopecia, hirsutismo, prurido, *rash*, urticária.

Sistema reprodutivo e Mama: sangramento uterino anormal (irregularidade, aumento, redução), amenorréia, erosões cervicais, galactorréia, mastodinia.

Geral: , fadigapirexia, sensibilidade da mama.

Investigações: alteração de secreções cervicais, diminuição da tolerância à glicose.

POSOLOGIA

O uso combinado de estrogênio/progesterona no tratamento de mulheres na pós-menopausa deve se limitar a menor dose eficaz e na menor duração consistente com as metas do tratamento e os riscos individuais para cada paciente e deve ser periodicamente avaliado (vide “Advertências e Precauções”).

São recomendadas avaliações periódicas com freqüência e natureza adaptadas para cada paciente (vide “Advertências e Precauções”).

Não é recomendado administrar progesterona a uma paciente sem o útero intacto, a menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose.

A administração de Provera® (acetato de medroxiprogesterona) para induzir uma transformação secretória do endométrio é indicada somente em casos onde o endométrio foi adequadamente preparado com estrógenos endógenos ou exógenos. O sangramento por supressão normalmente ocorre em 3 a 7 dias após a interrupção da terapia com Provera®.

O esquema de dosagem baseia-se em um ciclo menstrual de 28 dias e o dia 1 é o primeiro dia de sangramento. A possibilidade de gravidez deve ser descartada antes do início do tratamento com Provera®.

Tratamento de amenorréia secundária

Recomenda-se a administração de 2,5-10 mg diários de Provera® por 5 a 10 dias, por 3 ciclos consecutivos. A dose para induzir uma transformação secretória ótima em um endométrio adequadamente preparado com estrogênios endógenos ou exógenos, é de 10 mg diários, durante 10 dias. Em casos de amenorréia secundária, a terapia pode ser iniciada em qualquer época. O sangramento por suspensão progestogênica ocorre em 3 a 7 dias, se o endométrio foi anteriormente preparado com estrógeno endógeno ou exógeno adequado. Em pacientes com hipotrofia do endométrio, estrógenos devem ser utilizados concomitantemente à terapia com Provera®.



Sangramento uterino disfuncional devido ao desequilíbrio hormonal, na ausência de patologias orgânicas

Provera® pode ser administrado na dose de 2,5 a 10 mg diários, por 5 a 10 dias, por 2 a 3 ciclos e então, a terapia deve ser descontinuada para se verificar se o sangramento regrediu. Se o sangramento provém de um endométrio pouco proliferativo, estrógenos devem ser utilizados concomitantemente à terapia com Provera®.

Terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não-histerectomizadas, como complemento à terapia estrogênica

Para mulheres recebendo 0,625 mg de estrógenos conjugados ou dose equivalente diárias de qualquer outro estrógeno, Provera® pode ser administrado em um dos seguintes esquemas:

Administração contínua: administrar doses diárias de 2,5-5,0 mg de Provera®. Em 60 a 70% das mulheres tratadas desta forma se desenvolverá amenorréia após um ano de tratamento.

Administração seqüencial: administrar doses diárias de 5-10 mg de Provera® por 10 a 14 dias consecutivos, a cada 28 dias ou a cada ciclo mensal. Ocorre sangramento por suspensão ou *spotting* após a suspensão de Provera® em 75-80% das mulheres sob este esquema posológico.

Uso em pacientes com Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito do acetato de medroxiprogesterona e a farmacocinética em pacientes com doença hepática. Contudo, o acetato de medroxiprogesterona é quase exclusivamente eliminado pelo metabolismo hepático e os hormônios esteróides podem ser pouco metabolizados em pacientes com insuficiência hepática severa (vide “Contra-Indicações”).

Uso em pacientes com Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito do acetato de medroxiprogesterona e a farmacocinética em pacientes com doença renal. Contudo, sendo que o acetato de medroxiprogesterona é quase exclusivamente eliminado pelo metabolismo hepático, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

Doses orais de até 3 g/dia foram bem toleradas. O tratamento para superdosagem é sintomático e de suporte.

Uso em Pacientes Idosas

A idade das pacientes não constitui fator limitante absoluto para o uso do acetato de medroxiprogesterona, embora o tratamento com progestágenos possa mascarar o início do climatério.

Não são conhecidas até o momento recomendações especiais para o uso em pacientes idosas, além das citadas anteriormente.





PARTE IV

MS - 1.0216.0196

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Provera 2,5 e 5 mg

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Venezuela S.A.

Valencia, Carabobo - Venezuela

Provera 10 mg

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno - Itália

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br



PRV05a