

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Provera 5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes com efeito conhecido:

- Lactose mono-hidratada: 84,200 mg por comprimido
- Sacarose: 1,465 mg por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Provera está indicado para uso no diagnóstico e no tratamento das seguintes situações:

Diagnóstico:

- Amenorreia primária e secundária.

Tratamento:

- Hemorragia uterina disfuncional (anovulatória).
- Endometriose.
- Adjuvante da terapêutica estrogénica em mulheres pós-menopáusicas para obviar os efeitos estrogénicos sobre o endométrio (terapêutica hormonal).
- Tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa.

4.2 Posologia e modo de administração

A utilização de terapêutica combinada estrogénio/progestina por mulheres pós-menopáusicas deve ser limitada à dose eficaz mais baixa e ao mais curto período de tempo, tendo em conta o objetivo da terapêutica, bem como os riscos para cada mulher individualmente. Deve também efetuar-se uma avaliação periódica da terapêutica (ver secção 4.4).

Recomenda-se a realização de uma avaliação médica completa, numa frequência e natureza adaptada a cada mulher individualmente (ver secção 4.4).

A adição de progestina ao tratamento de uma mulher cujo útero não esteja intacto não é recomendada, exceto se houver um diagnóstico prévio de endometriose.

Diagnóstico:

- **Amenorreia primária e secundária:** A dose a administrar é de 5 a 10 mg por dia, durante 10 dias. A hemorragia produzida pela privação de progestagénios, que deve ocorrer de 3 a 7 dias após a interrupção do tratamento, indica a presença de um endométrio proliferado por estrogénio endógeno.

Tratamento:

- **Hemorragia uterina disfuncional (anovulatória):** Doses iniciais de 5 a 10 mg por dia, durante 10 dias, deverão controlar gradualmente a hemorragia durante o período de tratamento até à sua interrupção. A hemorragia de privação ocorrerá entre 3 a 7 dias após interrupção do fármaco. Provera na dose de 5 a 10 mg por dia, durante 10 dias, com início ao 16º dia do ciclo, poderá repetir-se durante 2-3 ciclos, sendo depois interrompida a administração para se determinar se os ciclos da doente entraram na normalidade.

- **Endometriose:** Administrar 10 mg de Provera três vezes ao dia, com início no primeiro dia do ciclo menstrual, durante 90 dias consecutivos. Uma hemorragia repentina, cujo fluxo é limitado, pode ocorrer em 30-40% das doentes tratadas. Não se recomenda o uso de medidas terapêuticas hormonais adicionais para controlo desta hemorragia repentina.

- **Terapêutica Hormonal:** Adjuvante da terapêutica estrogénica no tratamento da disfunção hemorrágica induzida por descompensação da terapêutica estrogénica em mulheres pós-menopáusicas não-histerectomizadas.

Em mulheres submetidas a uma terapêutica estrogénica conjugada, recebendo 0,625 mg ou uma dose diária equivalente dum outro estrogénio, Provera pode ser administrado com base num dos dois seguintes regimes posológicos:

1.Regime contínuo: Doses diárias de 2,5 a 5,0 mg de Provera. Em 60-70% das mulheres submetidas a este regime registar-se-á amenorreia ao fim de um ano.

2.Regime sequencial: Doses diárias de 5 a 10 mg de Provera durante 10 a 14 dias consecutivos dum ciclo de 28 dias ou mensal. Após interrupção de Provera, em 75-80% das mulheres submetidas a este regime, ocorrerá hemorragia de privação ou 'spotting'.

- **Tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa:** Administrar continuamente, 10-20 mg por dia.

Insuficiência Hepática

Não existem ensaios clínicos que avaliem o efeito da doença hepática na farmacocinética de Provera 5 mg. Contudo, Provera 5 mg é quase exclusivamente eliminado por metabolismo hepático e, assim, as hormonas esteroides podem ser fracamente metabolizadas em mulheres com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Insuficiência Renal

Não existem ensaios clínicos que avaliem o efeito da doença renal na farmacocinética de Provera 5 mg. Contudo, como Provera 5 mg é quase exclusivamente eliminado por metabolismo hepático, não deverá ser necessário qualquer ajuste posológico em mulheres com insuficiência renal.

Via de administração: via oral

4.3 Contraindicações

Provera está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados da secção 6.1;
- Suspeita de gravidez ou em caso de gravidez confirmada;
- Hemorragia vaginal não diagnosticada;
- Insuficiência hepática grave;
- Tromboflebite, alterações tromboembólicas, acidente vascular cerebral ou doentes com antecedentes destas situações;
- Aborto retido;
- Conhecimento ou suspeita de doença neoplásica da mama ou órgãos genitais.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes da instituição da terapêutica com Provera, a doente deverá ser cuidadosamente observada. Dever-se-á excluir a presença de uma neoplasia genital ou da mama.

É necessário investigar o aparecimento de hemorragia vaginal inesperada, que pode ocorrer durante o tratamento com Provera.

Provera não tem sido associado de forma causal à indução de distúrbios trombóticos e tromboembólico, entanto, não é recomendada a sua utilização em doentes com antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). É recomendada a descontinuação de Provera em doentes que desenvolveram TEV durante o tratamento com Provera.

Provera pode causar retenção de líquidos, pelo que é necessária precaução em doentes cuja situação clínica pré-existente possa ser afectada negativamente por retenção de líquidos.

Observou-se diminuição da tolerância à glucose em algumas doentes que receberam Provera. Por esta razão, as doentes diabéticas devem manter-se sob observação cuidadosa durante o tratamento.

Doentes com antecedentes de tratamento clínico para a depressão mental devem ser cuidadosamente monitorizadas enquanto sujeitas à terapêutica com Provera.

O patologista deve ser avisado de que a doente está sob tratamento com Provera quando forem feitos exames anatomopatológicos aos tecidos do endométrio ou endocolo.

O médico e o laboratório devem ter conhecimento de que o tratamento com Provera pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- Esteroides no plasma e na urina (ex: cortisol, estrogénio, pregnandiol, progesterona, testosterona);

- Gonadotrofinas no plasma e na urina (ex: LH e FSH);
- Globulinas ligadas às hormonas sexuais femininas.

O tratamento com Provera não deve ser reiniciado até a doente ser examinada se houver aparecimento inesperado de perda de visão parcial ou completa, ou caso ocorra proptose, diplopia ou enxaqueca de forma imprevista. Caso o exame revele a existência de papiloedema ou lesões vasculares da retina, o tratamento não deve ser reiniciado.

Tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa/Adjuvante da terapêutica estrogénica em mulheres pós-menopáusicas para obviar os efeitos estrogénicos sobre o endométrio (terapêutica hormonal):

No estudo denominado Women's Health Initiative (WHI), não foram estudadas outras doses de combinados orais com estrógeno e acetato de medroxiprogesterona, nem outros conjugados ou doses utilizadas na substituição hormonal (ver secção 5.1 Estudos clínicos, estudo WHI). Na ausência de dados comparativos, os seguintes riscos devem ser assumidos como similares.

Cancro da mama

Foi notificado um aumento do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas, que utilizavam a combinação oral estrogénio/progestina. Os resultados do ensaio clínico WHI, aleatorizado e controlado por placebo, e de estudos epidemiológicos (ver secção 5.1, Estudos clínicos), demonstraram um aumento no risco de cancro da mama em mulheres que tomavam combinações de estrogénio/progestina como terapêutica hormonal durante vários anos. No estudo WHI, em que se utilizou uma combinação de estrogénios equinos (CEE) com acetato de medroxiprogesterona, e em estudos observacionais, o risco acrescido aumentou com a duração do tratamento (ver secção 4.2). Tem sido notificado um aumento de mamografias anómalas que requerem uma análise mais aprofundada, como resultado da utilização de estrogénio mais progesterona.

Não foi encontrado, após vários estudos epidemiológicos, um aumento do risco de cancro da mama em utilizadoras de progestagénio injetável de libertação prolongada comparativamente a não utilizadoras. Contudo, verificou-se um aumento do risco relativo (2,0 num estudo) em mulheres que utilizavam progestagénio injetável de libertação prolongada ou que o tinham utilizado em anos anteriores. Não é possível inferir, através destes dados, se o aumento da taxa de diagnósticos de cancro da mama em mulheres utilizadoras, é devido a um aumento da vigilância, aos efeitos biológicos do progestagénio injetável ou a uma combinação de ambas as razões.

Doenças cardiovasculares

Os estrogénios, com ou sem progestinas, não devem ser utilizados para prevenir a doença cardiovascular. Diversos ensaios aleatorizados prospetivos, realizados para estudar os efeitos a longo prazo (ver secção 4.2) de um regime combinado de estrogénio e progestina em mulheres pós-menopáusicas, demonstraram um aumento do risco de eventos cardiovasculares, tais como enfarte do miocárdio, doença coronária, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso.

- Doença coronária arterial

Os ensaios aleatorizados e controlados, não evidenciaram benefício cardiovascular resultante de um tratamento continuado com a combinação de um estrogénio com

acetato de medroxiprogesterona. Dois ensaios clínicos de grande dimensão [o WHI que envolveu o uso de uma combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona e o Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (ver secção 5.1.)], demonstraram um possível aumento do risco de morbilidade cardiovascular no primeiro ano de tratamento, sem ocorrência de benefício global.

No ensaio WHI, que utilizou a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, foi observado um risco aumentado de eventos devido a doença coronária (definida por enfarte do miocárdio não fatal e morte por doença coronária), em mulheres a receberem esta combinação comparativamente às que tomavam placebo (37 vs 30 por 10 000 pessoas-ano). O aumento do risco de tromboembolismo venoso foi observado no primeiro ano e persistiu durante o período de observação (ver secção 4.2).

Acidente vascular cerebral

No ensaio WHI, que utilizou a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, foi observado um aumento do risco de acidente vascular cerebral em mulheres em tratamento com a terapêutica combinada comparativamente às que tomavam placebo (29 vs 21 por 10 000 pessoas-ano). O aumento do risco foi observado no primeiro ano e persistiu durante o período de observação (ver secção 4.2).

Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar

A terapêutica hormonal está associada a um maior risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, ou seja, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. No ensaio WHI, que utilizou a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, observou-se o dobro da frequência de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, em mulheres em tratamento com a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona comparativamente àquelas que tomavam placebo. O aumento do risco foi observado no primeiro ano e persistiu durante o período de observação (ver secção 4.2).

Demência

O estudo Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (ver secção 5.1.), um estudo auxiliar do WHI, que utilizou a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, revelou um risco aumentado de provável demência em mulheres pós-menopáusicas, com 65 anos ou mais de idade. Adicionalmente, a terapêutica combinada de CEE/acetato de medroxiprogesterona não impediu o compromisso cognitivo ligeiro nestas mulheres. Não é recomendada a utilização de terapêutica hormonal de substituição para prevenir a demência ou compromisso cognitivo ligeiro em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos.

Cancro do ovário

O subestudo de WHI, relativo à combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, demonstrou um aumento do risco de cancro no ovário derivado do tratamento combinado, no entanto, o risco não foi estatisticamente significativo.

Em alguns estudos epidemiológicos, a utilização corrente de estrogénio isolado ou estrogénio conjugado com progestina em mulheres pós-menopáusicas durante 5 anos ou mais, está associada a um aumento do risco de cancro do ovário. Mulheres que utilizaram no passado estrogénio isolado ou estrogénio em conjugação com

progestina não tiveram um aumento de risco de desenvolverem cancro de ovário. Outros estudos não demonstraram uma associação significativa. O ensaio WHI, relativo à combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona, demonstrou que o estrogénio em conjugação com progestina aumenta o risco de cancro do ovário, porém este risco não foi estatisticamente significativo. Num estudo, mulheres que fazem terapêutica hormonal de substituição têm um risco acrescido de cancro do ovário mortal.

Recomendação para análise da história clínica e exame físico

Deve-se analisar a história médica e familiar completa antes de iniciar qualquer terapêutica hormonal. Antes de iniciar o tratamento e depois, de forma periódica, deve ser realizado um exame físico, nomeadamente à pressão arterial; um exame mamário, ao abdómen e aos órgãos pélvicos; e citologia cervical.

Diminuição da densidade mineral óssea:

Não existem estudos sobre o efeito causado pela medroxiprogesterona, administrada por via oral, na densidade mineral óssea. Pode ser necessário realizar uma avaliação da densidade mineral óssea em doentes que estejam a fazer um tratamento prolongado com Provera.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A aminoglutetimida, quando administrada concomitantemente com doses elevadas de Provera, pode diminuir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. A possibilidade de diminuição da eficácia de doses elevadas de Provera deve ser tomada em consideração quando se utiliza a aminoglutetimida em simultâneo.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado in vitro principalmente por hidroxilação através do CYP3A4. Não foram realizados estudos específicos sobre a interação fármaco - fármaco para avaliar os efeitos clínicos dos indutores ou inibidores do CYP3A4 sobre o acetato de medroxiprogesterona, pelo que os efeitos clínicos dos indutores ou inibidores do CYP3A4 são desconhecidos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Provera está contraindicado na gravidez.

Alguns relatos sugerem a associação entre a exposição intrauterina a fármacos progestagénios durante o primeiro trimestre da gravidez e a ocorrência de anomalias genitais nos fetos.

As crianças resultantes de gravidez não intencional que ocorra 1 a 2 meses após a administração de medroxiprogesterona, por via injectável, podem apresentar risco

aumentado de nascer com baixo peso, que por sua vez está associado a um risco aumentado de morte neonatal. No entanto, o risco atribuído é baixo visto que a gravidez durante o tratamento não é comum. Não existe informação definitiva para as restantes formulações de medroxiprogesterona.

Caso surja uma gravidez durante a terapêutica, a doente deve ser informada relativamente aos riscos para o feto.

Amamentação

O acetato de medroxiprogesterona e os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não existe evidência de que este facto representa um risco para o lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram avaliados sistematicamente os efeitos de Provera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por sistema de órgão:

Sistema de órgão	Efeito indesejável
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia e reações anafilactoides, angioedema)
Doenças endócrinas	Anovulação prolongada
Doenças do metabolismo e nutrição	Retenção de líquidos/edema, alterações de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, insónia, nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleia, sonolência
Vasculopatias	Distúrbios tromboembólicos
Doenças gastrointestinais	Náusea
Afecções hepatobiliares	Icterícia colestática/icterícia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne, alopecia, hirsutismo, prurido, erupção cutânea, urticária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia uterina anormal (irregular, aumentada, diminuída), amenorreia, erosão cervical, galactorreia, mastodinia, hipersensibilidade dolorosa da mama
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Alterações das secreções cervicais, diminuição da tolerância à glucose

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses orais até 3 g por dia foram bem toleradas.

O tratamento para a sobredosagem deve ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.3 Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Progestagénios, código ATC: G03 DA02

Mecanismo de acção

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionada com a hormona progesterona endógena) que demonstrou possuir diversas acções farmacológicas no sistema endócrino:

- Inibição das gonadotropinas da hipófise (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrógeno circulante (em resultado da inibição do FSH juntamente com a indução enzimática da redutase hepática, que origina um aumento da depuração da testosterona e uma consequente diminuição da conversão de androgénios em estrógenios).

Todas estas acções resultam em determinados efeitos farmacológicos conforme se descreve em seguida.

O acetato de medroxiprogesterona administrado por via oral ou parentérica, nas doses recomendadas em mulheres com níveis adequados de estrógeno endógeno, transforma o endométrio proliferativo em secretório. Foram detectados efeitos androgénicos e anabólicos, no entanto, o medicamento parece ser desprovido de actividade estrogénica significativa. Enquanto que o acetato de medroxiprogesterona, administrado parentericamente, inibe a produção de

gonadotropina, que por sua vez evita a maturação folicular e a ovulação, os dados disponíveis indicam que este efeito não se verifica quando administrado oralmente, nas doses únicas diárias recomendadas.

Estudos clínicos

Women's Health Initiative Study

O ensaio WHI, que utilizou a combinação de 0,625 mg de CEE com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, e envolveu 16 608 mulheres pós-menopáusicas, com idades compreendidas entre 50 e 79 anos, com o útero intacto no início do ensaio, pretendeu investigar os riscos e benefícios da terapêutica combinada comparativamente ao placebo, na prevenção de determinadas doenças crónicas. O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a incidência de doença coronária (enfarte do miocárdio não fatal e morte por doença coronária), sendo o cancro da mama invasivo o principal resultado adverso estudado. O ensaio foi interrompido prematuramente após um período médio de seguimento de 5,2 anos (duração planeada de 8,5 anos), porque, de acordo com as regras de paragem do ensaio definidas previamente, o aumento do risco de cancro na mama e eventos cardiovasculares excedeu os limites especificados no index global (ver secção 4.4).

A terapêutica combinada de CEE/acetato de medroxiprogesterona originou um decréscimo significativo de fracturas osteoporóticas (23%) e totais (24%).

Million Women Study

O estudo prospectivo, de coorte, denominado Million Women Study (MWS), envolveu 1 084 110 mulheres no Reino Unido, com idades compreendidas entre 50 e 64 anos, das quais 828 923 mulheres com tempo definido desde a menopausa foram incluídas na análise principal do risco de cancro da mama relacionado com a terapêutica hormonal. No global, 50% da população estudada tinha efectuado terapêutica hormonal a uma determinada altura. A maioria das doentes em tratamento hormonal, no início do estudo, tomava formulações contendo estrógeno isoladamente (41%) ou uma combinação de estrógeno/progestina. A duração média de seguimento foi de 2,6 anos para a análise de incidência de cancro e 4,1 anos para análise da mortalidade (ver secção 4.4 Cancro da mama).

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Studies

Os estudos HERS e HERS II são ensaios aleatorizados, prospectivos, que investigaram a prevenção secundária de um tratamento continuado com a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona oral (0,625 mg CEE e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona), em mulheres pós-menopáusicas com doença coronária (ver secção 4.4 Distúrbios cardiovasculares). Foram recrutadas 2 763 mulheres pós-menopáusicas com uma média de idades de 66,7 anos e com o útero intacto. A duração média de seguimento foi de 4,1 anos para o HERS e 2,7 anos adicionais para o HERS II (para um total de 6,8 anos) (ver secção 4.4 Distúrbios cardiovasculares).

Women's Health Initiative Memory Study

O WHIMS é um subestudo do WHI, que envolveu 4 532 mulheres pós-menopáusicas predominantemente saudáveis, com idades compreendidas entre 65 e 79 anos, com

o objectivo de avaliar os efeitos da combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg CEE com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) ou CEE isoladamente (0,625 mg) na incidência de demência provável comparativamente ao placebo. A duração média de seguimento foi de 4,05 anos para a combinação de CEE/acetato de medroxiprogesterona (ver secção 4.4 Demência).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: O acetato de medroxiprogesterona é absorvido rapidamente por via oral, sendo a concentração máxima atingida entre as 2 e 4 horas após administração. A semi-vida é de aproximadamente 17 horas. A ligação às proteínas é de 90% e é maioritariamente excretado na urina.

A administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade do acetato de medroxiprogesterona. Uma dose de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, por via oral, administrada imediatamente antes ou após uma refeição, aumentou a C_{max} média (51% e 77%, respetivamente) e a AUC média (18% e 33%, respetivamente). A semi-vida não foi alterada devido aos alimentos.

Distribuição: O acetato de medroxiprogesterona liga-se às proteínas plasmáticas em 90%, principalmente à albumina; não ocorreu ligação às globinas ligantes das hormonas sexuais. O acetato de medroxiprogesterona livre modula as respostas farmacológicas.

Metabolismo: Após administração oral, o acetato de medroxiprogesterona é metabolizado extensivamente no fígado, via hidroxilação do anel A e/ou de cadeia, com consequente conjugação e eliminação pela urina. Foram identificados pelo menos 16 metabolitos de medroxiprogesterona. Num estudo desenhado para medir o metabolismo do acetato de medroxiprogesterona, os resultados sugeriram que o citocromo P450 3A4 encontra-se maioritariamente envolvido no metabolismo global desta substância activa ao nível dos microssomas do fígado humano.

Eliminação: A maioria dos metabolitos são eliminados na urina na forma de conjugados glucoronados, sendo apenas uma pequena parte excretada na forma de sulfatos. A percentagem média da dose de acetato de medroxiprogesterona excretada na urina de 24h, na forma inalterada, em doentes com fígado gordo, após uma dose de 10 mg ou 100 mg, foi de 7,3% e 6,4%, respetivamente. A semi-vida de eliminação é de 12 a 17 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade, mutagenicidade, compromisso da fertilidade

A administração intramuscular repetida de acetato de medroxiprogesterona provocou um aumento de incidência de tumores mamários em cães.

O acetato de medroxiprogesterona não demonstrou ser carcinogénico em ratos e ratinhos quando administrado oralmente nem ser mutagénico num conjunto de testes de toxicidade genética in vitro e in vivo. O acetato de medroxiprogesterona, quando administrado em doses elevadas, é um fármaco anti-concepcional, pelo que se prevê que as doses elevadas irão diminuir a fertilidade até à suspensão do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Sacarose,
Amido de milho,
Parafina líquida,
Talco,
Estearato de cálcio
Indigotina (E132).

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas incompatibilidades.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Provera encontram-se acondicionados em blisters de PVC/Alumínio. Embalagens de 20, 40 e 60 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8128231 - 20 comprimidos, 5 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 8128249 - 40 comprimidos, 5 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 5790498 - 60 comprimidos, 5 mg, blister de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de outubro de 1965
Data de revisão: 22 de julho de 1996
Data da última renovação: 22 de julho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2015