PROVERA®
(Medroxiprogesterona)
Tabletas

ADVERTENCIA: TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, CÁNCER DE MAMA Y DEMENCIA PROBABLE POR TRATAMIENTO DE ESTRÓGENOS MÁS PROGESTINA

Trastornos Cardiovasculares y Demencia Probable

El tratamiento de estrógenos más progestina no debe utilizarse para la prevención de la enfermedad cardiovascular o demencia. (Ver **ADVERTENCIAS, Trastornos Cardiovasculares** y **Demencia Probable**).

El subestudio de estrógeno más progestina de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés Women's Health Initiative) informó de un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), apoplejía e infarto de miocardio (IM) en mujeres postmenopáusicas (50 a 79 años) durante 5.6 años de tratamiento con estrógenos conjugados orales diarios de (CE) [0.625 mg] combinados con acetato de medroxiprogesterona (MPA) [2.5 mg], en relación al placebo. (Ver **ADVERTENCIAS, Trastornos cardiovasculares**).

El Estudio de Memoria de la WHI (WHIMS, por sus siglas en inglés), estudio auxiliar de estrógeno más progestina, informó de un aumento del riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores durante 4 años de tratamiento con CE (0.625 mg) diarios combinados con MPA (2.5 mg), en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres postmenopáusicas más jóvenes (ver **ADVERTENCIAS, Demencia Probable** y **PRECAUCIONES, Uso geriátrico**).

Cáncer de Mama

El subestudio de estrógeno más progestina de la WHI demostró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo. (Ver **ADVERTENCIAS, Neoplasia Maligna, Cáncer de Mama.**)

En ausencia de datos comparables, estos riesgos deben asumirse como similares para otras dosis de CE y MPA y otras combinaciones y formas farmacéuticas de estrógenos y progestinas.

Las progestinas con estrógenos deben prescribirse a las dosis más bajas efectivas y por la duración más corta consistente con las metas y riesgos del tratamiento para cada mujer.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

PROVERA® 5 mg Tabletas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de PROVERA 5 mg contiene: Acetato de medroxiprogesterona 5 mg.

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas.

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) administrado oral o parenteralmente en las dosis recomendadas a mujeres con estrógeno endógeno adecuado, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han notado efectos androgénicos y anabólicos, pero el fármaco aparentemente carece de actividad estrogénica importante. Mientras que MPA administrado parenteralmente inhibe la producción de gonadotropina, que a su vez previene la maduración folicular y ovulación, los datos disponibles indican que esto no se produce cuando la posología oral recomendada usualmente se administra como dosis diarias únicas.

5.1 Farmacocinética

Se determinó la farmacocinética de MPA en 20 mujeres posmenopáusicas después de la administración de dosis únicas de ocho tabletas de PROVERA 2.5 mg o una administración única de dos tabletas de PROVERA 10 mg en ayunas. En otro estudio, se determinó la farmacocinética en estado estable de MPA en ayunas en 30 mujeres postmenopáusicas después de la administración diaria de una tableta de PROVERA 10 mg por 7 días. En ambos estudios, MPA se cuantificó en suero utilizando un método de espectrometría de masa-cromatografía de gas (GC-MS) validado. Los estimados de los parámetros farmacocinéticos de MPA después de la dosis únicas y múltiples de tabletas de PROVERA fueron altamente variables y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (SD) para acetato de medroxiprogesterona (MPA)

Tableta Concentración	C_{max} (ng/mL)	$T_{máx}$ (h)	$ABC_{0-(\infty)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/f (L)	CL/f (mL/min)
Dosis única						
2 × 10 mg	1.01 (0.599)	2.65 (1.41)	6.95 (3.39)	12.1 (3.49)	78024 (47220)	64110 (42662)
8 × 2.5 mg	0.805 (0.413)	2.22 (1.39)	5.62 (2.79)	11.6 (2.81)	62748 (40146)	74123 (35126)
Dosis múltiple						
10 mg *	0.71 (0.35)	2.83 (1.83)	6.01 (3.16)	16.6 (15.0)	40564 (38256)	41963 (38402)

*Después de la dosis del Día 7

A. Absorción:

No se ha realizado ninguna investigación específica sobre la biodisponibilidad absoluta de MPA en seres humanos. MPA se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y las concentraciones de MPA máximas se obtienen entre 2 a 4 horas después de la administración oral.

La administración de PROVERA con alimentos incrementa la biodisponibilidad de MPA. Una dosis de 10 mg de PROVERA, tomada inmediatamente antes o después de una comida, aumentó la $C_{máx}$ de MPA (50 a 70%) y el ABC (18 a 33%). La vida media de MPA no cambió con los alimentos.

B. Distribución:

MPA está aproximadamente unido a proteínas en un 90%, principalmente a la albúmina; no se produce ninguna unión a MPA con la unión a la hormona sexual globulina.

C. Metabolismo:

Después de la administración oral, MPA es ampliamente metabolizado en el hígado vía la hidroxilación con la conjugación posterior y eliminación en la orina.

D. Excreción:

La mayoría de los metabolitos MPA se excretan en la orina como conjugados glucurónidos con sólo cantidades menores excretadas como sulfatos.

E. Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

MPA se elimina, casi exclusivamente, vía metabolismo hepático. En 14 pacientes con enfermedad hepática avanzada, la disposición de MPA se vio considerablemente alterada (disminución de la eliminación). En pacientes con hígado graso, el porcentaje medio excretado de la dosis en el análisis de orina de 24 horas, como MPA intacto después de una dosis de 10 mg o 100 mg, fue de 7.3% y 6.4%, respectivamente.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de PROVERA.

F. Interacciones medicamentosas

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) se metaboliza principalmente *in vitro* mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el MPA. Los inductores y/o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de MPA.

6. INDICACIONES Y USOS

Las tabletas de PROVERA están indicadas para el tratamiento de la amenorrea secundaria y sangrado uterino anormal debido a un desequilibrio hormonal en ausencia de una patología orgánica, tal como fibromas o cáncer uterino. También están indicadas para la prevención de hiperplasia del endometrio en mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas que reciben estrógenos conjugados orales diarios en tabletas de 0.625 mg.

7. CONTRAINDICACIONES

PROVERA está contraindicado en mujeres con alguna de las siguientes condiciones:

1. Sangrado genital anormal no diagnosticado.
2. Cáncer de mama conocido, sospechado o con antecedentes.
3. Neoplasia dependiente de estrógeno o progesterona conocida o sospechada.
4. TVP activa, EP o una historia de estas afecciones.
5. Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular e IM), o una historia de estas afecciones.
6. Reacción anafiláctica conocida o angioedema a PROVERA.
7. Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
8. Embarazo conocido o sospechado.

8. ADVERTENCIAS

Ver **CUADRO DE ADVERTENCIAS**

1. Trastornos cardiovasculares

Se ha informado un riesgo aumentado de EP, TVP, accidente cerebrovascular e IM con la terapia de estrógeno más progestina. Si estos eventos ocurren o se sospecha de los mismos, se debe descontinuar inmediatamente la terapia de estrógenos más progestina.

Se debe manejar apropiadamente los factores de riesgo para enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, uso de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolia venosa (TEV) (por ejemplo, historia personal o historia familiar de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico).

a. Accidente cerebrovascular

En el subestudio de estrógeno más progestina de la WHI, se informó un riesgo incrementado de manera estadísticamente significativa de accidente cerebrovascular en mujeres de entre 50 y 79 años que reciben CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) en comparación con las mujeres en el mismo grupo etario que reciben placebo (33 frente a 25 por 10,000 mujeres-años). El incremento en el riesgo se demostró después del primer año y persistió. Si se produce o se sospecha de un accidente cerebrovascular, se debe suspender de inmediato la terapia con estrógeno más progestina.

b. Enfermedad cardiaca coronaria

En el subestudio de estrógeno más progestina de WHI, se informó un incremento del riesgo estadísticamente no significativo de los eventos de Enfermedad cardiaca coronaria (CHD *por sus siglas en inglés*), en mujeres que reciben CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) diarios en comparación con mujeres que reciben placebo (41 frente a 34 por 10 000 mujeres-años). Se demostró un incremento en el riesgo relativo en el año 1 y una tendencia hacia una disminución del riesgo relativo se informó en los años 2 hasta 5.

En mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiaca documentada (n= 2,763, edad promedio de 66.7 años) en una prueba clínica controlada de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Estudio Cardiaco y de Reemplazo de Estrógenos/ Progestina [HERS, por sus siglas en inglés]), el tratamiento con CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) diarios no demostró ningún beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con CE más MPA no redujo la tasa general de eventos de CHD en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía coronaria establecida. Hubo más eventos de CHD en el grupo tratado con CE más MPA que en el grupo de placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientos veintiún (2,321) mujeres del ensayo HERS original aceptaron participar en una extensión de diseño abierto de HERS; HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue 2.7 años adicionales, por un total de 6.8 años en general. Las tasas de eventos CHD fueron comparables entre las mujeres en el grupo de CE más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

c. Tromboembolismo Venoso

En el subestudio de estrógeno más progestina de WHI, se informó una tasa dos veces superior estadísticamente significativa de TEV (TVP y EP) en mujeres que reciben diariamente CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) en comparación con mujeres que reciben placebo (35 frente a 17 por 10,000 mujeres-años). También se demostraron incrementos estadísticamente significativos en el riesgo de ambos TVP (26 frente a 13 por 10,000 mujeres-años) y EP (18 frente a 8 por 10,000 mujeres-años). Se demostró un incremento en el riesgo de TEV durante el primer año y éste persistió. Si se produce o se sospecha de un TEV, se debe suspender de inmediato el tratamiento de estrógeno más progestina.

De ser factible, se debe suspender el tratamiento con estrógeno más progestina al menos de 4 a 6 semanas antes de la cirugía del tipo asociado con un incremento en el riesgo de tromboembolia, o durante periodos de inmovilización prologados.

2. Neoplasias malignas

a. Cáncer de mama

El subestudio de WHI de solo CE diario (0.625 mg), proporcionó información sobre el cáncer de mama en usuarios de estrógenos solo. En el subestudio de estrógeno solo WHI, después de un seguimiento promedio de 7,1 años, el CE solo diario no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo [riesgo relativo (RR) 0,80] en comparación con el placebo.

Después de una media de seguimiento de 5.6 años, el subestudio de estrógeno más progestina informó un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres que tomaron CE más MPA diarios. En este subestudio, se informó el uso anterior de tratamiento de estrógeno solo o de estrógeno más progestina en 26 por ciento de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1.24, y el riesgo absoluto fue 41 frente a 33 casos por 10,000 mujeres-años, para CE más MPA en comparación con el placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1.86 y el riesgo absoluto fue 46 frente a 25 casos por 10,000 mujeres-años, para CE más MPA en comparación con el placebo. Entre las mujeres que informaron ningún uso previo de terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1.09 y el riesgo absoluto fue 40 frente a 36 casos por 10,000 mujeres-años, para CE más MPA en comparación con el placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, con mayor probabilidad de ser positivos para nódulos, y diagnosticados en una etapa más avanzada en el grupo de CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) en comparación con el grupo de placebo. La enfermedad metastática fue rara sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos como subtipo histológico, grado y estado del receptor hormonal no difirieron entre los grupos.

De acuerdo con los estudios clínicos de la WHI, los estudios observacionales también han informado un riesgo incrementado de cáncer de mama con la terapia de estrógeno más progestina, y un incremento menor de riesgo con la terapia de estrógeno solo, después de varios años de administración. Un gran metaanálisis de estudios de cohorte prospectivos informó un mayor riesgo que dependía de la duración de la administración y podría durar hasta > 10 años después de la interrupción de la terapia de estrógeno más progestina y la terapia de estrógenos solo. La extensión de los ensayos WHI también demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia de estrógeno más progestina. Los estudios observacionales también sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se volvió aparente antes, con el tratamiento de estrógeno más progestina, en comparación con el tratamiento de estrógeno solo.

Sin embargo, estos estudios no han encontrado una variación importante en el riesgo de cáncer de mama entre las distintas combinaciones de estrógeno más progestina o vías de administración.

Se ha informado que el uso de estrógeno solo y estrógeno más progestina resulta en un incremento en mamografías anormales que requieren de evaluación adicional.

Todas las mujeres deben recibir anualmente exámenes de mama por un proveedor sanitario y realizarse autoevaluaciones de mama mensual. Además, los exámenes de mamografía deben programarse en base a la edad de la paciente, factores de riesgo y resultados de mamografía anterior.

b. Cáncer de endometrio

Se ha informado un incremento del riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia de estrógenos sin oposición en mujeres con útero. El riesgo de cáncer de endometrio informado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es alrededor de 2 a 12 veces superior que en las no usuarias, y parece dependiente de la duración del tratamiento y en la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestra un riesgo significativo mayor asociado con el uso de estrógenos por menos de 1 año. El riesgo mayor parece estar asociado con el uso prolongado, con incremento del riesgo de 15 a 24 veces por 5 a 10 años o más. El riesgo ha demostrado persistir por al menos 8 a 15 años después de descontinuar la terapia de estrógenos.

La vigilancia clínica para todas las mujeres que utilizan terapia de estrógeno más progestina es importante. Se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, incluyendo muestreo del endometrio cuando se indica, para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado genital anormal persistente o recurrente no diagnosticado. No hay evidencia que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente que los estrógenos sintéticos de dosis de estrógeno equivalente. La adición de progestina a la terapia de estrógeno ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, la cual podría ser un precursor del cáncer de endometrio.

c. Cáncer de ovario

El subestudio de estrógenos más progestina de WHI informó un aumento del riesgo estadísticamente no

significativo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para CE más MPA frente al placebo fue 1.58 (95 por ciento IC, 0.77-3.24). El riesgo absoluto para CE más MPA fue 4 frente a 3 casos por 10,000 mujeres-años. En algunos estudios epidemiológicos, la administración de productos de estrógeno más progestina y estrógeno solo, en particular por 5 años o más, ha estado asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario. No obstante, la duración de exposición asociada con un mayor riesgo no es coherente entre todos los estudios epidemiológicos, y algunos informan carencia de asociación.

3. Demencia probable

En el estudio auxiliar WHIMS de estrógeno más progestina de WHI, una población de 4,532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años fueron aleatorizadas a CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) diarios o placebo.

Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en el grupo de CE más MPA y 21 mujeres en el grupo de placebo fueron diagnosticadas con demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable para CE más MPA frente al placebo fue 2.05 (95 por ciento CI, 1.21-3.48). El riesgo absoluto de demencia probable para CE más MPA frente al placebo fue 45 frente a 22 casos por 10,000 mujeres-años. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. (Ver **PRECAUCIONES, Uso Geriátrico**).

4. Anormalidades visuales

Descontinuar la terapia de estrógeno más progestina pendiente de examen, si se produce una pérdida súbita parcial o completa de la visión, o un inicio súbito de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinales, la terapia de estrógeno más progestina debe descontinuarse permanentemente.

9. PRECAUCIONES

A. General

1. Adición de una progestina cuando una mujer no ha sido sometida a histerectomía

Los estudios de la adición de una progestina por 10 o más días de un ciclo de administración de estrógeno o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han informado una incidencia menor de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento de estrógenos solos. La hiperplasia endometrial podría ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen riesgos posibles que podrían estar asociados con el uso de progestinas con estrógenos en comparación con regímenes de estrógeno solo. Éstos incluyen un aumento del riesgo de cáncer de mama.

2. Sangrado vaginal anormal inesperado

En casos de sangrado vaginal anormal inesperado, están indicadas medidas de diagnóstico adecuadas.

3. Presión arterial elevada

La presión arterial debe monitorearse en intervalos regulares con terapia de estrógeno más progestina.

4. Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia de estrógeno más progestina puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Tenga en cuenta la suspensión del tratamiento si se produce pancreatitis.

5. Insuficiencia hepática y/o historia pasada de ictericia colestásica

Los estrógenos más progestinas pueden ser mal metabolizados en mujeres con una función hepática deteriorada. Para mujeres con historia de ictericia colestásica asociada con el uso pasado de estrógeno o con el embarazo, se debe tener cuidado y en caso de recurrencia, la medicación debe ser descontinuada.

6. Retención de líquidos

Las progestinas pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Las mujeres que tienen condiciones que podrían ser influenciadas por este factor, como insuficiencia cardiaca o renal, justifican la observación cuidadosa cuando se prescribe estrógeno más progestina.

7. Hipocalcemia

La terapia de estrógeno más progestina debe utilizarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo, ya que puede producirse hipocalcemia inducida por estrógenos.

8. Exacerbación de otras condiciones

La terapia de estrógeno más progestina puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

B. Información para el paciente

Se aconseja a los médicos que comuniquen con la presente información para el paciente con las mujeres a las cuales recetan PROVERA.

Puede haber un mayor riesgo de defectos de nacimiento menores en niños cuyas madres son expuestas a progestinas durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo posible para el bebé varón es hipospadias, una afección en la cual la apertura del pene es en el lado inferior en vez de en la punta del pene. Esta condición ocurre naturalmente en aproximadamente 5 a 8 de 1000 nacimientos de niños varones. El riesgo puede aumentar con la exposición a PROVERA. En las bebés femeninas se puede producir agrandamiento del clítoris y fusión de los labios. Sin embargo, no se ha establecido una asociación clara entre la hipospadias, agrandamiento clitoral y fusión de los labios con el uso de PROVERA.

Informe al paciente sobre la importancia de reportar la exposición a PROVERA al inicio del embarazo.

C. Interacciones con Fármacos/Prueba de Laboratorio

Los siguientes resultados de laboratorio pueden verse alterados por el uso de la terapia de estrógeno más progestina:

1. Tiempo de protrombina acelerada, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria; incremento en el conteo de plaquetas; incremento de los factores II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y beta-tromboglobulina; niveles disminuidos de anti-factor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad antitrombina III, incremento de los niveles de actividad de fibrinógeno y fibrinógeno; incremento del antígeno y actividad de plasminógeno.

2. Incremento de los niveles de globulina unida a la tiroides (TBG) que conducen a un incremento de los niveles circulantes totales de hormona tiroidea medida por el yodo unido a proteína (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo, la captación de resina T3 disminuye reflejando la TBG elevada. Las concentraciones de T3 y T4 libres no son alteradas. Las mujeres con terapia de reemplazo de tiroides pueden requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

3. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, por ejemplo, globulina unida a corticosteroides (CBG), globulina unida a hormona sexual (SHBG) conduciendo a un incremento en el corticosteroide

circulante y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libres, como la testosterona y el estradiol, pueden disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

4. Aumento de la lipoproteína de alta densidad plasmática (HDL) y concentraciones de subfracción de colesterol HDL2, concentración reducida de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.

5. Intolerancia a la glucosa.

D. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogenicidad: La administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona ha demostrado producir tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de un efecto carcinogénico asociado con la administración oral de acetato de medroxiprogesterona a ratas y ratones.

La administración continua a largo plazo de la terapia de estrógeno más progestina ha mostrado un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario. (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**.)

Genotoxicidad: El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de ensayos de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*.

Fertilidad: El acetato de medroxiprogesterona a dosis altas es un fármaco antifertilidad y se esperaría que las dosis altas deterioren la fertilidad hasta el cese del tratamiento.

E. Embarazo

PROVERA no debe utilizarse durante el embarazo. (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Puede haber mayores riesgos para hipospadias, agrandamiento del clítoris y fusión labial en niñas cuyas madres están expuestas a PROVERA durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, no se ha establecido una asociación clara entre estas condiciones con el uso de PROVERA.

F. Madres en periodo de lactancia

PROVERA no debe utilizarse durante la lactancia. Se han identificado cantidades detectables de progestina en la leche de madres en periodo de lactancia que reciben progestinas.

G. Uso Pediátrico

PROVERA tabletas no está indicado en niños. No se han realizado estudios clínicos en la población pediátrica.

H. Uso geriátrico

No se ha contado con la cantidad suficiente de mujeres geriátricas participantes en estudios clínicos que consuman PROVERA sola como para determinar si aquellas mayores de 65 años discrepan de sujetos más jóvenes en su respuesta a PROVERA sola.

Estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer
En el subestudio de estrógeno más progestina de la WHI (por sus siglas en inglés, The Women's Health Initiative) (CE [0.625 mg] más MPA [2.5 mg] diarios frente a placebo), hubo un mayor riesgo relativo de accidente cerebrovascular no mortal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años.

Estudio de la Memoria de Iniciativa de Salud de la Mujer
En los estudios auxiliares de WHIMS de mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años, se detectó un mayor riesgo de desarrollo de demencia probable en mujeres que recibían estrógeno solo o estrógeno más progestina

cuando se comparó con placebo. (Ver **ADVERTENCIAS, Demencia Probable**.)

Como ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de entre 65 y 79 años, se desconoce si tales hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. (Ver **ADVERTENCIAS, Demencia Probable**.)

10. REACCIONES ADVERSAS

Ver **CUADRO DE ADVERTENCIAS, ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**

Debido a que las pruebas clínicas se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no pueden compararse directamente a las tasas en las pruebas clínicas de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en mujeres que toman tabletas de PROVERA, sin tratamiento de estrógenos concomitante:

1. Sistema genitourinario
Sangrado uterino anormal (irregular, incremento, disminución), cambio en el flujo menstrual, sangrado periovulatorio, manchado, amenorrea, cambios en la erosión cervical y secreciones cervicales.

2. Mamas
Se ha informado sensibilidad de la mama, mastodinia o galactorrea.

3. Cardiovascular
Se han informado trastornos tromboembólicos, incluyendo tromboflebitis y embolismo pulmonar.

4. Gastrointestinal
Náuseas, ictericia colestásica.

5. Piel
Se han producido reacciones de sensibilidad que consisten en urticaria, prurito, edema y erupción generalizada. Se ha informado acné, alopecia e hirsutismo.

6. Ojos
Lesiones neuro-oculares, por ejemplo, trombosis retinal y neuritis óptica.

7. Sistema nervioso central
Depresión mental, insomnio, somnolencia, mareos, cefalea, nerviosismo.

8. Varios
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia y reacciones anafilactoides, angioedema), erupción (alérgico) con y sin prurito, cambio en el peso (aumento o disminución), pirexia, edema/retención de líquidos, fatiga, intolerancia a la glucosa.

Se han informado las siguientes reacciones adversas con terapia de estrógeno más progestina.

1. Sistema genitourinario
Sangrado uterino anormal/manchado, o flujo, sangrado preovulatorio, manchado, dolor dismenorreico/ pélvico, incremento del tamaño de leiomiomas uterinos, vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal, cambio en la cantidad de secreción cervical, cambios en el ectropión cervical, cáncer ovárico, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio.

2. Mamas
Sensibilidad, agrandamiento, dolor, secreción del pezón, galactorrea, cambios fibroquísticos de la mama, cáncer de mama.

3. Cardiovascular
Trombosis venosa profunda y superficial, embolismo pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, incremento en la presión arterial.

4. Gastrointestinal
Náuseas, vómitos, calambres abdominales, distensión abdominal, ictericia colestásica, incremento en la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, agrandamiento de hemangiomas hepáticos.

5. Piel
Cloasma o melasma que puede persistir cuando se descontinúa el fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, pérdida del cuero cabelludo, hirsutismo, prurito, erupción.

6. Ojos
Trombosis vascular retiniana, intolerancia a los lentes de contacto.

7. Sistema nervioso central
Cefalea, migraña, mareos, depresión mental, corea, nerviosismo, alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de epilepsia, demencia.

8. Varios
Incremento o disminución de peso, intolerancia a los carbohidratos, empeoramiento de la porfiria, edema, artralgias, calambres de piernas, cambios en la libido, urticaria, angioedema, reacciones anafilactoides/anafilácticas, hipocalcemia, exacerbación del asma, incremento de los triglicéridos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117.

11. SOBREDOSIS

La sobredosis de la terapia de estrógeno más progestina puede causar náuseas y vómitos, sensibilidad de las mamas, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y puede ocurrir retiro del sangrado en las mujeres. El tratamiento de la sobredosis consiste en la descontinuación de CE más MPA junto con la implementación del cuidado sintomático apropiado.

12. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Amenorrea secundaria

Las tabletas de PROVERA pueden administrarse en dosificaciones de 5 o 10 mg diarios por 5 a 10 días. Una dosis para inducir una transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos es 10 mg de PROVERA a diario por 10 días. En casos de amenorrea secundaria, la terapia puede iniciarse en cualquier momento. El sangrado por el retiro de progestina usualmente ocurre dentro de tres a siete días después de la descontinuación de la terapia de PROVERA.

Sangrado uterino anormal debido a desequilibrio hormonal en ausencia de una patología orgánica
Comenzando el 16to o 21er días calculados del ciclo menstrual, 5 o 10 mg de PROVERA pueden administrarse a diario por 5 a 10 días. Para producir una transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos, se sugiere 10 mg de PROVERA a diario por 10 días comenzando en el día 16 del ciclo. El sangrado por el retiro de progestina usualmente ocurre en el plazo de tres a siete días después de descontinuar la terapia con PROVERA. Las pacientes con una historia pasada de episodios recurrentes de sangrado uterino anormal pueden beneficiarse del ciclo menstrual planeado con PROVERA.

Reducción de la hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas que reciben 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados

Cuando se prescribe estrógeno para una mujer postmenopáusica con útero, también se debe iniciar una progestina para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Una mujer sin útero no necesita progestina. El uso de estrógeno, solo o en combinación con una progestina, debe ser con la dosis efectiva más baja y por el tiempo de duración más corto consistente con las metas y riesgos del tratamiento para cada mujer. Las pacientes deben ser reevaluadas periódicamente según sea clínicamente apropiado (por ejemplo, intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si el tratamiento sigue siendo necesario (ver **ADVERTENCIAS**). Para las mujeres que tienen útero, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, como muestreo del endometrio, cuando se indica, para descartar una malignidad en casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Las tabletas de PROVERA pueden administrarse en dosificaciones de 5 o 10 mg al día por 12 a 14 días consecutivos al mes, en mujeres postmenopáusicas que reciben 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados, comenzando en el 1er día del ciclo o el 16to día del ciclo.

Las pacientes deben comenzar con la dosis más baja.

La dosis efectiva más baja de PROVERA no se ha determinado.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Lista de excipientes
Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco, Sacarosa, Estearato de calcio, Parafina líquida, Colorante E132, Hidróxido de aluminio.

13.2 Incompatibilidades
Ninguna conocida.

13.3 Tiempo de vida útil
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

13.4 Precauciones especiales de conservación
Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

13.5 Naturaleza y contenido del envase
Caja de cartulina x 30 tabletas en blíster de aluminio/PVC (plateado).

13.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos.

Fecha de Revisión: Mar 2024

LLD_Per_USPI_LAB-0144-10.0_11Mar2024_v1