



**PROVERA<sup>®</sup>**  
(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 de edad) 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), estudio auxiliar de estrógeno más progestina, informó de un aumento del riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres postmenopáusicas de 65 años de edad o más 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<sup>®</sup> 5 mg Tabletas  
PROVERA<sup>®</sup> 10 mg Tabletas

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta de PROVERA 5 mg y 10 mg contiene: Acetato de medroxiprogesterona 5 mg y 10 mg, respectivamente.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1

PROVERA 10 mg Tabletas se encuentra registrado y se comercializa sólo en Bolivia.

**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<br>Concentración | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | ABC <sub>0-(∞)</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | Vd/f<br>(L)      | CL/f<br>(mL/min) |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| Dosis única              |                             |                         |                                   |                         |                  |                  |
| 2 × 10 mg                | 1.01 (0.599)                | 2.65 (1.41)             | 6.95 (3.39)                       | 12.1 (3.49)             | 78024<br>(47220) | 64110<br>(42662) |
| 8 × 2.5 mg               | 0.805 (0.413)               | 2.22 (1.39)             | 5.62 (2.79)                       | 11.6 (2.81)             | 62748<br>(40146) | 74123<br>(35126) |
| Dosis múltiple           |                             |                         |                                   |                         |                  |                  |
| 10 mg *                  | 0.71 (0.35)                 | 2.83 (1.83)             | 6.01 (3.16)                       | 16.6 (15.0)             | 40564<br>(38256) | 41963<br>(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<sub>máx</sub> 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 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. 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]), 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 CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) diariamente 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**

La prueba clínica aleatorizada más importante que brinda información sobre cáncer de mama en consumidores de estrógeno más progestina es el subestudio de la WHI de CE (0.625 mg) más MPA (2.5 mg) diarios. 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 con consumo de 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 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 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 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 metastásica fue rara sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronóstico como subtipo histológico, grado y estado del receptor hormonal no difirieron entre los grupos.

De acuerdo con el ensayo clínico de la WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo de cáncer de mama para la terapia de estrógeno más progestina, y un menor riesgo para la terapia de estrógeno solo, después de varios años de administración. El riesgo aumentó con la duración de administración y pareció regresar a su valor basal después de unos 5 años posterior al cese del tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después del cese). 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 rutas de administración.

Se ha informado que el uso de 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 auto-evaluaciones 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 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 discontinuar 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 vaginal 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 CI, 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 discontinuarse 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 pre-existente, 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 función hepática alterada. 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 discontinuada.

#### 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 cardíaca 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 conversen 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 mujeres 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, VII antígeno, VIII antígeno, VIII actividad coagulante, IX, X, XII, VII-X complejo, II-VII-X complejo y beta-tromboglobulina; niveles disminuidos de anti-factor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de antitrombina III, incremento de los niveles de fibrinógeno y actividad del fibrinógeno; incremento del antígeno plasminógeno y su actividad.
2. Incremento de los niveles de globulina unida a la tiroidea (TBG) que conducen a un aumento 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 tiroidea 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 las concentraciones plasmáticas de sub-fracción de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y HDL2, reducción de la concentración 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 progesterona 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 lactantes**

PROVERA no debe utilizarse durante la lactancia. Se han identificado cantidades detectables de progestina en la leche de madres lactantes 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 las 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 discontinúa 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**

Aumento 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, aumento de los triglicéridos.

## **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 discontinuación 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 discontinuación de la terapia de PROVERA.

### **Sangrado uterino anormal debido a desequilibrio hormonal en ausencia de una patología orgánica**

Comenzando el 16<sup>to</sup> o 21<sup>er</sup> 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 discontinuar la terapia con PROVERA. Los 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 16<sup>to</sup> 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, Sucrosa, Estearato de calcio, Aceite mineral, Indigotinodisulfonato de sodio laca aluminio (E132)\*.

\*Sólo para PROVERA 5 mg Tabletas

#### **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 cartón x 30 tabletas en blíster de aluminio/PVC (plateado).

#### **13.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos

**Fabricado por:** Pfizer Italia S.R.L. – ITALIA

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD\_Per\_USPI\_14July2017\_v1