



## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Progevera 5 mg comprimidos y Progevera 10 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Progevera 5 mg contiene 5 mg de acetato de medroxiprogesterona.  
Cada comprimido de Progevera 10 mg contiene 10 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos ranurados

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Progevera comprimidos está indicado para:

- Tratamiento coadyuvante a la terapia estrogénica en mujeres menopáusicas no histerectomizadas.
- Amenorrea secundaria, siempre que previamente se haya descartado la posibilidad de embarazo.
- Menometrorragia funcional.
- Esterilidad, ya que una escasa función del cuerpo lúteo puede ser causa de esterilidad.
- Síndrome premenstrual.
- Dismenorrea.
- Endometriosis de leve a moderada.

#### 4.2 Posología y forma de administración

- Menopausia: De 5 a 10 mg diarios, durante los últimos 10 – 14 días de la terapia estrogénica.
- Amenorrea secundaria: De 2,5 a 10 mg diarios, durante 5 a 10 días, comenzando el día 16 ó 21 del ciclo. En las pacientes con atrofia de endometrio, es conveniente asociar Progevera con la administración de estrógenos, siendo la dosis necesaria para inducir la mayor transformación secretora del endometrio de 10 mg de Progevera diariamente durante 10 días. La pérdida de sangre se verifica, en general, hacia los tres primeros días de

haber suspendido el tratamiento con Progevera. Para provocar el regreso normal del ciclo menstrual, el tratamiento debe repetirse durante tres ciclos consecutivos.

- Menometrorragia funcional: De 2,5 a 10 mg diarios, durante 5 a 10 días, comenzando el día 16 ó 21 del ciclo. Una vez controlada la pérdida de sangre, el tratamiento con Progevera debe repetirse durante dos ciclos consecutivos.
- Esterilidad: De 2,5 a 10 mg diarios, a partir de la segunda mitad del ciclo (el día 14 del mismo).
- Tensión premenstrual: De 2,5 a 10 mg diarios, durante 5-7 días antes del final del ciclo menstrual.
- Dismenorrea: De 2,5 a 10 mg diarios, desde el día 5 al 25 del ciclo menstrual.
- Endometriosis: 10 mg desde el primer día del ciclo menstrual, tres veces al día, durante 90 días consecutivos.

Se recomiendan chequeos periódicos con una frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer en particular [84, 89]. (Ver sección 4.4)

#### 4.3 **Contraindicaciones**

Progevera está contraindicada en aquellas pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de medroxiprogesterona o a cualquiera de sus excipientes (ver sección 6.1).

Progevera está contraindicada en casos de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, hipertensión arterial grave, insuficiencia hepática grave [32], aborto diferido, hemorragia vaginal o del tracto urinario [31] no diagnosticada, patología mamaria no diagnosticada y enfermedad o sospecha de malignidad mamaria[33]. También está contraindicada en caso o sospecha de embarazo [66-69].

#### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Antes de utilizar Progevera, debe evaluarse el estado de la paciente, realizando un examen físico, incluyendo senos y órganos pélvicos, así como una citología, para excluir la presencia de neoplasia genital o mamaria.

En caso de hemorragia o sangrado vaginal irregular, debe considerarse la posibilidad de causas no funcionales y realizar su diagnóstico etiológico antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda efectuar un control ginecológico cada seis meses aproximadamente.

Progevera se administrará con precaución a las pacientes en las que la retención de líquidos pueda agravar su situación: pacientes con historial de epilepsia o migrañas, en asmáticas y con alteraciones cardíacas o renales.

Debe efectuarse un atento control en presencia de diabetes, ya que las pacientes tratadas con Progevera pueden mostrar una disminución de la tolerancia a la glucosa. También



debe realizarse un atento control en pacientes con depresión grave y en los casos de antecedentes de infarto de miocardio o cerebral y de hipertensión arterial.

El tratamiento deberá ser suspendido en el momento en que se manifiesten o sospechen trastornos tromboembólicos, pérdida súbita o parcial de la visión, diplopia, hemicránea, edema de la papila y lesiones vasculares de la retina.

Es probable que aparezca un sangrado abundante en aquellas pacientes que están siendo tratadas de endometriosis, que debería ser tratado cuidadosamente.

El histopatólogo y el analista deberán ser avisados de la terapia con progestágenos cuando se sometan pruebas para análisis, ya que algunos parámetros se ven alterados (Esteroides plasmáticos/urinarios (por ejemplo, cortisol, estrógeno, pregnadediol, progesterona, testosterona) [35, 36], gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ejemplo, LH y FSH) [37, 36], globulina ligadora de hormona sexual [38, 39]).

Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en los comprimidos no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, es posible que aparezcan diarreas.

Este medicamento contiene 1,47 mg (Progevera 5 mg) y 2 mg (Progevera 10 mg) de sacarosa por comprimido, lo que deberá ser tenido en cuenta por las pacientes diabéticas.

La edad no representa un factor limitante de la terapia, aunque el tratamiento con progestágenos puede enmascarar la aparición del climaterio.

#### *Pérdida de Densidad Mineral Ósea (DMO):*

No hay estudios sobre los efectos del acetato de medroxiprogesterona administrado por vía oral o de altas dosis de acetato de medroxiprogesterona parenteral (por ejemplo, uso oncológico) en la densidad mineral ósea.

La disminución del estrógeno sérico debida al acetato de medroxiprogesterona puede resultar en una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en una mujer pre-menopáusica y puede incrementar su riesgo para desarrollar osteoporosis a lo largo de su vida. [82]

Se recomienda una adecuada ingesta de calcio y vitamina D [78].

Una evaluación de la DMO puede ser adecuada en algunos pacientes que usen acetato de medroxiprogesterona durante mucho tiempo.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando se administra Progevera conjuntamente con hipoglucemiantes, es posible que deba aumentarse la dosis de éstos, a causa de la disminución de la tolerancia a la glucosa que, en ocasiones, provocan los progestágenos.

Es posible que se produzca una pérdida de eficacia de los anticoagulantes, ya que los progestágenos pueden afectar a los factores de coagulación.

Aminoglutetimida, administrada conjuntamente con Progevera, puede disminuir significativamente la biodisponibilidad de Progevera.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

##### EMBARAZO

El acetato de medoxiprogesterona está contraindicado en mujeres embarazadas.

Se ha señalado una posible relación entre la administración de progestágenos en los primeros meses de embarazo y la presencia de malformaciones congénitas en el recién nacido; teniendo en cuenta esta circunstancia y el riesgo de virilización en fetos femeninos, es desaconsejable el uso del producto durante el embarazo.

La paciente deberá ser informada del riesgo potencial para el feto, si usa acetato de medoxiprogesterona durante el embarazo o si queda embarazada mientras toma este medicamento.

##### LACTANCIA

Se han detectado progestágenos en leche materna y, aunque el efecto de éstos sobre el lactante es desconocido, como regla general, debe evitarse la lactancia natural mientras la paciente esté tomando el medicamento.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

En base a la experiencia clínica con progestágenos, es muy probable que el uso de este medicamento no produzca ningún efecto sobre la capacidad de la paciente para conducir vehículos o manejar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas [71, FT alemana, CDS Pfizer]

En la tabla siguiente, se enumeran los acontecimientos adversos, ordenados por órganos y sistemas (MedDRA) y frecuencias (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100 y <1/10; poco frecuente >1/1000 y <1/100, raro >1/10000 y <1/1000 y muy raro <1/10000).

MedDRA	REACCIONES ADVERSAS
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
raro	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
poco frecuente	Dolor de cabeza, nerviosismo, somnolencia, mareo
raro	Depresión

<b>Trastornos vasculares</b>	
raro	Trastornos tromboembólicos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
raro	Nauseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
poco frecuente	Acné
raro	Alopecia, hirsutismo, prurito, sarpullido, urticaria
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
raro	Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxia y reacciones anafilactoides, angioedema)
<b>Exploraciones complementarias</b>	
raro	Tolerancia a la glucosa disminuida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
raro	Cambios de peso
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
raro	Dolor a la palpación mamaria

Además se han observado los siguientes acontecimientos adversos, ordenados también por órganos y sistemas (MedDRA), pero no se disponen de datos de frecuenciación.

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Icterus colestático/ictericia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Sangrado uterino anormal (irregular, mayor, menor), amenorrea, alteraciones en el cervix (secreciones y erosiones), anovulación prolongada, galactorrea, mastodinia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema/retención de líquidos, fatiga, fiebre

#### 4.9 Sobredosis

La administración aguda de una dosis terapéutica de Progevera por vía oral, se considera segura y no tóxica. Dosis orales mayores a 3 g por día se han tolerado bien [FT alemana]. En caso de sobredosis o ingestión masiva, debe procederse a un lavado de estómago e instaurarse un tratamiento sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

## **Código ATC: G03DA02**

El acetato de medroxiprogesterona (17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metilprogesterona acetato) es un progestágeno y un derivado de la progesterona, que ejerce efectos antiestrogénicos, antiandrogénicos y antigonadotrópicos y ha demostrado ser activo frente a tumores hormono-dependientes, incluyendo carcinoma de pecho hormono-dependiente. Cuando se administra oral o parenteralmente, a las dosis recomendadas, a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, MPA transforma el endotelio proliferativo en secretor. Esta acción farmacológica es la base para su desarrollo como agente terapéutico en pacientes con amenorrea, sangrado uterino disfuncional (anovulatorio), endometriosis, o para oponerse a los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas tratadas con terapia estrogénica. Se han observado efectos androgénicos y anabólicos, pero aparentemente carece de actividad estrogénica significativa. Mientras que una dosis parenteral inhibe la producción de gonadotropinas, previniendo la maduración folicular y la ovulación, los datos obtenidos indican que esto no ocurre cuando la dosis recomendada habitual se toma en una única dosis diaria [**Provera USPI, April 2004**].

El acetato de medroxiprogesterona ha demostrado poseer varias acciones farmacológicas en el sistema endocrino:

- Inhibición de las gonadotropinas pituitarias (FSH y LH);
- Disminución de los niveles sanguíneos de ACTH e hidrocortisona;
- Disminución de la testosterona circulante;
- Disminución de los niveles de estrógenos circulantes (como resultado tanto de la inhibición de la FSH como por la inducción enzimática de la reductasa hepática, dando como resultado un incremento en el aclaramiento de testosterona y una consecuente disminución en la conversión de andrógenos a estrógenos) [**FT Austria**].

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Formulaciones orales [Provera USPI, April 2004]**

*Absorción:* El acetato de medroxiprogesterona por vía oral se absorbe rápidamente obteniendo la concentración máxima entre las 2 y 4 horas. La vida media del acetato de medroxiprogesterona por vía oral es aproximadamente 17 horas. Se une en un 90% a proteínas y se excreta mayoritariamente por la orina.

*Efecto de la comida:* La administración con comida aumenta la biodisponibilidad del acetato de medroxiprogesterona. Una dosis oral de 10 mg, tomada inmediatamente antes o justo después de una comida incrementa la C<sub>max</sub> (50-70%) y AUC (18-33%). La vida media del acetato de medroxiprogesterona no se modifica con la ingesta de comida.

*Distribución:* El acetato de medroxiprogesterona se une aproximadamente en un 90% a proteínas, sobre todo a la albúmina; no se produce unión con la globulina de unión a las hormonas sexuales. El acetato de medroxiprogesterona que no está unido a proteínas es el que modula la respuesta farmacológica.

*Metabolismo:* Después de una dosis oral el acetato de medroxiprogesterona se metaboliza en su mayoría en el hígado vía anillo A y/o hidroxilación de la cadena lateral, con la conjugación consecuente y eliminación por la orina. Se han identificado al menos 16 metabolitos del acetato de medroxiprogesterona. En un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona los resultados sugieren que el citocromo P450 3A4 humano es el que está principalmente envuelto en el metabolismo total del acetato de medroxiprogesterona en los microsomas hepáticos humanos [98].

*Eliminación:* La mayoría de los metabolitos del acetato de medroxiprogesterona se excretan en la orina como conjugado glucurónico y sólo una minoría se excreta como sulfatos. El porcentaje medio de dosis excretado en la orina de 24 horas, de pacientes con hígado graso, de acetato de medroxiprogesterona intacto, después de una dosis de 10 o 100 mg fue de 7,3% y 6,4% respectivamente. La vida media de eliminación del acetato de medroxiprogesterona oral es de 12-17 horas.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las dosis agudas ensayadas en animales proporcionan un margen de seguridad de al menos 1.000 veces con respecto a la administración de dosis terapéuticas altas en humanos (hasta 500 mg /día).

En los estudios realizados en animales, el acetato de medroxiprogesterona ha demostrado no ser teratogénico, ni mutagénico, ni carcinogénico.

Perros de raza beagle tratados con acetato de medroxiprogesterona desarrollaron nódulos mamarios, algunos de ellos de naturaleza maligna. Aunque los nódulos aparecieron ocasionalmente en animales control, fueron intermitentes en naturaleza, mientras que los nódulos de los animales tratados fueron mayores, más numerosos, persistentes y algunos malignos ocasionando cáncer de pecho y con metástasis. El significado de este hecho, con respecto al hombre, no ha sido establecido.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales, dentro del régimen terapéutico establecido y para las indicaciones aprobadas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

	Progevera 5 mg	Progevera 10 mg
Lactosa		
Sacarosa	1,47 mg	2 mg
Almidón de maíz		
Talco		



Estearato cálcico  
Parafina líquida  
Laca de aluminio azul      SI                      NO

## **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito

## **6.3 Periodo de validez**

5 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. El producto se almacenará a temperatura ambiente.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Progevera 5 mg se presenta en blister con 24 comprimidos.  
Progevera 10 mg se presenta en blister con 30 comprimidos.

## **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PFIZER, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PROGEVERA 5 mg    42.643  
PROGEVERA 10 mg    59.139

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Progevera 5 mg comprimidos: 16 de febrero de 1966 / 28 de febrero de 2006.  
Progevera 10 mg comprimidos: 20 de noviembre de 1991 / 30 de noviembre de 2006.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**





Agosto de 2007