

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROVERA 100 mg compresse
PROVERA 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PROVERA 100 mg compresse Una compressa contiene:
principio attivo: medrossiprogesterone acetato 100 mg

PROVERA 250 mg compresse
Una compressa contiene:
principio attivo: medrossiprogesterone acetato 250 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Provera da 100 mg sono compresse rotonde, piatte, di colore bianco incise su un lato e con impresso "U 467" sull'altro lato.

Le compresse di Provera da 250 mg sono compresse rotonde, piatte, di colore bianco incise su un lato e con impresso "U 403" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROVERA è indicato:

- come terapia additiva e/o palliativa nel trattamento del carcinoma endometriale o renale ricorrente e/o metastatizzato e nel trattamento del carcinoma mammario metastatizzato nelle donne in post-menopausa;
- nella sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Carcinoma endometriale e renale: da 200 a 400 mg/die.

Carcinoma mammario: non meno di 400 mg/die.

Il trattamento con PROVERA deve essere continuato sino a quando è evidente una risposta positiva al trattamento.

Nota: la risposta al trattamento ormonale del carcinoma dell'endometrio, del rene e della mammella, può non essere evidente sino a 8-10 settimane dall'inizio della terapia.

Una rapida progressione della malattia durante la terapia con PROVERA impone l'interruzione del trattamento col farmaco.

Sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS: 1000 mg/die in un'unica somministrazione o in due somministrazioni giornaliere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) è controindicato in pazienti con le seguenti condizioni:

- Gravidanza accertata o presunta
- Perdite ematiche vaginali di natura non accertata.
- Grave insufficienza epatica.
- Accertata o sospetta neoplasia mammaria o genitale in fase iniziale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Nei casi di emorragia vaginale non diagnosticata, si consigliano adeguate misure diagnostiche.
- Poiché i progestinici possono causare un certo grado di ritenzione idrica, devono essere tenute sotto osservazione le condizioni che potrebbero essere influenzate da questo fattore.
- Pazienti con anamnesi di depressione clinica devono essere attentamente monitorati durante la terapia con PROVERA.
- È stata notata una diminuzione nella tolleranza al glucosio durante il trattamento con progestinici. Per questo motivo i pazienti diabetici devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza nel corso della terapia progestinica.
- I patologi (laboratorio) devono essere informati dell'uso di medrossiprogesterone acetato da parte del paziente se il tessuto endometriale o endocervicale viene sottoposto ad esame.
- Il medico/laboratorio devono essere informati che l'uso di medrossiprogesterone acetato può diminuire i livelli dei seguenti markers endocrini:
 - a. steroidi del plasma/urine (ad es. cortisolo, estrogeno, pregnandiolo, progesterone, testosterone)
 - b. gonadotropine del plasma/urine (ad es. LH e FSH)
 - c. globulina legante l'ormone sessuale.
- Se si dovesse verificare un'improvvisa parziale o totale perdita della vista o in caso di esoftalmo, diplopia o emicrania, interrompere il trattamento e, prima di continuarlo, effettuare un controllo oftalmico onde escludere la presenza di edema della papilla e di lesione vascolare retinica.
- Il medrossiprogesterone acetato non è stato associato casualmente con l'induzione di disturbi trombotici o tromboembolici, tuttavia il suo uso non è raccomandato in pazienti con un'anamnesi di tromboembolismo venoso (TEV). Si raccomanda l'interruzione del trattamento con medrossiprogesterone acetato in pazienti che sviluppano TEV durante la terapia.
- Il medrossiprogesterone acetato può determinare sintomi cushingoidi.
- Alcuni pazienti in trattamento con medrossiprogesterone acetato possono manifestare una funzionalità adrenale soppressa. Il medrossiprogesterone acetato può diminuire i livelli ematici di ACTH e di idrocortisone.
- Il medico/laboratorio devono essere informati che in aggiunta ai biomarkers endocrini elencati al paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" (paragrafo 4.4), l'uso di medrossiprogesterone acetato per indicazione oncologica può determinare inoltre un'insufficienza parziale surrenalica (diminuzione della risposta dell'asse ipofisi-surrene) durante il test al metopirone. Così è necessario dimostrare l'abilità della corteccia surrenalica a rispondere all'ACTH prima di somministrare il metopirone.
- Ipercalcemia in pazienti portatori di metastasi ossee.
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).
- Insufficienza renale.

Attività simil-corticoide è stata riportata a seguito di somministrazione di dosi molto elevate (500 mg/die o superiori) impiegate nel trattamento di alcune forme tumorali.

Il trattamento progestinico nelle pazienti in pre-menopausa può mascherare l'insorgenza del climaterio.

Diminuzione della densità minerale ossea

Non ci sono studi degli effetti sulla densità minerale ossea per il medrossiprogesterone somministrato per via orale (ad es. per uso oncologico).

Si consiglia a tutte le pazienti l'assunzione di un'adeguata quantità di calcio e vitamina D.

Sarebbe inoltre opportuna una valutazione della densità minerale ossea in quelle pazienti che assumono medrossiprogesterone acetato per trattamenti a lungo termine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di PROVERA con l'amminoglutetimide può significativamente deprimere la biodisponibilità di PROVERA.

Le pazienti che fanno uso di dosi elevate di PROVERA devono essere avvertite della diminuzione dell'efficacia con l'uso di amminoglutetimide. Medrossiprogesterone acetato (MPA), in vitro, è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione tramite il CYP3A4. Non sono stati condotti specifici studi di interazione farmaco-farmaco per valutare gli effetti clinici degli induttori del CYP3A4 o degli inibitori di MPA.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il medrossiprogesterone acetato è controindicato in donne in gravidanza.

Alcuni dati suggeriscono una possibile relazione tra la somministrazione di progestinici nel primo trimestre della gravidanza e la presenza di malformazioni genitali congenite nei feti in particolari circostanze.

Se la paziente rimane incinta durante l'uso di questo farmaco, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Il medrossiprogesterone acetato ed i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non ci sono evidenze che suggeriscano che questo rappresenta un rischio per il lattante (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti dati al riguardo.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella qui sotto fornisce un elenco di reazioni avverse al farmaco con frequenza definita sulla base dei dati di tutte le causalità, relativi a 1337 pazienti trattate con MPA in 4 studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del MPA nelle indicazioni oncologiche.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema	Ipersensibilità al farmaco-		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Patologie endocrine			Effetti simil-corticoidi (es. Sindrome di Cushing)			Prolungata anovulazione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Alterazioni del peso corporeo, Aumento dell'appetito	Esacerbazione e del diabete mellito, Ipercalcemia			
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione, Euforia, Modifica della libido	Nervosismo		Confusione
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa, Vertigini, Tremori		Infarto cerebrale, Sonnolenza		Perdita di concentrazione, Effetti simil-adrenergici
Patologie dell'occhio						Embolia e trombosi retinica, Cataratta diabetica, Alterazione della vista
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca congestizia	Infarto del miocardio		Tachicardia, Palpitazioni
Patologie vascolari			Tromboflebit e	Embolia e trombosi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare			
Patologie gastrointestinali		Vomito, Stipsi, Nausea	Diarrea, Bocca secca			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari				Ittero		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Acne, Irsutismo	Alopecia, Rash		Orticaria, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari			
Patologie renali e urinarie						Glicosuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Sanguinamento uterino disfunzionale (irregolare, aumento, diminuzione, perdite), Dolore al seno.			Amenorrea, Erosioni cervicali uterine, perdite cervicali, Galattorrea. In pazienti maschi e in età giovanile, affetti da AIDS sono stati segnalati casi di impotenza.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione di liquidi/edema, Affaticamento		Malessere, Piressia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici				Diminuita tolleranza al glucosio, Aumento della pressione del sangue		Test della funzionalità epatica alterati, Aumento della conta dei globuli bianchi, Aumento della conta piastrinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi orali superiori a 3 g al giorno sono ben tollerate. In caso di sovradosaggio il trattamento è sintomatico e di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale – progestinici, codice ATC: L02AB02.

Il medrossiprogesterone acetato è un derivato del progesterone, attivo per via orale e parenterale. La sua attività antitumorale, quando somministrato alle dosi farmacologiche, è dovuta all'azione svolta a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, a livello dei recettori per gli estrogeni e sul metabolismo degli steroidi a livello tissutale. Quando impiegato alle alte dosi richieste dal trattamento di certe forme tumorali (500 mg al giorno o più), si può manifestare un'attività simil-corticoide.

Il medrossiprogesterone acetato a dosi elevate ha presentato un effetto anticachettico, accompagnato da un aumento dell'assunzione del cibo. Tale effetto sembra essere correlato ad una attività sul controllo centrale del bilancio energetico.

Riduzione della densità minerale ossea

Non ci sono studi sugli effetti del medrossiprogesterone acetato sulla riduzione della densità minerale ossea quando somministrato per via orale.

Tuttavia, uno studio clinico controllato, non randomizzato ha messo a confronto donne adulte alle quali sono stati somministrati 150 mg di medrossiprogesterone acetato per via intramuscolare (IM) per un periodo massimo di 5 anni, con donne che avevano scelto di non utilizzare alcuna contraccezione ormonale. In tutto, 42 donne alle quali era stato somministrato medrossiprogesterone acetato IM hanno completato i 5 anni di trattamento e hanno fornito almeno 1 misurazione della densità minerale ossea al follow-up dopo l'interruzione del trattamento con medrossiprogesterone acetato IM. Nelle donne alle quali era stato somministrato medrossiprogesterone acetato IM, la densità minerale ossea è ridotta nei primi 2 anni di utilizzo del medicinale, con piccole ulteriori riduzioni negli anni successivi. A livello del tratto lombare della colonna vertebrale sono state osservate delle variazioni della densità minerale ossea i cui valori medi sono stati del -2,86% (1° anno), -4,11% (2° anno), -4,89% (3° anno), -4,93% (4° anno) e -5,38% (5° anno). Una simile diminuzione dei valori medi della densità minerale ossea è stata osservata anche a carico di tutta l'anca e del collo del femore. Durante lo stesso periodo di tempo, non sono state osservate variazioni significative della densità minerale ossea nelle donne del gruppo di controllo.

Nella stessa popolazione di studio, si è verificato un recupero parziale della densità minerale ossea verso i valori di base nei 2 anni successivi all'interruzione del trattamento con medrossiprogesterone acetato IM.

Dopo 5 anni di trattamento con medrossiprogesterone acetato IM, la variazione % media della densità minerale ossea rispetto ai valori di base è stata di -5,4%, -5,2% e -6,1% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale, mentre, nello stesso intervallo di tempo, le donne del gruppo di controllo non trattate, hanno mostrato una variazione media di +/- 0,5% rispetto ai valori di base nelle stesse regioni scheletriche. Due anni dopo l'interruzione delle somministrazioni di medrossiprogesterone acetato IM, la densità minerale ossea media è aumentata in tutte le 3 regioni scheletriche ma è rimasta una perdita di -3,1%, -1,3% e -5,4% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale. Durante lo stesso periodo, le donne del gruppo di controllo hanno mostrato variazioni medie della densità minerale ossea rispetto ai valori di base dello 0,5%, 0,9% e -0,1% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale.

In uno studio clinico in aperto non comparativo, è stato valutato l'effetto del medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg per via intramuscolare) sulla densità minerale ossea per un periodo massimo di 240 settimane (4,6 anni) su 159 donne adolescenti (12-18 anni) che avevano scelto di iniziare il trattamento con medrossiprogesterone acetato IM; 114 delle 159 partecipanti avevano utilizzato medrossiprogesterone acetato IM in modo continuo (4 iniezioni per un periodo di 60 settimane) e la densità minerale ossea è stata misurata alla 60^a settimana. La densità minerale ossea è diminuita nel corso dei primi 2 anni di utilizzo con una variazione minima negli anni successivi. Dopo 60 settimane di trattamento con medrossiprogesterone acetato IM, le variazioni % medie della densità minerale ossea rispetto ai valori di base sono state di -2,5%, -2,8% e -3,0% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale. Un totale di 73 soggetti ha continuato a usare medrossiprogesterone acetato IM per 120 settimane; le variazioni % medie nella densità minerale ossea rispetto ai valori di base erano -2,7%, -5,4% e -5,3% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale. Un totale di 28 soggetti ha continuato a usare medrossiprogesterone acetato IM per 240 settimane; le variazioni % medie della densità minerale ossea rispetto ai valori di base sono state di -2,1%, -6,4% e -5,4% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale.

Recupero della densità minerale ossea dopo il trattamento nelle adolescenti

Nello stesso studio, 98 adolescenti hanno ricevuto almeno 1 iniezione di medrossiprogesterone acetato IM e hanno fornito almeno 1 misurazione della densità minerale ossea durante il follow-up dopo l'interruzione del trattamento con medrossiprogesterone acetato IM. Il trattamento con medrossiprogesterone acetato IM è durato fino a 240 settimane (equivalente a 20 iniezioni di medrossiprogesterone acetato IM) e il follow-up dopo la fine del trattamento si è esteso fino a 240 settimane dopo l'ultima iniezione di medrossiprogesterone acetato IM. Il valore mediano del numero di iniezioni ricevute durante la fase di trattamento è stato di 9. Al momento dell'ultima iniezione di medrossiprogesterone acetato IM, le variazioni % della densità minerale ossea rispetto ai valori di base

sono stati -2,7%, -4,1% e -3,9% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, di tutta l'anca e del collo femorale. Con il tempo, questa perdita di densità minerale ossea media è stata completamente recuperata dopo l'interruzione di medrossiprogesterone acetato IM. Il recupero completo ha richiesto 1,2 anno a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, 4,6 anni a livello di tutta l'anca e 4,6 anni a livello del collo femorale. Tuttavia è importante notare che un gran numero di soggetti ha interrotto lo studio, quindi questi risultati si basano su un numero esiguo di soggetti e alcuni di essi presentavano ancora una riduzione della densità minerale ossea a livello di tutta l'anca dopo 240 settimane. La maggiore durata del trattamento e l'abitudine al fumo sono state associate a un recupero più lento.

Relazione dell'incidenza di fratture con l'utilizzo o meno di medrossiprogesterone acetato iniettabile (150 mg per via intramuscolare) da parte di donne in età riproduttiva.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 312.395 donne nel Regno Unito per valutare l'associazione tra il medrossiprogesterone acetato iniettabile a fini contraccettivi e l'incidenza di fratture ossee. Sono state confrontate le percentuali d'incidenza (IRR) delle fratture prima e dopo l'inizio del trattamento con medrossiprogesterone acetato IM e anche tra le donne utilizzatrici di medrossiprogesterone acetato IM e coloro che utilizzavano altri contraccettivi tra i quali non era riportato il medrossiprogesterone acetato IM. Tra le donne che avevano utilizzato medrossiprogesterone acetato IM, l'uso del medicinale non è stato associato ad un aumento del rischio di fratture (rapporto di incidenza percentuale = 1,01, 95% CI 0,92 -1,11, confrontando la durata del periodo di follow-up dello studio con un periodo di osservazione fino a 2 anni prima dell'uso di medrossiprogesterone acetato IM). Tuttavia, le utilizzatrici di medrossiprogesterone acetato IM hanno presentato più fratture rispetto a donne che non facevano uso di contraccettivi non solo dopo il primo utilizzo a fini contraccettivi (IRR = 1,23, 95% CI 1,16 -1,30), ma anche prima del primo utilizzo (IRR = 1,28, 95% CI 1,07 -1,53).

Inoltre, le fratture di specifiche regioni ossee che sono caratteristiche delle fratture da fragilità osteoporotica (colonna vertebrale, anca, pelvi) non sono risultate più frequenti nelle utilizzatrici di medrossiprogesterone acetato IM rispetto alle non utilizzatrici (IRR = 0,95, 95% CI 0,74-1,23), né è stata rilevata alcuna evidenza che l'uso prolungato di medrossiprogesterone acetato IM (per 2 anni o più) abbia comportato un maggiore rischio di frattura rispetto ad un uso per un periodo inferiore a 2 anni.

I dati di questo studio hanno dimostrato che le donne utilizzatrici di medrossiprogesterone acetato IM hanno avuto un profilo di rischio di frattura intrinsecamente diverso dalle non utilizzatrici ma per ragioni non legate all'uso di medrossiprogesterone acetato IM.

In questo studio la durata massima del periodo di follow-up è stato di 15 anni, pertanto, non è possibile determinare eventuali effetti del medrossiprogesterone acetato IM che potrebbero verificarsi oltre i 15 anni dalla fine dell'ultima somministrazione del medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il medrossiprogesterone acetato è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e dalla vagina. I picchi di concentrazione sierica si osservano dopo 2-6 ore (somministrazione orale) e dopo 4-20 giorni (somministrazione I.M.). L'emivita apparente varia da circa 30-60 ore, dopo somministrazione orale, a circa 6 settimane, dopo somministrazione I.M.. Il medrossiprogesterone acetato si lega per il 90-95%

alle proteine plasmatiche. Attraversa la barriera ematoencefalica ed è escreto nel latte. Il medrossiprogesterone acetato viene eliminato nelle feci e con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici relativi agli studi condotti su animali da esperimento utilizzando il medrossiprogesterone acetato sono i seguenti:

- . DL50, somministrazione orale - Topo : superiore a 10.000 mg/kg
- . DL50, somministrazione intraperitoneale - Topo : 6.985 mg/kg

A seguito di somministrazione orale a ratti e topi (334 mg/kg/die) ed a cani (167 mg/kg/die) trattati per 30 giorni, non fu evidenziato alcun effetto tossico.

Studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani alle dosi di 3, 10 e 30 mg/kg/die trattati per 6 mesi non hanno evidenziato alcun effetto tossico ai livelli saggiati.

Alle dosi più elevate è stata osservata solamente la comparsa degli effetti ormonali attesi.

Gli studi di teratogenesi condotti su femmine di cani Beagle gravide, trattate alle dosi di 1, 10 e 50 mg/kg/die per somministrazione orale hanno evidenziato ipertrofia clitoridea nei cuccioli femmine nati da animali trattati alla dose più elevata.

Nessuna anomalia fu evidenziata nei cuccioli maschi.

L'indagine successiva effettuata per verificare le capacità riproduttive delle femmine partorite da animali trattati con medrossiprogesterone acetato, non ha evidenziato alcuna diminuzione della fertilità.

Studi di tossicità a lungo termine condotti sulla scimmia, sul cane e sul ratto, con somministrazione parenterale di medrossiprogesterone acetato, hanno evidenziato i seguenti effetti:

- 1) Cani Beagle, trattati alle dosi di 3 e 75 mg/kg ogni 90 giorni per 7 anni, svilupparono noduli mammari che furono osservati anche in alcuni animali di controllo.

I noduli notati negli animali di controllo erano a carattere intermittente, mentre i noduli apparsi negli animali trattati col farmaco erano di dimensioni maggiori, più numerosi, a carattere persistente e due degli animali trattati alla dose più alta svilupparono tumori mammari maligni.

- 2) Due scimmie, trattate alla dose di 150 mg/kg ogni 90 giorni per 10 anni, svilupparono carcinoma indifferenziato dell'utero, che non si manifestò invece nelle scimmie del gruppo di controllo ed in quelle trattate alle dosi di 3 e 30 mg/kg ogni 90 giorni per 10 anni.

Noduli mammari di carattere intermittente furono evidenziati negli animali del gruppo di controllo ed in quelli trattati alle dosi di 3 e 30 mg/kg, ma non nel gruppo che aveva ricevuto la dose di 150 mg/kg.

In sede di autopsia (dopo 10 anni) i noduli furono riscontrati solamente in 3 delle scimmie del gruppo trattato alla dose di 30 mg/kg.

Dall'esame istopatologico risultò che tali noduli erano di natura iperplastica.

- 3) Nel ratto trattato per 2 anni, non fu evidenziata alcuna alterazione a livello dell'utero e delle mammelle.

Studi di mutagenesi condotti impiegando il test Salmonella Microsomi (Ames test) ed il Micronucleus test, hanno dimostrato che il medrossiprogesterone acetato non possiede alcuna attività mutagenetica.

Altri studi non hanno evidenziato alcuna modificazione della fertilità nella prima e nella seconda generazione degli animali osservati.

Non è ancora stato accertato se le osservazioni sopra riportate possono essere riferite anche nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti delle compresse: cellulosa microcristallina; amido di mais; sodio benzoato; magnesio stearato; macrogol 400; sodio amido glicolato; sodio docusato; gelatina (Byco C).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse 100 mg - 250 mg: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PROVERA 100 mg compresse: flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene (PP) con sigillo interno e cotone, contenente 50 compresse da 100 mg di medrossiprogesterone acetato

PROVERA 250 mg compresse: flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene (PP) con sigillo interno e cotone, contenente 30 compresse da 250 mg di medrossiprogesterone acetato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. - via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROVERA 100 mg compresse, 50 compresse, AIC n. 020328136

PROVERA 250 mg compresse, 30 compresse, AIC n. 020328151

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del