

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROVERA G 2,5 mg Compresse
PROVERA G 5 mg Compresse
PROVERA G 10 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PROVERA G 2,5 mg Compresse

Una compressa contiene:

principio attivo: medrossiprogesterone acetato 2,5 mg;

Eccipienti con effetti noti: **lattosio monoidrato, saccarosio e giallo tramonto (E110)**

PROVERA G 5 mg Compresse

Una compressa contiene:

principio attivo: medrossiprogesterone acetato 5,0 mg;

Eccipienti con effetti noti: **lattosio monoidrato, saccarosio**

PROVERA G 10 mg Compresse

Una compressa contiene:

principio attivo: medrossiprogesterone acetato 10,0 mg;

Eccipienti con effetti noti: **lattosio monoidrato, saccarosio**

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Le compresse di Provera G da 2,5 mg sono compresse rotonde, convesse, di colore arancione, incise su un lato e marcate con "U64" sull'altro lato. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

Le compresse di Provera G da 5 mg sono compresse rotonde, di colore azzurro, incise su un lato con "286" da entrambe le parti della linea di frattura e sull'altro lato con "U". La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

Le compresse di Provera G da 10 mg sono compresse rotonde, convesse, di colore bianco, incise su un lato e marcate con "UPJOHN 50" sull'altro lato. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Per contrastare l'azione di stimolo sull'endometrio esercitata dagli estrogeni quando somministrati come terapia ormonale sostitutiva in donne in menopausa.
- Menometrorragie funzionali.
- Amenorrea secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso della terapia combinata estro-progestinica in donne in post menopausa deve essere limitato alla minima dose efficace e deve essere di minima durata considerando sia gli obiettivi del trattamento, sia i rischi per ogni singola paziente e deve essere valutato periodicamente (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomandano dei controlli periodici con frequenza e tipologia adattate alla singola paziente (vedere paragrafo 4.4).

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero.

- **Per contrastare l'azione di stimolo sull'endometrio esercitata dagli estrogeni, quando somministrati come terapia ormonale sostitutiva in donne in menopausa:** da 5 a 10 mg al giorno per almeno 10 giorni a partire dall'11° giorno in un ciclo che prevede una terapia con estrogeni per 21 giorni. L'emorragia da sospensione si manifesta normalmente entro 3-7 giorni dall'interruzione del trattamento con PROVERA G.
- **Menometrorragie funzionali:** inizialmente dosi da 5 mg a 10 mg/die per 10 giorni dovrebbero gradualmente determinare, nel corso del trattamento, la cessazione dell'emorragia. L'emorragia da sospensione si manifesta entro 3-7 giorni dall'interruzione del trattamento con PROVERA G.
Il trattamento con PROVERA G alle dosi di 5-10 mg/die per 10 giorni può essere ripetuto, iniziando la somministrazione al 16° giorno del ciclo, per 2-3 cicli. Successivamente sospendere la terapia per verificare la regressione della disfunzione.
- **Amenorrea secondaria:** da 5 a 10 mg/die, per 10 giorni. Se l'endometrio è stato precedentemente stimolato da adeguati tassi di estrogeni endogeni, l'emorragia da sospensione si manifesta entro 3-7 giorni dall'interruzione del trattamento con PROVERA G.

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 chiaramente accertata
- Grave insufficienza epatica
- Cancro mammario sospetto o accertato
- Accertata o sospetta neoplasia genitale in fase iniziale

- Neoplasie, estrogeno o progesterone dipendenti, note o sospette
- Malattie tromboemboliche venose e arteriose in atto o pregresse, tromboflebiti, emorragia cerebrale
- Aborto interno o incompleto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- In caso di perdite ematiche vaginali, occorre tenere presenti le cause non funzionali. Nei casi di metrorragia di natura non accertata, si consigliano adeguate misure diagnostiche.
- Poiché i progestinici possono causare un certo grado di ritenzione idrica, devono essere tenute sotto osservazione quelle affezioni che potrebbero essere influenzate da questa condizione.
- Pazienti con anamnesi di depressione clinica devono essere attentamente monitorati durante la terapia con medrossiprogesterone acetato.
- È stata notata una ridotta tolleranza al glucosio, in alcune pazienti trattate con progestinici. Per questo motivo le pazienti diabetiche devono essere tenute 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.
- I medici (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 con l'induzione di disturbi trombotici o tromboembolici, tuttavia il suo uso non è raccomandato in pazienti con un'anamnesi di tromboembolismo venoso (TEV) (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda l'interruzione del trattamento con medrossiprogesterone acetato in pazienti che sviluppano TEV.
- Ipercalcemia in pazienti portatori di metastasi ossee.
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).
- Insufficienza renale.

Prima di prescrivere PROVERA G, deve essere esclusa la presenza di neoplasie mammarie o genitali.

Il medico deve fare attenzione alle prime manifestazioni di disordini tromboembolici e sospendere la terapia con PROVERA G se dovessero verificarsi episodi di questo tipo o al semplice sospetto.

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS), oltre ad eseguire una visita generale e ginecologica, dovrebbe essere valutata l'anamnesi personale e familiare della paziente, alla luce delle controindicazioni e delle avvertenze speciali e precauzioni per l'uso. L'esame obiettivo prima del trattamento e, successivamente, periodico deve comprendere in

particolar modo il controllo di: pressione sanguigna, seno, addome e organi pelvici, incluso la citologia cervicale.

Durante il trattamento sono raccomandati controlli specialistici periodici la cui natura e frequenza va adattata alla paziente e vanno condotte ripetute visite del seno e/o mammografia in linea con i programmi di controllo consigliati per le donne sane, modificati secondo le necessità cliniche individuali.

Attualmente i dati clinici disponibili (derivati dalla valutazione dei dati emersi sia dallo studio clinico randomizzato placebo-controllato WHI-Women's Health Initiative, sia da cinquantuno studi epidemiologici) suggeriscono che nelle donne in post-menopausa che si sottopongono o si siano sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, vi sia un aumento da lieve a moderato della probabilità di diagnosi di cancro mammario. Ciò può essere dovuto sia ad una diagnosi precoce nelle pazienti trattate, che ad un reale effetto della TOS, che alla combinazione di ambedue.

La probabilità di porre diagnosi di cancro mammario aumenta con la durata del trattamento e sembra ritornare al valore iniziale dopo cinque anni dalla sospensione della TOS. Il cancro mammario diagnosticato in pazienti che usino o abbiano usato recentemente TOS sembrerebbe di natura meno invasiva di quello trovato in donne non trattate.

Nelle donne di età compresa tra i cinquanta e i settanta anni, che non usano TOS, viene diagnosticato il cancro mammario a circa quarantacinque soggetti ogni mille, con un aumento legato all'età.

È stato stimato che nelle donne che fanno uso di TOS, per almeno cinque anni, il numero di casi supplementari di diagnosi di cancro mammario sarà tra due e dodici per ogni mille soggetti, ciò in relazione all'età in cui le pazienti iniziano il trattamento e alla durata dello stesso.

È importante che il medico discuta l'aumento di probabilità di diagnosi di cancro mammario con la paziente candidata a terapia a lungo termine, valutandolo in relazione ai benefici della TOS.

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

Dovrebbero essere strettamente controllate le pazienti con storia familiare di neoplasie e quelle che soffrano o abbiano sofferto delle patologie che seguono:

- Colestasi ricorrente o prurito insistente durante la gravidanza
- Alterazioni della funzionalità epatica
- Insufficienza renale o cardiaca
- Noduli al seno o mastopatia fibrocistica
- Epilessia
- Asma
- Otospongiosi
- Diabete mellito
- Sclerosi multipla
- Lupus eritematoso sistemico

Ulteriori avvertenze e precauzioni per l'uso:

In assenza di dati confrontabili, i rischi emersi nel corso dello studio clinico Women's Health Initiative Study (WHI) (vedere sez. 5.1) devono essere considerati analoghi anche ad altri dosaggi di estrogeni coniugati con medrossiprogesterone acetato per via orale e in caso di altre combinazioni e forme farmaceutiche relative alla terapia ormonale.

Carcinoma mammario

È stato riportato un aumento del rischio di carcinoma mammario in seguito all'uso delle combinazioni, per via orale, estro-progestinici nelle donne in post-menopausa. I risultati derivati da uno studio clinico randomizzato e placebo controllato, lo studio clinico WHI, e studi epidemiologici (vedere paragrafo 5.1) hanno riportato un aumento del rischio di cancro alla mammella in donne che assumevano come terapia ormonale l'associazione estro-progestinici per diversi anni. L'eccesso di rischio aumenta con la durata dell'uso, come rivela lo studio WHI, gli estrogeni equini coniugati (CEE) più il trial con MPA, e studi osservazionali (vedere sez. 4.2). E' stato inoltre riportato un aumento di mammografie anomale con l'uso di estrogeno più progestinico, richiedendo ulteriori valutazioni.

Malattie cardiovascolari

Gli estrogeni soli o in associazione a progestinici non devono essere assunti per la prevenzione di malattie cardiovascolari. Diversi studi prospettici, randomizzati sugli effetti a lungo termine (vedi sez. 4.2) di un trattamento combinato con estro-progestinici in donne in post-menopausa, hanno mostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari come infarto miocardico, coronaropatia, ictus e tromboembolia venosa.

–Coronaropatia

Non ci sono evidenze da studi clinici controllati, randomizzati di benefici cardiovascolari derivanti dall'uso continuo combinato di estrogeni coniugati (CEE) e medrossiprogesterone acetato (MPA). Due studi clinici allargati (WHI CEE/MPA e Heart and Estrogen/progestin Replacement Study-HERS) (vedere sez. 5.1) hanno mostrato un possibile incremento del rischio di morbilità cardiovascolare al primo anno di trattamento e complessivamente nessun beneficio.

Nello studio WHI CEE/MPA, è stato osservato un aumento del rischio di eventi coronarici (definiti come infarto miocardico non fatale e coronaropatia fatale) nelle donne che assumevano CEE/MPA, rispetto a quelle che ricevevano il placebo (37 vs. 30 per 10.000 persone per anno). E' stato osservato un aumentato rischio di tromboembolia venosa nel primo anno di trattamento che persisteva per tutto il periodo di osservazione (vedere sez. 4.2).

–Ictus

Nello studio WHI CEE/MPA, è stato osservato un aumento del rischio di ictus nelle donne che assumevano CEE/MPA rispetto a quelle che ricevevano il placebo (29 vs. 21 per 10.000 persone per anno). L'aumentato rischio è stato osservato nel primo anno di trattamento e persisteva per tutto il periodo di osservazione (vedere sez.4.2).

–Tromboembolia venosa /Embolia polmonare

La terapia ormonale è associata ad un più elevato rischio relativo di tromboembolia venosa (TEV), i.e., trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Nello studio WHI CEE/MPA, nelle donne che assumevano CEE/MPA, rispetto a quelle che ricevevano il placebo, è stata osservata una frequenza doppia di tromboembolia venosa, incluso trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. L'aumentato rischio è stato osservato nel primo anno di trattamento e persisteva per tutto il periodo di osservazione (vedere sez. 4.4).

Demenza

Lo studio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (vedere sez. 5.1), uno studio ancillare del WHI, relativo alla somministrazione di CEE/MPA, ha mostrato un rischio aumentato di probabile demenza in donne in post-menopausa di età pari o superiore a 65 anni. In aggiunta la terapia a base di CEE/MPA non ha prevenuto i lievi disturbi cognitivi (MCI) in queste donne. Non è consigliato l'uso della terapia ormonale (HT) per prevenire demenza o lievi disturbi cognitivi nelle donne di età pari o superiore a 65 anni.

Carcinoma ovarico

Alcuni studi epidemiologici hanno rilevato che l'uso corrente di prodotti a base di estrogeni da soli o di estrogeni più progestinici in donne in post-menopausa per cinque o più anni, è stato associato ad un aumento del rischio di carcinoma ovarico. Pazienti che hanno utilizzato in passato prodotti a base di estrogeni da soli o di estrogeni più progestinici non hanno presentato alcun aumento del rischio di carcinoma ovarico. Altri studi non hanno mostrato alcuna associazione significativa. Lo studio WHI CEE/MPA ha riportato che gli estrogeni più i progestinici aumentano il rischio di carcinoma ovarico, ma questo rischio non è statisticamente significativo. In uno studio, le donne che hanno usato la terapia ormonale sostitutiva mostrarono un aumentato rischio di carcinoma ovarico fatale.

Raccomandazioni sull'anamnesi e sull'esame obiettivo

Un'anamnesi completa deve essere effettuata prima dell'inizio di una terapia ormonale. L'esame obiettivo precedente il trattamento e periodico deve dedicare particolare attenzione alla pressione sanguigna, agli organi pelvici, addominali ed ai seni, inclusa analisi citologica cervicale.

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.

Si consiglia a tutte le pazienti l'assunzione di un'adeguata quantità di calcio e vitamina D. Sarebbe inoltre comunque opportuna una valutazione della densità minerale ossea in quelle pazienti che assumono medrossiprogesterone acetato per trattamenti a lungo termine.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

PROVERA G contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

PROVERA G contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Provera G 2,5 mg compresse contiene il colorante giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Le pazienti che fanno uso di dosi elevate di PROVERA G devono essere avvertite della diminuzione dell'efficacia con l'uso di amminoglutetimmide.

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.

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

L'effetto del medrossiprogesterone acetato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stato valutato in maniera sistematica.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella che segue riporta un elenco di reazioni avverse al farmaco con frequenza definita sulla base dei dati per tutte le cause, ottenuti con studi di Fase 3 che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del medrossiprogesterone acetato-depot nelle indicazioni ginecologiche. Le reazioni avverse ai farmaci segnalate con maggiore frequenza (>5%) sono state emorragia disfunzionale dell'utero (19%), cefalea (12%) e nausea (10%).

Di seguito gli Effetti indesiderati elencati per Classe organo-sistemica e per gravità:

Classe organo-sistemica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità a farmaci		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide, angioedema

Classe organo-sistemica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie endocrine				Prolungata anovulazione
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia, irritabilità		
Patologie del sistema nervoso		Emicrania		Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari				Embolia e trombosi
Patologie gastrointestinali	Nausea			
Patologie epatobiliari				Ittero, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, acne, orticaria, prurito	Irsutismo	Eruzione cutanea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia disfunzionale dell'utero (irregolare, aumentata, diminuita, perdite)	Secrezione cervicale uterina, dolore mammario, dolorabilità mammaria	Galattorrea	Amenorrea, erosione della cervice uterina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Iperpiressia, affaticamento	Edema, ritenzione idrica	Astenia
Esami diagnostici		Peso aumentato		Tolleranza al glucosio ridotta, peso diminuito

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:

<https://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: G03DA02

Il medrossiprogesterone acetato somministrato per via orale o per via parenterale alle dosi consigliate nelle pazienti con adeguati tassi di estrogeni endogeni, trasforma l'endometrio da proliferativo a secretivo. Mentre sono stati osservati effetti mascolinizanti ed anabolizzanti, il farmaco sembra essere sprovvisto di significativa attività estrogenica. Sebbene il medrossiprogesterone acetato somministrato per via parenterale inibisca la produzione di gonadotropine, con conseguente inibizione della maturazione follicolare e dell'ovulazione, ciò non si verifica quando la dose normalmente consigliata è somministrata per via orale in dose singola giornaliera.

Studi Clinici

Studi sulla densità minerale ossea

Variazioni della densità minerale ossea nelle donne adulte

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 anni 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.

E' 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.

Women's Health Initiative Study (WHI)

Nel sottostudio CEE (0.625 MG)/MPA (2.5 MG) del WHI sono state arruolate 16.608 donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 79 anni con, di base, l'utero intatto, per valutare i rischi e i benefici della terapia combinata rispetto al placebo nella prevenzione di alcune malattie croniche. L'obiettivo primario era l'incidenza della malattia coronarica (infarto miocardico non fatale e coronaropatia fatale), con carcinoma mammario invasivo come principale evento avverso studiato. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo un follow-up medio di 5,2 anni (la durata prevista era di 8,5 anni) poiché, secondo la norma predefinita relativa all'interruzione dello studio, l'accresciuto rischio di carcinoma mammario e di eventi cardiovascolari eccedevano i benefici inclusi nell' "indice generale" (vedi sez. 4.4).

Nel trattamento con estro-progestinici (CEE/MPA) è stata riportata una significativa riduzione di fratture osteoporotiche (23%) e totali (24%).

Million Women Study

Nel Million Women Study, studio prospettico di coorte, sono state arruolate 1.084.110 donne in Gran Bretagna di età compresa tra 50 e 64 anni delle quali, 828.923 con età di insorgenza della menopausa nota sono state incluse nell'analisi principale del rischio di carcinoma mammario in relazione alla terapia ormonale. Complessivamente, il 50% della popolazione studiata, ad un certo punto, aveva fatto uso della terapia ormonale. La maggior parte delle donne che facevano uso della terapia ormonale all'inizio dello studio hanno dichiarato che usavano preparazioni contenenti soli estrogeni (41%) o combinazioni di estro-progestinici (50%). La durata media del follow-up è stata di 2,6 anni per l'analisi dell'incidenza del carcinoma e 4,1 anni per l'analisi della mortalità (vedi sezione 4.4).

Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies

L'HERS e l'HERS II sono due studi randomizzati, prospettici per la prevenzione secondaria sugli effetti a lungo termine di una terapia continua con CEE/MPA (0.625 MG CEE + MPA 2.5 MG) in combinazione in donne in post-menopausa affette da coronaropatie (vedi sezione 4.4). In questo studio sono state arruolate 2.763 donne in post-menopausa con un'età media di 66,7 anni con utero intatto. La durata media di follow-up è stata di 4,1 anni per l'HERS e di 2,7 anni addizionali (per un totale di 6,8 anni) per l'HERS II (vedi sezione 4.4).

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Nel sottostudio del WHI, WHIMS, sono state arruolate 4.532 donne in post-menopausa prevalentemente in buona salute con un'età compresa tra 65 e 79 anni per valutare gli effetti di CEE/MPA combinati (0,625 mg di CEE più 2,5 mg di MPA) o CEE da soli (0,625mg) sull'incidenza di probabile demenza rispetto al placebo. La durata media di follow-up è stata di 4,05 anni per il trattamento estro-progestinico (vedi sezione 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) 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 MPA si lega per il 90-95% alle proteine plasmatiche. Attraversa la barriera ematoencefalica ed è escreto nel latte. Il MPA 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 piu' elevate e' 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 piu' elevata. Nessuna anomalia fu evidenziata nei cuccioli maschi. L'indagine successiva effettuata per verificare le capacita' riproduttive delle femmine partorite da animali trattati con medrossiprogesterone acetato, non ha evidenziato alcuna diminuzione della fertilita'. Studi di tossicita' 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, piu' numerosi, a carattere persistente e due degli animali trattati alla dose piu' 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 manifesto' 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 risulta' che tali noduli erano di natura iperplastica.

2) 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 attivita' mutagenetica.

Altri studi non hanno evidenziato alcuna modificazione della fertilita' 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

PROVERA G 2,5 mg Compresse: lattosio monoidrato, talco, amido di mais, **saccarosio**, calcio stearato, paraffina liquida, giallo tramonto (E110).

PROVERA G 5 mg Compresse: lattosio monoidrato, talco, amido di mais, **saccarosio**, calcio stearato, paraffina liquida, indigotina (E132), alluminio ossido idrato.

PROVERA G 10 mg Compresse: lattosio monoidrato, talco, amido di mais, saccarosio, calcio stearato, paraffina liquida.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

Blister in PVC opaco/Alluminio

PROVERA G 2,5 mg Compresse: confezione da 20 compresse.

PROVERA G 5 mg Compresse: confezioni da 12 e 25 compresse.

PROVERA G 10 mg Compresse: confezioni da 12 e 25 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

2,5 mg Compresse: 20 compresse, AIC n° 029037013

5 mg Compresse: 12 compresse, AIC n° 029037025

25 compresse, AIC n° 029037037

10 mg Compresse: 12 compresse, AIC n° 029037049

25 compresse, AIC n° 029037052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 1993/Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco