



Evocanil®

Cápsula gelatinosa mole

100 MG / 200 MG

EVOCANIL®
Progesterona natural micronizada

Evocanil®
Progesterona natural micronizada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa mole.
100 mg. Embalagens com 30 ou 60 cápsulas.
200 mg. Embalagens com 20 cápsulas.

USO ORAL OU VAGINAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole de 100 mg contém:

Progesterona natural micronizada.....100 mg

Excipientes: lecitina de soja, óleo de milho, óleo vegetal hidrogenado, gelatina, glicerina, dióxido de titânio, metilparabeno, propilparabeno e corante óxido de ferro vermelho.

Cada cápsula gelatinosa mole de 200 mg contém:

Progesterona natural micronizada.....200 mg

Excipientes: lecitina de soja, óleo de milho, óleo vegetal hidrogenado, gelatina, glicerina, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo.

1. INDICAÇÕES

Via oral

Evocanil® é indicado para o tratamento de:

- Distúrbios da ovulação relacionados à deficiência de progesterona, como dor e outras alterações do ciclo menstrual, amenorreia secundária e alterações benignas da mama;
- Insuficiência lútea;
- Estados de deficiência de progesterona, na pré-menopausa e na reposição hormonal da menopausa como complemento à terapia com estrogênio.

Via vaginal

Evocanil® é indicado para:

- Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos);
- Suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização in vitro ou ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides);
- Suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou infertilidade primária ou secundária devido à anovulação;
- Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea durante o primeiro trimestre.

Em todas as indicações a via vaginal pode ser utilizada para substituir a via oral, em casos de eventos adversos da progesterona (sonolência e sensação de vertigem após a absorção oral).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A progesterona está disponível há mais de 50 anos desde que foi sintetizada e comercializada pela primeira vez. Ela tem sido utilizada no tratamento de vários distúrbios ginecológicos, como hiperplasia endometrial, disfunção do ciclo menstrual, fase lútea inadequada, síndrome pré-menstrual e síndrome da menopausa.

Um estudo¹ comparativo dos níveis séricos de progesterona micronizada entre a administração oral e vaginal foi realizado em sessenta voluntárias. As voluntárias foram divididas em dois grupos para receber a droga, um por via oral e outro por via vaginal. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa nas características gerais basais entre estes dois grupos. As análises sanguíneas dos níveis de estrogênio e de progesterona foram realizadas em todas as voluntárias antes e após a administração da droga. Os dados recolhidos a partir da experiência revelaram que os níveis séricos de progesterona atingidos pela administração oral (5,06 + / - 2,95 ng/ml) diferem significativamente (p < 0,001) daqueles atingidos pela administração vaginal (8,26 + / - 4,09 ng/ml). Os dados também revelaram que os níveis séricos de progesterona, na administração oral de um grupo (4,23 + / - 2,68 ng/ml) não diferiram significativamente (p = 0,925) do outro grupo (4,15 + / - 3,40 ng/ml) quando o nível sérico de estrogênio foi inferior a 30 pg/ml. Por outro lado, quando o nível sérico de estrogênio foi de pelo menos 30 pg/ml, houve uma diferença significativa (p < 0,005) dos níveis séricos de progesterona entre estes dois grupos (6,32 + / - 2,99 ng/ml para a via oral e 9,76 + / - 3,23 ng/ml para a via vaginal)¹.

Em outro estudo², que envolveu oito mulheres com ciclos menstruais com três meses de intervalo e com suspeita de síndrome de ovário policístico, o uso da progesterona natural micronizada de 100 mg pela manhã e 200 mg a noite por um período de sete dias induziu fluxo menstrual adequado e não alterou significativamente os níveis basais androgênicos e de 17-hidroprogesterona.

¹. Choavaratana R, Manoch D. Efficacy of Oral Micronized Progesterone When Applied Via Vaginal Route. J. Med. Assoc. Thai 2004; 87(5): 455-8.

². Woods, Kelie S, et al. Effect of Oral Micronized Progesterone on Androgen Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Obstetrics and Gynecology, 1995; 38(4): 902-914.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Progesterona (G03DA04: sistema urogenital e hormônios sexuais).

Farmacodinâmica

As propriedades da Progesterona natural micronizada são similares às da progesterona endógena natural de modo especial: efeitos de gestágeno, antiestrogênio e antiandrogênio leve e antialdosterona.

Farmacocinética

Via oral

Absorção

A progesterona micronizada é absorvida no trato gastrointestinal.

Os níveis de progesterona sanguínea aumentam a partir da primeira hora e picos plasmáticos são obtidos em uma a três horas após a administração.

Estudos farmacocinéticos realizados em voluntários demonstraram que, após a ingestão simultânea de duas cápsulas de 100 mg de Progesterona natural micronizada, níveis médios plasmáticos de progesterona aumentaram de 0,13 ng/ml para 4,25 ng/ml após uma hora, para 11,75 ng/ml em duas horas, para 8,37 ng/ml em quatro horas, para 2 ng/ml em seis horas e para 1,64 ng/ml em oito horas.

De acordo com o tempo de distribuição do hormônio para os tecidos, a dosagem diária deveria ser dividida em duas doses com um intervalo de doze horas, para manter níveis efetivos e estáveis nas vinte e quatro horas do dia. Há variações consideráveis entre indivíduos, ainda que um mesmo sujeito conserve as mesmas características farmacocinéticas durante um período de alguns meses, permitindo um bom ajuste de dosagem individual.

Metabolismo

Os metabólitos plasmáticos principais são 20-hidroxi, 4-pregnenolona e 5-diidroprogesterona.

Na urina, 95% do produto é eliminado na forma de seus metabólitos glicuroconjugados incluindo o metabólito principal 3,5-pregnanodiol (pregnandiol). Os metabólitos plasmáticos e urinários são idênticos àqueles encontrados durante a secreção fisiológica do corpo lúteo ovariano.

Via vaginal

Absorção

Após inserção vaginal, a progesterona é rapidamente absorvida pela mucosa vaginal, como mostrado pelo aumento nos níveis da progesterona plasmática a partir da primeira hora após a administração.

Concentrações de pico de progesterona plasmática são alcançadas em duas a seis horas após aplicação e são obtidas concentrações médias durante 24 horas de 0,97 ng/mL após administração de 100 mg pela manhã e pela noite.

Esta dosagem média recomendada, consequentemente, induz concentrações plasmáticas fisiológicas estáveis de progesterona, similares àquelas observadas durante a fase lútea de um ciclo menstrual ovulatório normal. Pequenas variações nos níveis de progesterona entre indivíduos tornam possível prever o efeito obtido com uma dose padrão.

Nas doses superiores a 200 mg por dia, são obtidas concentrações de progesterona similares às descritas durante o primeiro trimestre de gravidez.

Metabolismo

A concentração plasmática de 5-pregnenolona não é aumentada.

A eliminação urinária é feita principalmente na forma de 3,5-pregnanodiol (pregnandiol) como mostrado pelo aumento progressivo em sua concentração (para uma concentração de pico de 142 ng/ml em seis horas).

Dados de segurança pré-clínica

Os dados provenientes de estudos pré-clínicos de segurança e toxicidade não revelaram qualquer risco para os humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Câncer de mama ou dos órgãos genitais
- Sangramento genital não diagnosticado
- Acidente vascular cerebral
- Doenças do fígado
- Aborto incompleto
- Câncer de fígado
- Doenças tromboembólicas
- Tromboflebite
- Porfiria
- Hipersensibilidade e/ou alergia a qualquer um dos componentes da fórmula

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Este medicamento não trata todas as causas de aborto espontâneo precoce e, particularmente, não tem ação sobre abortos provenientes de transtornos genéticos (que correspondem a mais da metade das causas de aborto).
- O tratamento com Evocanil[®], por recomendação, não é um contraceptivo.
- Monitorar pacientes que apresentem alguma condição que possa ser agravada pela retenção de líquidos (distúrbios cardíacos ou renais), epilepsia, depressão, diabetes, cisto ovariano, disfunção hepática, asma brônquica, intolerância a glicose ou enxaqueca.
- Não é recomendável dirigir ou operar máquinas após a administração deste medicamento.
- A ingestão concomitante do medicamento com alimentos pode aumentar a biodisponibilidade da progesterona. Evocanil[®] não deve ser administrado com alimentos.

Uso na gestação

Categoria de risco gestacional: A. "Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal".

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- O efeito da progesterona pode ser diminuído pelo uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, hidantoína ou rifampicina.
- Evocanil[®] pode aumentar os efeitos dos betabloqueadores, teofilina ou ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Evocanil® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original, protegido da luz e umidade.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado dentro do prazo de validade estipulado.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

- Evocanil® 100 mg: cápsula de gelatina mole, levemente rosa contendo uma suspensão viscosa.
- Evocanil® 200 mg: cápsula de gelatina mole, levemente amarela contendo uma suspensão viscosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral

Recomenda-se que a administração seja feita com um copo d'água, longe das refeições (com o estômago vazio), preferencialmente à noite, antes de dormir.

• Na insuficiência de progesterona, a dose média é de 200 a 300 mg de progesterona micronizada por dia.
• Na insuficiência lútea (síndrome pré-menstrual, doença mamária benigna, menstruação irregular e pré-menopausa) o regime de tratamento usual é de 10 dias por ciclo, habitualmente do 16º ao 25º dia, devendo ser usados 200 a 300 mg por dia, do seguinte modo:

* 200 mg em dose única antes de dormir;

* 300 mg divididos em duas doses, 100 mg duas horas após o despertar e 200 mg à noite, ao deitar.

• Na terapia de reposição hormonal para menopausa, a terapia estrogênica isolada não é recomendada pelo maior risco de hiperplasia endometrial. Consequentemente, a progesterona é combinada em dose de 100 a 200 mg por dia, da seguinte forma:

* dose única de 100 mg à noite antes de dormir, de 25 a 30 dias por mês (neste caso, a maioria das pacientes pode não apresentar sangramento) ou;

* divididos em duas doses de 100 mg, 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento ou;

* dose única de 200 mg à noite, antes de dormir, de 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento.

Na dose de 200 mg é comum observar um sangramento de privação após o uso da progesterona.

Em todas as indicações, a via vaginal pode ser utilizada, nas mesmas dosagens da via oral, em casos de eventos adversos pelo uso da progesterona (sonolência após absorção oral).

Via vaginal

Cada cápsula gelatinosa deve ser introduzida profundamente na vagina.

• Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos).

O regime de tratamento (como um complemento para a terapia adequada de estrogênio) é o seguinte:

* 200 mg de progesterona micronizada do 15º ao 25º dia do ciclo, em uma única dose ou divididos em duas doses de 100 mg e, em seguida;

* A partir do 26º dia do ciclo ou no caso de gravidez, esta dose pode ser elevada para o máximo de 600 mg por dia divididos em 3 doses.

Esta dosagem deverá ser continuada até o 60º dia e, portanto, não deve ser administrada após a 12ª semana de gravidez.

• Suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização *in vitro* ou ICSI.

A dosagem recomendada é de 600 a 800 mg por dia, divididos em três ou quatro doses (a cada 6h ou 8h), iniciados no dia da captação ou no dia da transferência, até a 12ª semana de gravidez.

• Suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou infertilidade primária ou secundária particularmente devido à anovulação.

A dosagem recomendada é de 200 a 300 mg por dia, divididos em duas doses, a partir do 16º dia do ciclo, durante 10 dias.

O tratamento será rapidamente reiniciado se a menstruação não ocorrer novamente e, sendo diagnosticada uma gravidez, até a 12ª semana desta.

• Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea.

A dose recomendada é de 200 a 400 mg por dia divididos em duas doses até a 12ª semana de gravidez.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): fadiga, edema, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite (diminuição ou perda), metrorragia, inchaço abdominal e período menstrual irregular. Sonolência pode ocorrer de 1 a 3 horas após a ingestão deste produto. Nesse caso, a dose por ingestão deve ser reduzida ou readaptada (por exemplo, para uma dose diária de 200 mg, tomar os 200 mg em única ingestão ao dormir, longe das refeições), ou a via vaginal deve ser utilizada.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): irritabilidade. Tontura pode ocorrer de 1 a 3 horas após a ingestão deste produto. Nesse caso, a dose por ingestão deve ser reduzida ou readaptada (por exemplo, para uma dose diária de 200 mg, tomar os 200 mg em única ingestão ao dormir, longe das refeições), ou a via vaginal deve ser utilizada.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas, hepatite, insônia, depressão, cistite, galactorreia, dor nas mamas, acne, aumento ou diminuição dos pelos corporais, cloasma, dor nas costas, dor torácica, alterações visuais, dor nas pernas e tromboflebite.

Reações alérgicas podem ocorrer devido à presença de lecitina de soja e óleo de soja (ex.: urticária, reação alérgica generalizada).

Estudos clínicos não relataram a ocorrência de intolerâncias locais no uso vaginal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se dispõe até o momento de dados acerca da superdose.

Em caso de superdose, recomenda-se suspender o uso, tratamento sintomático e medidas de suporte e controle das funções vitais.



Em algumas pacientes a posologia habitual pode se revelar excessiva, seja devido à persistência ou ao reaparecimento de uma secreção endógena instável de progesterona, seja por uma sensibilidade particular ao produto. Nestes casos é conveniente avaliar a necessidade de diminuir a dose e/ou modificar o ritmo da administração de Evocanil®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.2214.0056

Resp Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions

2725 Scherer Drive North, St. Petersburg - Flórida - USA

Embalado por:

Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda

Rua da Lua, 147, Jardim Ruyce - Diadema

Importado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575

BU_01_PA_XXXXXX-XX



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (18/06/2014).

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPs) ²²	Apresentações relacionadas ²³		
26/11/2013	0988998/13-1	10457- SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	26/11/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VPS: 349027-10	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 60 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 20		
16/10/2014		10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	16/10/2014	Adequação a Bula Padrão e Dizeres legais	VPS: 349027-11	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 60 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 20		

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ☐ IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- ☐ APRESENTAÇÕES
- ☐ COMPOSIÇÃO
- ☐ PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- ☐ COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- ☐ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?



- ☐ COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- ☐ O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- ☐ INDICAÇÕES
- ☐ RESULTADOS DE EFICÁCIA
- ☐ CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- ☐ CONTRA-INDICAÇÕES
- ☐ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- ☐ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- ☐ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- ☐ POSOLOGIA E MODO DE USAR
- ☐ REAÇÕES ADVERSAS
- ☐ SUPERDOSE
- ☐ DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiveram suas bulas alteradas.