



Documento local de Producto

Título del Documento de Producto: Acetato de Medroxiprogesterona
Fecha del CDS reemplazado: 25 de septiembre de 2015
Fecha efectiva: 11 de julio de 2016
Versión CDS: 21.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DEPO-PROVERA[®], PROVERA[®]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión inyectable

La suspensión inyectable de depósito o liberación retardada de acetato de medroxiprogesterona (AMPD) se encuentra disponible en viales de 150 mg/3mL

Tabletas orales

Cada tableta contiene, 5 mg y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP).

3. FORMA FARMACEUTICA

Inyectable: Suspensión para inyección intramuscular

Oral: tabletas

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción

Las suspensiones inyectables de AMPD (IM) están indicadas para:

- Anticoncepción

Ginecología

El AMPD en suspensión inyectable (IM), y tabletas están indicados para:

- Tratamiento de la endometriosis

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) tabletas está indicado para:

Tratamiento de hemorragia uterina anormal (anovulatoria)

Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

Uso a Largo Plazo

Debido a que puede ocurrir pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en mujeres premenopáusicas que usen la inyección de AMPD por períodos prolongados (véase sección 4.4,

PFIZER CONFIDENCIAL

LLD_Col_CDSv21.0_11Jul2016_v1

Advertencias y precauciones especiales para el uso – Advertencias y precauciones adicionales para uso o formulación específicos, Anticoncepción / Endometriosis - Formulaciones inyectables: Pérdida de la densidad mineral ósea y la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, estudios de densidad mineral ósea), se deberá considerar una evaluación riesgo/beneficio, la cual tenga en cuenta también la disminución de la DMO que normalmente ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños

No está indicado el uso de AMPD IM antes de la menarquia. Existe información disponible acerca de su uso en mujeres adolescentes (12-18 años de edad) (Véase sección 5.1, – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Cambios de DMO en mujeres adolescentes (12-18 años). Se espera que la seguridad y eficacia del AMPD IM sea similar a la obtenida en adolescentes postmenarquiales, y mujeres adultas.

4.2 Posología y método de administración

Las suspensiones inyectables se deben agitar bien antes de usar.

Anticoncepción

El AMPD en suspensión para inyección intramuscular (IM) se debe agitar vigorosamente justo antes de usar para asegurarse de que la dosis que se está administrando represente una suspensión uniforme.

Intramuscular (IM)

La dosis recomendada es 150 mg de suspensión inyectable de AMPD cada 3 meses (12-13 semanas), administrada mediante inyección intramuscular en los glúteos o en los deltoides. La suspensión IM no está formulada para inyección subcutánea.

Primera inyección

La inyección inicial IM se deberá suministrar dentro de los primeros 5 días siguientes al comienzo de un período menstrual normal; dentro de los 5 días posteriores al parto si la mujer no está amamantando o si se decide alimentar exclusivamente con seno, en o desde la sexta semana postparto.

Segunda y siguientes inyecciones

Si el intervalo de tiempo entre las inyecciones IM es mayor de 13 semanas, se deberá descartar un embarazo antes de administrar la siguiente inyección IM.

Cambio de otros Métodos de Anticoncepción

Cuando se hace el cambio de otros métodos anticonceptivos, (AMPD IM) se deberá dar de manera que asegure una cobertura anticonceptiva continua con base en el mecanismo de acción de los dos métodos, (p.ej., las pacientes que se cambian de anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de AMPD en los 7 días siguientes a la toma de su última píldora activa).

Ginecología

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración concordante con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente. (Véase la Sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso.**)

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer. (Véase la Sección **4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso.**)

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

Endometriosis

- 10 mg de AMPD por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.
- 50 mg semanales de AMPD inyectable por vía intramuscular, o 100 mg cada 2 semanas durante por lo menos 6 meses.

Hemorragia Uterina Anormal (Anovulatoria)

- AMP Oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal [TH])

En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

Insuficiencia Hepática

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección **4.3 - Contraindicaciones**).

Insuficiencia Renal

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado

- Disfunción hepática severa
- Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Enfermedad ósea metabólica.
- Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.
- Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Contraindicaciones Adicionales para un Uso Específico

Anticoncepción/Ginecología: Cáncer de mama u órganos genitales conocido o sospechado

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Generales

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:
 - a. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiól, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., LH y FSH)
 - c. Globulina ligadora de hormonas sexuales
- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita

aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

- Si bien el AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos

Anticoncepción / Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de la Densidad Mineral Ósea (DMO)

El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles de estrógenos séricos y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO en razón a que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo. La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de AMPD durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de AMPD y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos (**véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos; Estudios de densidad mineral ósea**). Después de interrumpir la inyección de Depo-Provera en adolescentes, la recuperación completa del DMO promedio requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en toda la cadera y 3,4 años en el cuello femoral (ver **sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios DMO – Recuperación de DMO posterior al tratamiento en mujeres adolescentes**).

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección AMPD y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor inicial en la toda la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar (ver **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios DMO – Cambios en la DMO en mujeres adultas**). Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos mostró que el uso de la inyección Depo-Provera no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas por osteoporosis o no osteoporosis (ver **Sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios DMO – Relación de la incidencia de fracturas con el uso de AMPD inyectable (150 mg IM) o el no uso por mujeres en edad reproductiva**).

Cambio de DMO en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis.

Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio del empleo de la inyección de AMPD en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como:

- Uso crónico de alcohol y/o tabaco.
- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o los corticosteroides.

- Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- Enfermedad del metabolismo óseo.
- Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Anticoncepción

- La mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de AMPD experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, sangrado rara vez hemorragia profusa o continua). A medida que las mujeres continúen usando la suspensión inyectable de AMPD, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea.
- La vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de AMPD reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama. y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.
- La suspensión inyectable de AMPD posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana del tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 - 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.
- Existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con AMPD.
- En caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar la medida de no volver a administrar el medicamento.
- Las pacientes deberán recibir información en el sentido de que la suspensión inyectable de AMPD no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Cáncer de Mama

Ver abajo

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal) – todas las formulaciones:

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección **5.1 – Propiedades**

farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (Véase la Sección **5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**) hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (Véase la Sección **4.2 - Posología y método de Administración**). También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con no usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (Véase la Sección **4.2 – Posología y método de administración**), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- Enfermedad Coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)] (Véase la Sección **5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección **4.2 – Posología y método de administración**).

- Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección **4.2 – Posología y método de administración**).

- Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Demencia

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección **5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**), un estudio auxiliar del WHI, CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Ginecología - Formulaciones Inyectables

- Se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de AMPD.

Formulaciones Orales y Formulaciones Parenterales de Dosis Altas (Por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas)

Reducción de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos del AMPD de administración oral ni de las dosis altas (p.ej., específicas para uso oncológico) de AMP parenteral sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo, (**Véase arriba– Pérdida de la densidad mineral ósea**).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se

deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

El AMP está contraindicado en mujeres en embarazo.

Algunos reportes sugieren una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales durante el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en fetos de ambos sexos.

Los infantes producto de embarazos no planeados que ocurran 1 - 2 meses después de la inyección de la suspensión inyectable de AMPD, se pueden encontrar ante un riesgo incrementado de presentar bajo peso al nacer, lo cual, a su vez, está asociado con un aumento en el riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo debido a que son infrecuentes los embarazos mientras se sigue una terapia con AMPD. No se cuenta con información definitiva a este respecto válida para las demás formas de dosificación de AMP. No hay información definitiva sobre las otras formulaciones de AMP, (véase la Sección 5.2, **Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución**).

Si la paciente queda embarazada mientras sigue un tratamiento con este medicamento, se deberá advertir a la paciente sobre el peligro potencial que esto representa para el feto.

Lactancia

El AMP y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existen evidencias que sugieran que el medicamento represente algún peligro para el lactante, (Véase la Sección 5.2, **Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución**)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se ha evaluado aún de manera sistemática el efecto del acetato de medroxiprogesterona sobre la capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

ANTICONCEPCION Formulación intramuscular (IM):

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica y reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, mareos, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, bochornos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náuseas, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, acné, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida, prurito, erupción.
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico, vaginitis, amenorrea, dolor en las mamas, supuración vaginal, sensibilidad en los senos.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	Retención de líquidos, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia persistente/hendidura/formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de la inyección*
Pruebas complementarias	Disminución de la densidad ósea, reducción de la tolerancia a la glucosa, aumento de peso, disminución de peso
*RAM identificada posteriormente a la comercialización	

Eventos Adversos Adicionales Reportados Durante la Experiencia Post-comercialización:

Formulaciones Intramusculares:

La experiencia post-comercialización reporta casos raros de osteoporosis incluyendo fracturas osteoporóticas observadas en pacientes que reciben AMPD IM.

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas y anafilactoides, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, erupción
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento o disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, secreción cervical, erosión del cuello uterino, dolor de mama, sensibilidad en el seno.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, reacción en el sitio de la inyección*, atrofia

PFIZER CONFIDENCIAL

	persistente/hendidura/formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de la inyección**
Investigaciones	Reducción de la tolerancia a la glucosa, disminución de peso, aumento de peso

4.9 Sobredosificación

Han sido bien toleradas sobredosis orales hasta de 3 g diarios. El tratamiento de la sobredosificación es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17α -hidroxi- 6α -metilprogesterona) es un derivado de la progesterona.

Mecanismo de Acción

El AMP es una molécula progestagénica sintética (estructuralmente relacionada con la progesterona endógena hormonal), del cual se ha demostrado que posee varias acciones farmacológicas en el sistema endocrino:

- Inhibición de gonadotropinas pituitarias (FSH y LH)
- Disminución de los niveles sanguíneos de la ACTH y la hidrocortisona
- Disminución de la testosterona circulante
- Disminución de los niveles de estrógeno circulantes (como resultado tanto de la inhibición de la FSH y la inducción enzimática de la reductasa hepática, lo cual conduce a un incremento en la depuración de la testosterona y la consecuente disminución de la conversión de andrógenos en estrógenos).

Todas estas acciones dan como resultado cierto número de efectos farmacológicos como los que se describen a continuación.

Anticoncepción

Cuando se administra AMPD parenteralmente a la dosis recomendada en mujeres en edad fértil, inhibe la secreción de gonadotropinas lo cual, a su vez, impide la maduración folicular y la ovulación, y causa un engrosamiento del moco cervical, lo cual impide el ingreso del esperma al útero

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrado por vía oral o parenteral a la dosis recomendada para mujeres con adecuados niveles de estrógeno endógeno, convierte un

endometrio proliferativo en uno secretorio. Se han notado sus efectos androgénicos y anabólicos, sin embargo, el medicamento carece evidentemente de una actividad estrógena significativa. Si bien la administración parenteral del AMPD inhibe la producción de gonadotropinas, lo cual a su vez impide la maduración folicular y la ovulación, existe información disponible en el sentido de que tales eventos no ocurren cuando la dosificación oral normalmente recomendada se suministra en un régimen de dosis única diaria.

Estudios Clínicos

Estudios sobre Densidad Mineral Ósea

Cambios en la DMO en Mujeres Adultas

En un estudio clínico controlado no aleatorizado, que comparaba a mujeres adultas que usaron la inyección anticonceptiva de AMPD (150 mg IM) hasta por 5 años, con mujeres que eligieron utilizar anticoncepción no hormonal, 42 usuarias de AMPD completaron 5 años de tratamiento y proporcionaron al menos 1 medición DMO de seguimiento después de la detención de AMPD. Entre las usuarias de AMPD, la DMO disminuyó durante los dos primeros años de uso, con disminuciones pequeñas en los años subsiguientes. Los cambios promedio observados en la DMO de la porción lumbar de la columna vertebral fueron de -2.86%, -4.11%, -4.89%, -4.93% y -5.38% después de 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Similares disminuciones en la DMO se observaron en cadera y cuello femoral total.

No hubo cambios importantes en la DMO en las mujeres controladas durante el mismo periodo de tiempo.

Recuperación de DMO posterior al tratamiento en mujeres adultas

En la misma población de estudio, se observó una recuperación parcial de la DMO hacia los valores iniciales de referencia durante el periodo de 2 años después de la detención del uso de la inyección AMPD (150 mg IM).

Después de 5 años de tratamiento con la inyección AMPD (150 mg IM), el cambio en el % promedio de la DMO desde el valor inicial fue de -5,4%, -5,2% y -6,1% en la columna, la cadera completa y el cuello femoral, respectivamente, mientras que las mujeres sin tratamiento de control, durante el mismo intervalo de tiempo, mostraron cambios promedio del valor inicial de +/- 0,5% o menos en los mismos sitios esqueléticos. Dos años después de la detención de las inyecciones de AMPD, la DMO promedio había aumentado en los 3 sitios esqueléticos, sin embargo, los déficits se mantuvieron: -3,1%, -1,3% y -5,4% en la columna, cadera completa y cuello femoral, respectivamente. En el mismo punto temporal, las mujeres en el grupo de control mostraron cambios promedios del valor inicial DMO de 0,5% 0,9% y -0,1% en la columna, cadera completa y cuello femoral, respectivamente.

Cambios en la DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)

El efecto del uso de AMPD inyectable (150 mg IM) en DMO para hasta 240 semanas (4,6 años) se evaluó en un estudio clínico, no comparativo, abierto de 159 adolescentes femeninas (12 a 18 años) que optaron por comenzar el tratamiento con AMPD; 114 de las 159 participantes utilizaron AMPD de forma continua (4 inyecciones durante cada periodo en 60 semanas) y se les midió la DMO a la semana 60. La DMO disminuyó durante los primeros 2 años de uso, con pequeños cambios en los años subsiguientes. Después de 60 semanas de uso de AMPD, los

cambios promedio en el % de DMO del valor inicial fueron -2,5%, -2,8% y -3,0% en la columna, cadera completa y cuello femoral, respectivamente. Un total de 73 sujetos continuaron utilizando AMPD durante 120 semanas; los cambios promedio en el % de DMO en el valor inicial fueron -2,7%, -5,4% y -5,3% en la columna, cadera completa y cuello femoral, respectivamente. Un total de 28 sujetos continuaron utilizando AMPD durante 240 semanas; los cambios promedio en el % de DMO del valor inicial fueron -2,1%, -6,4% y -5,4% en la columna, cadera completa y cuello femoral, respectivamente.

Recuperación de la DMO posterior al tratamiento en adolescentes.

En el mismo estudio, 98 adolescentes participantes recibieron al menos 1 inyección de AMPD y proporcionaron al menos 1 medición de DMO de seguimiento después de la detención del uso con tratamiento AMPD por hasta 240 semanas (equivalente a 20 inyecciones de AMPD) y seguimiento posterior al tratamiento que se extiende por hasta 240 semanas después de la inyección final de AMPD. La mediana del número de inyecciones recibidas durante la fase de tratamiento fue de 9. En el momento de la inyección final de AMPD, los cambios promedio en el % de la DMO desde el valor inicial fueron -2,7%, -4,1% y -3,9% en la columna, cadera total y cuello femoral, respectivamente. Con el tiempo, estos déficits de DMO promedio se recuperaron completamente después que se discontinuó el uso de AMPD. La recuperación completa requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera completa y 3,4 años en el cuello femoral. Una duración más larga del tratamiento y el tabaquismo se asoció a una recuperación más lenta. **(Ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso - Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos, Anticoncepción/Endometriosis – Formulaciones inyectables: Pérdida de la Densidad Mineral Ósea (DMO)).**

Relación de la incidencia de fracturas al uso de AMPD inyectable (150 mg IM) o al no uso por mujeres en edad de reproducción

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la asociación entre las inyecciones de AMPD y la incidencia de las fracturas óseas en 312.395 mujeres consumidoras de anticonceptivos en el Reino Unido. Las tasas de incidencia de fractura se compararon antes y después de que iniciaran el uso de AMPD y también entre usuarias de AMPD y mujeres que utilizaban otros anticonceptivos que no tenían registro de uso de AMPD. Entre las mujeres que utilizaban AMPD, no se asoció el uso de AMPD con el aumento en el riesgo de fracturas (rango de la tasa de incidentes = 1,01, IC del 95% 0,92-1,11, comparando el periodo de seguimiento del estudio con hasta dos años de observación antes del uso de AMPD). Sin embargo, las usuarias de AMPD sí tenían más fracturas que las no usuarias, no solo después del primer uso anticonceptivo (IRR 1,23 IC del 95%, 1,16-1,30), sino que también antes del primer uso anticonceptivo (IRR = 1,28, IC del 95%, 1,07- 1,53).

Además, las fracturas en los sitios óseos específicos característicos de las fracturas por fragilidad por osteoporosis (columna, cadera, pelvis) no fueron más frecuentes entre las usuarias de AMPD en comparación con quienes no lo utilizaron (IRR = 0,95, IC del 95%, 0,74-1,23), ni tampoco hubo evidencia alguna de que el uso más prolongado de AMPD (2 años o más) supone un riesgo mayor de fracturas en comparación con el uso menor de 2 años.

Estos datos demostraron que las usuarias de AMPD tienen un perfil de riesgo de fractura inherentemente diferente a las no usuarias por razones no relacionadas al uso de AMPD.

El seguimiento máximo en este estudio fue de 15 años, por lo tanto, los efectos posibles de AMPD que se podrían extender más allá de los 15 años de seguimiento no se pueden determinar.

Estudio Women's Health Initiative

En el estudio WHI CEE (0,625mg)/AMP (2,5mg) se reclutaron 16.608 mujeres posmenopáusicas con edades de 50-79 años con útero intacto en condiciones iniciales, para valorar los riesgos y beneficios de la terapia combinada comparada con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El desenlace primario fue la incidencia de enfermedad coronaria (CHD) (infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria), con cáncer de mama invasivo como el desenlace adverso primario estudiado. El estudio se detuvo prematuramente después de un promedio de seguimiento de 5,2 años (la duración programada era de 8,5 años) debido a que, según la regla predefinida para detener el estudio, el aumento del riesgo de cáncer de mama y eventos cardiovasculares superó a los beneficios especificados incluidos en el "índice global." (Véase la Sección **4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Cáncer de Mama**).

Con la terapia combinada CEE/AMP se informó de una disminución significativa de las fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

Million Women Study (MWS)

El MWS fue un estudio prospectivo de cohorte en el que se reclutaron 1.084.110 mujeres del Reino Unido con edades de 50-64 años, 828.923 de las cuales que tenían definido el tiempo desde la menopausia fueron incluidas en los principales análisis de riesgo de cáncer de mama en relación con la TH. En general, 50% de la población del estudio había usado TH en algún momento. La mayoría de las usuarias actuales de TH en condiciones iniciales informó del uso de preparaciones que contenían sólo estrógenos (41%) o combinaciones estrógeno/progestágeno (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2,6 años para los análisis de incidencia del cáncer y de 4,1 años para los análisis de mortalidad. (Véase la Sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Cáncer de Mama**).

Estudios Heart y Reemplazo de estrógenos/progesterona (HERS)

Los estudios HERS y HERS II fueron aleatorizados, prospectivos de prevención secundaria sobre los efectos a largo plazo del régimen oral combinado continuo CEE/AMP (0,625 mg CEE más 2,5 mg AMP) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria. (Véase la Sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares**). Se enrolaron en el estudio 2.763 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio de 66,7 años y con útero intacto. La duración promedio del seguimiento fue de 4,1 años para el HERS y 2,7 años adicionales (para un total de 6,8 años) para el HERS II. (Véase la Sección **4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares**.)

Estudio Women's Health Initiative Memory

En el estudio WHIMS, un estudio derivado del WHI, se reclutaron 4.532 mujeres posmenopáusicas sanas con edades de 65 a 79 años para evaluar los efectos de CEE/AMP (0,625 mg CEE más 2,5 mg AMP) o CEE solos (0,625 mg) sobre la incidencia de probable demencia comparad con placebo. La duración promedio del seguimiento fue de 4,05 años para el CEE/AMP. (Véase la Sección **4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Demencia**.)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Formulaciones intramusculares

PFIZER CONFIDENCIAL

LLD_Col_CDSv21.0_11Jul2016_v1

Absorción:

Luego de la administración intramuscular, el AMP se libera lentamente dando como resultado niveles bajos pero persistentes en la circulación sanguínea. Inmediatamente después de la inyección intramuscular de 150 mg/mL de AMP, los niveles plasmáticos fueron de 1.7 ± 0.3 nmol/L. Dos semanas después, los niveles fueron de 6.8 ± 0.8 nmol/L. El tiempo promedio necesario para alcanzar las concentraciones máximas es de aproximadamente 4 - 20 días luego de una dosis intramuscular. Los niveles séricos de acetato de medroxiprogesterona declinaron gradualmente y permanecieron relativamente constantes en un valor de aproximadamente 1 ng/ml durante 2-3 meses. Se pueden detectar niveles circulantes del medicamento hasta 7 - 9 meses después de la administración de una inyección intramuscular.

Distribución:

El AMP se liga a las proteínas en una proporción situada entre 90 - 95%. Se ha reportado que el volumen de distribución es de 20 ± 3 litros. El acetato de medroxiprogesterona atraviesa la barrera hematoencefálica y también la barrera placentaria (Véase Sección **4.6- Embarazo y lactancia**). Se han detectado en la leche materna de mujeres lactantes niveles bajos de acetato de medroxiprogesterona (Véase Sección **4.6- Embarazo y lactancia**) luego de la administración de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía IM.

Metabolismo:

El AMP es metabolizado en el hígado.

Eliminación:

La vida media de eliminación luego de una sola inyección intramuscular es de aproximadamente 6 semanas. El acetato de medroxiprogesterona fundamentalmente se excreta en las heces, vía secreción biliar. Aproximadamente el 30% de una dosis intramuscular es secretada en la orina al cabo de 4 días.

Formulaciones orales**Absorción:**

La medroxiprogesterona de uso oral (AMP) se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones máximas 2 - 4 horas después de su administración. La vida media de una dosis oral de AMP es de aproximadamente 17 horas. Esta se liga a las proteínas en un 90%, y se excreta principalmente en la orina.

La administración con las comidas incrementa la biodisponibilidad de AMP. Los alimentos, luego de una dosis de 10 mg de AMP de uso oral tomada inmediatamente antes o después de una comida, incrementan el promedio de la Cmax del AMP (51-77%, respectivamente) y el promedio del ABC (18 - 33% respectivamente). La vida media de AMP no se altera con los alimentos.

Distribución:

El AMP se liga aproximadamente en un 90% a las proteínas, fundamentalmente a la albúmina; y no ocurre ningún ligamiento de AMP a la globulina ligadora de hormonas sexuales. El AMP no ligado modula las respuestas farmacológicas.

Metabolismo:

Luego de la administración de una dosis oral, el AMP es objeto de un amplio metabolismo en el hígado vía hidroxilación del anillo A y/o de la cadena lateral, con la subsiguiente conjugación y eliminación en la orina. Se han identificado hasta el momento 16 metabolitos del AMP. En un

estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona (AMP), los resultados sugieren que la citocromo P450 3A4 humana se encuentra fundamentalmente involucrada en el metabolismo general del AMP en los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación:

La mayoría de los metabolitos del AMP se excretan en la orina a manera de conjugados glucurónidos junto con cantidades pequeñas excretadas a manera de sulfatos. El porcentaje promedio de la dosis excretada en la orina al cabo de 24 horas en pacientes con hígado graso a manera de AMP intacto después de una dosis de 10 mg o 100 mg fue de 7.3% y 6.4%, respectivamente. La vida media de eliminación del AMP oral es de 12 - 17 horas.

5.3 Información sobre seguridad preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular por períodos prolongados de acetato de medroxiprogesterona (AMPD) produce tumores mamarios en perras beagle. No se observaron evidencias de un efecto carcinogénico asociado con la administración oral de AMP oral a ratas y ratones.

El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de ensayos de toxicidad genética realizados tanto *in vitro* como *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona a altas dosis es un medicamento antifertilidad y se podría esperar que las dosis altas menoscaben la fertilidad hasta la suspensión del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades de las formulaciones orales. Las formas inyectables no se deberán mezclar con ningún otro agente.

6.25 Precauciones especiales para la eliminación de un medicamento utilizado o materiales de desecho derivados de dicho medicamento y otro tipo de manipulación del producto

Las formas inyectables no se deben mezclar con ningún otro agente.