



1. NOMBRES DE MARCA DEL PRODUCTO MEDICINAL

DEPO-PROVERA[®], PROVERA[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión inyectable

La suspensión inyectable de depósito o liberación retardada de medroxiprogesterona acetato (DMPA por sus siglas en inglés) está disponible como jeringuilla pre-llenada de 150 mg/mL.

Tabletas orales

Cada tableta contiene 5 mg y 10 mg de medroxiprogesterona acetato (MPA por sus siglas en inglés).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Inyectable: Suspensión para Inyección Intramuscular

Oral: Tabletas

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Anticoncepción

La suspensión inyectable de depósito de medroxiprogesterona acetato (DMPA) está indicado para:

- Anticoncepción

Ginecología

La suspensión inyectable IM de DMPA y las tabletas están indicadas para:

- Tratamiento de la endometriosis
- Tratamiento de síntomas vasomotores de la menopausia

La Medroxiprogesterona Acetato (MPA) tabletas está indicada para:

- Diagnóstico de la amenorrea primaria
- Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea secundaria
- Tratamiento del sangrado uterino disfuncional (anovulatorio)
- Oposición a los efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas tratadas con estrógeno (terapia de reemplazo hormonal [TRH])

Oncología

La suspensión inyectable IM de DMPA y tabletas están indicadas para:

- Cáncer de mama recurrente y/o metastático
- Cáncer endometrial recurrente y/o metastático
- Cáncer renal recurrente y/o metastático

- Cáncer de próstata metastático
- Síndrome de anorexia y caquexia

Uso a largo plazo

Debido a que puede ocurrir pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres premenopáusicas que usen la inyección de DMPA a largo plazo (véase la 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 densidad mineral ósea y la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios sobre DMO), se debe considerar una valoración riesgo/beneficio, que también tome en cuenta la disminución en la DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en niños

La DMPA IM no está indicada antes de la menarquia. Hay datos disponibles en mujeres adolescentes (12-18 años) (véase la Sección 5.1-Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos, Cambios en DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)*). Se espera que la seguridad y eficacia de DMPA IM sean iguales para mujeres adolescentes postmenarquia y para mujeres adultas.

4.2 Posología y método de administración

La suspensión inyectable se debe agitar bien antes de usar.

Anticoncepción

El DMPA suspensión inyectable intramuscular IM, debe ser agitado vigorosamente inmediatamente antes de su uso, para garantizar que la dosis administrada representa una suspensión uniforme.

Intramuscular (IM)

La dosis recomendada es 150 mg de DMPA suspensión inyectable cada 3 meses (12 – 13 semanas), administrada por inyección intramuscular en la región glútea o el músculo deltoideo. La suspensión IM no está formulada para inyección subcutánea.

Primera inyección

La inyección inicial IM debe ser administrada durante los primeros 5 días siguientes al inicio de un período menstrual normal; dentro de los 5 días postnatales si no se va a amamantar o, exclusivamente si se amamanta, en las 6 semanas postnatales o después.

Segunda inyección e inyecciones subsiguientes

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, (DMPA 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 DMPA en los 7 días siguientes a la toma de su última píldora activa).

Ginecología

El uso de terapia combinada de estrógeno/progesterona en mujeres menopáusicas, se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la duración más corta posible, que sea compatible con las metas del tratamiento y los riesgos individuales de las mujeres y se debe evaluar periódicamente. (Véase Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso.)

Se recomiendan revisiones periódicas de frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer individualmente. (Véase Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso.)

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no es recomendable añadir un progestágeno en una mujer que no tiene el útero intacto.

Endometriosis

- 10 mg de MPA por vía oral, administrados tres veces al día, durante 90 días consecutivos, comenzando el primer día del ciclo menstrual.
- 50 mg o 100 mg de DMPA inyectable, administrados intramuscularmente IM cada 2 semanas, durante 6 meses por lo menos.

Síntomas vasomotores de la menopausia

- 10 o 20 mg de MPA oral, administrados diaria y continuamente.
- 150 mg de DMPA Inyectable, administrados intramuscularmente cada 12 semanas.

Diagnóstico de amenorrea primaria y secundaria

2,5 a 10 mg de MPA por vía oral, diariamente durante 5 a 10 días.

Tratamiento de la amenorrea secundaria

2,5 a 10 mg de MPA por vía oral, diariamente durante 5 a 10 días, en tres ciclos consecutivos. En las pacientes con hipotrofia del endometrio, se deben usar estrógenos concomitantemente con la terapia con MPA.

Sangrado uterino disfuncional (anovulatoria)

2,5 a 10 mg de MPA por vía oral, diariamente durante 5 a 10 días, por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si ocurre sangrado por un endometrio proliferativo deficiente, se debe usar estrógenos concomitantemente con la terapia con MPA.

Oposición a los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos (Terapia de Reemplazo Hormonal [TRH])

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

Régimen continuo de MPA – 2,5 a 5,0 mg diarios de MPA por vía oral.

Régimen secuencial de MPA – 5 a 10 mg diarios de MPA por vía oral, durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28-días o mensual.

Oncología

Cáncer de Mama Recurrente y/o Metastático

- 400 a 1.500 mg diarios de MPA por vía oral
- Dosis inicial de 500 a 1.000 mg diarios de DMPA Inyectable vía IM, durante 28 días

Luego la paciente debe ser tratada con un régimen de mantenimiento, de 500 mg dos veces a la semana mientras esté respondiendo al tratamiento.

Cáncer Endometrial o Renal Recurrente y/o Metastático

- 100 a 600 mg diarios de MPA por vía oral
- Se recomienda 400 a 1.000 mg de DMPA Inyectable vía IM a la semana, inicialmente. Si se observa mejoría en el curso de pocas semanas o meses y la enfermedad parece estabilizarse, puede ser posible mantener la mejoría con una dosis baja de 400 mg por mes.

Cáncer de próstata metastático

- 100 a 500 mg/día de MPA por vía oral.
- Dosis inicial de 500 mg dos veces a la semana de DMPA Inyectable por vía intramuscular durante 3 meses; mantenimiento con 500 mg semanales.

Síndrome de Anorexia y Caquexia

- 1000 mg/día de MPA por vía oral

Insuficiencia Hepática

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de MPA. Sin embargo, MPA es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático y las hormonas esteroideas pueden ser metabolizadas deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática severa (**Véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones**).

Insuficiencia Renal

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de MPA. Sin embargo, debido a que MPA es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático, no es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

El MPA está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo conocido o sospechado
- Hemorragia vaginal no-diagnosticada
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida al MPA o a cualquier componente del medicamento

Contraindicación (es) adicional (es) para uso específico

Anticoncepción/Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Generales

- Todo sangrado vaginal inesperado que sobrevenga durante el tratamiento con MPA debe ser investigada.
- El MPA puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, se debe prestar especial atención cuando se trate a algún paciente con una condición médica preexistente que se pueda ver afectada adversamente por la retención de líquidos.
- Los pacientes con una historia de tratamiento por depresión clínica deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con MPA.
- Algunos pacientes que reciben el MPA, pueden presentar una tolerancia disminuida a la glucosa. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente, mientras estén recibiendo dicho tratamiento.
- El patólogo (laboratorio) debe ser informado de que el paciente usa el MPA, si se le remite tejido endometrial o endocervical para un examen.
- El médico/laboratorio debe ser informado de que el uso del MPA puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:
 - a. Esteroides plasmáticos/urinarios (por ej., cortisol, estrógeno, pregnanodiol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante FSH)
 - c. Globulina fijadora de hormonas sexuales

- El medicamento no debe ser readministrado, pendiente de evaluación, si ocurre pérdida súbita, parcial o total de la visión o si se presenta súbitamente un inicio de proptosis, diplopía o migraña. Si la evaluación revelase papiledema o lesiones vasculares en la retina, no se debe readministrar el medicamento,
- Aunque el MPA no ha sido asociado causalmente con la inducción de trastornos tromboticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de MPA en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de MPA en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con MPA.

Advertencias y precauciones adicionales para uso o formulación específicos

Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de densidad mineral ósea (DMO)

El uso de DMPA en inyección disminuye los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO, ya que el metabolismo óseo se ajusta a un nivel estrogénico inferior. La pérdida de masa ósea puede ser mayor, a medida que aumenta la duración del uso y podría no ser completamente reversible en algunas mujeres. No se sabe si el uso de inyecciones de DMPA durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de crecimiento óseo, reducirá el pico de la masa ósea. 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 DMPA y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos (ver **Sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos; Estudios sobre DMO**). Después de la discontinuación de la inyección Depo-Provera en adolescentes, la recuperación completa de la DMO promedio requirió 1,2 años en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 4,6 años en el cuello femoral (véase la **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios sobre DMO** – Recuperación posterior al tratamiento de DMO en mujeres adolescentes).

En adultos, se observó la DMO durante un período de 2 años después de que la inyección de DMPA se discontinuara y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor inicial en la cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar (véase la **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios sobre DMO** – Cambios de la DMO en mujeres adultas). Un amplio estudio observacional de usuarias de anticonceptivos demostró que el uso de la inyección Depo-Provera no tiene efecto en el riesgo de que una mujer sufra fracturas por osteoporosis o de otro tipo (véase la **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios sobre DMO** – Relación de la incidencia de fracturas con el uso de DMPA inyectable (150 mg IM) o al no uso por mujeres en edad reproductiva).

Cambios en DMO en Mujeres Adultas después de Seis Meses de Tratamiento de Endometriosis

En dos estudios clínicos de 573 mujeres adultas con endometriosis, los efectos en DMO de 6 meses de tratamiento con DMPA-SC fueron comparados vs. 6 meses de tratamiento con leuprorelina. Posteriormente, los sujetos fueron observados, sin recibir terapia alguna, durante otros 12 meses.

El porcentaje de pacientes con una disminución del 5% o más de DMO fue estadísticamente mayor en el grupo con leuprorelina vs. DMPA-SC en cada punto de tiempo (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes con una Disminución de 5% o más desde el Inicio después de 6 Meses de Tratamiento con DMPA-SC o Leuprorelina y 6 Meses después de Suspender el Tratamiento (Estudios 268 y 270 Combinados)

Parámetro DMO	DMPA-SC n/N* (%)	Leuprorelina n/N* (%)	valor-p**
Fin del Tratamiento (6 Meses de Tratamiento)			
Columna Vertebral	12/208 (5.8%)	85/229 (37.1%)	<0.001
Total Cadera	1/207 (0.5%)	25/227 (11.0%)	<0.001
En la Visita a 12 Meses (6 Meses Sin tratamiento)			
Columna Vertebral	8/166 (4.8%)	32/178 (18.0%)	<0.001
Total Cadera	3/166 (1.8%)	25/178 (14.0%)	<0.001

* n=número de pacientes con una disminución en DMO $\geq 5\%$; N=total de observaciones

** chi-cuadrado

Se deberán considerar otros métodos de control de la natalidad o de tratamiento endometrial en el análisis de riesgo/beneficio para el uso de DMPA en inyección en mujeres con factores de riesgo para osteoporosis tales como:

- Uso crónico de alcohol y/o tabaco
- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, antiepilépticos 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 que todas las pacientes mantengan una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D.

Anticoncepción

- La mayoría de las mujeres que usan el DMPA suspensión inyectable, experimentan una interrupción de sus patrones de sangrado menstrual (p. ej., un sangrado/manchado irregular o impredecible, que rara vez es un sangrado fuerte o continuo). A medida que las mujeres siguen usando el DMPA suspensión inyectable, experimentan menos sangrados irregulares y experimentan más la amenorrea.
- La vigilancia caso-control a largo-plazo de las usuarias del DMPA suspensión inyectable, evidenció poco o ningún aumento del riesgo de cáncer de mama y ningún aumento en el riesgo de cáncer ovárico, hepático o cervical y un efecto prolongado, protector, de reducción del riesgo del cáncer endometrial.
- El DMPA suspensión inyectable (inyección intramuscular de 150 mg), tiene un efecto anticonceptivo prolongado. La mediana del tiempo de anticoncepción luego de la última inyección para aquellas mujeres que deseen concebir, es de 10 meses con un rango de 4 a 31 meses y no se relaciona con la duración del uso.
- Se evidenció una tendencia a la ganancia de peso de las mujeres, mientras estuvieron en tratamiento con el DMPA.
- Si se desarrollase ictericia, se debe considerar no readministrar el medicamento.

Infecciones de Transmisión Sexual

Las mujeres deben ser advertidas de que el DMPA suspensión inyectable no las protege contra infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo infección por VIH (SIDA) igualmente, el DMPA es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras, incluyendo el uso correcto y consistente de condones, reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluyendo VIH.

Cáncer de mama

Ver abajo.

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores menopáusicos / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que son tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal) – Todas las formulaciones:

No se estudiaron otras dosis orales de estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, ni de otras combinaciones y formas de dosificación de terapia hormonal (HT) en el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (véase la Sección 5.1 – **Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio de iniciativa de salud de la mujer**) y en ausencia de datos comparables, se debería asumir que esos riesgos serían similares.

Cáncer de mama

Se ha reportado que el uso de la combinación de estrógeno/progesterona por mujeres posmenopáusicas, aumenta el riesgo del 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**), han reportado un riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres que toman las combinaciones de estrógeno orales/progesterona como TH durante varios años. En el estudio de estrógenos equinos conjugados (CEE) más acetato de medroxiprogesterona (MPA) del WHI y en estudios observacionales, el exceso del riesgo aumentó con la duración del uso (véase la Sección 4.2 **Posología y método de Administración**). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina, resulta en el aumento de las mamografías anormales, lo cual requiere investigación adicional.

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 enfermedades cardiovasculares. Varios estudios prospectivos aleatorizados, sobre los efectos a largo-plazo (véase la Sección 4.2 **Posología y método de administración**) de un régimen combinado estrógeno/progesterona en mujeres posmenopáusicas, reportaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, tales como infarto del miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- Enfermedad Coronaria

No existe evidencia de estudios controlados aleatorizados, de algún beneficio cardiovascular por el uso continuo de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos estudios clínicos grandes [el WHI CEE/MPA y el Estudio El Corazón y el Reemplazo Estrógeno/Progestina (HERS) (véase la Sección 5.1, **Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**), evidenciaron un riesgo de morbilidad cardiovascular posiblemente aumentado durante el primer año de uso, sin ningún beneficio en términos generales.

En el estudio WHI CEE/MPA se observó un riesgo aumentado de eventos de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (definidos como infartos de miocardio no-fatales y muerte por CHD) en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (37 vs. 30 por 10.000 personas-

años). El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.2 **Posología y método de administración**).

- Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el mismo estudio del WHI CEE/MPA, se observó un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.2 **Posología y método de administración**).

- Tromboembolismo Venoso/ Embolismo pulmonar

La Terapia hormonal (HT) está asociada con un riesgo relativamente alto de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, una trombosis en una vena profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/MPA, se observó una frecuencia 2 veces mayor de VTE, incluyendo trombosis en una vena profunda y embolismo pulmonar, en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo. El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.2 **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Demencia

El estudio Compilación de Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) (véase la Sección 5.1, **Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**), un subestudio del WHI CEE/MPA, informó un aumento del riesgo de desarrollo probable de demencia en mujeres posmenopáusicas de 65 años o mayores. Además, el tratamiento con CEE/MPA no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de TH para prevenir la demencia o el DCL en mujeres de 65 años o mayores.

Cáncer Ovárico

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante 5 o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer ovárico 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/MPA 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.

Recomendación de Antecedentes y Examen Físico

Antes de iniciar cualquier terapia hormonal, se debe tomar una historia médica y familiar completa. El pre-tratamiento y los exámenes físicos periódicos, se deben referir especialmente a la presión sanguínea, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo una citología cervical.

Ginecología-Formulaciones Inyectables

- Una anovulación prolongada, con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos, puede seguir a la administración de inyecciones de dosis única o múltiples del DMPA.

Oncología

- El MPA puede producir síntomas similares al Cushing.
- Algunos pacientes recibiendo MPA, pueden presentar una función suprarrenal suprimida. El MPA puede disminuir los niveles sanguíneos de la ACTH y la hidrocortisona.
- El médico/laboratorio, deben ser informados de que, además de los biomarcadores endócrinos mencionados en Advertencias y precauciones especiales para el uso (Sección 4.4), el uso del MPA en las indicaciones oncológicas puede causar también insuficiencia adrenal parcial (disminución de la respuesta del eje pituitario-adrenal), durante el examen con metirapona. Por lo tanto, la

capacidad de la corteza adrenal para responder a la ACTH, se debe demostrar antes de administrar la metirapona.

Oncología–Formulaciones Inyectables

Una anovulación prolongada, con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos, puede seguir a la administración de inyecciones de dosis única o múltiples del DMPA.

Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis alta (por ej., uso oncológico en mujeres premenopáusicas)

Disminución en la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO), del MPA administrado oralmente o del DMPA administrado parenteralmente en dosis altas (por ej., para uso oncológico). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunos pacientes que usan MPA a largo plazo, (véase **arriba– Pérdida de densidad mineral ósea**).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aminoglutetimida, administrada conjuntamente con dosis altas del MPA, puede deprimir significativamente las concentraciones séricas de acetato de medroxiprogesterona. Las usuarias de dosis altas de MPA oral, deben ser advertidas de la posibilidad de una eficacia disminuida con el uso de la aminoglutetimida.

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

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

El MPA está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes han sugerido una asociación entre la exposición intrauterina a los medicamentos gestacionales en el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en el feto.

Los infantes de embarazos no-intencionales, que se producen 1 a 2 meses después de la inyección del DMPA suspensión inyectable, podrían tener un mayor riesgo de presentar un peso bajo al nacer, lo que a su vez se asocia con un mayor riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo, ya que no son comunes los embarazos durante el tratamiento con el DMPA. No existe información definitiva para las demás formulaciones del MPA. (Véase la Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución).

Si la paciente queda embarazada mientras esté usando este fármaco, se le debe informar del peligro potencial para el feto.

Lactancia

El MPA y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que ello represente algún peligro para el niño que se amamanta (véase la Sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Los efectos de medroxiprogesterona acetato sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria no han sido sistemáticamente evaluados.

4.8 Efectos indeseables

Categorías de frecuencia de las RAM según SOC y CIOMS ordenadas en una lista en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

ANTICONCEPCIÓN (Formulación intramuscular (IM))

La tabla a continuación proporciona un listado de las reacciones adversas al medicamento con una frecuencia determinada según los datos por todas las causas de estudios clínicos realizados en más de 4200 mujeres que recibieron DMPA como anticonceptivo por hasta 7 años. Aquellas reacciones adversas al medicamento informadas con mayor frecuencia (>5%) fueron aumento de peso (69%), pérdida de peso (25%), cefalea (16%), nerviosismo (11%), dolor o molestia abdominal (11%), mareos (6%) y disminución de la libido (6%).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento	Reacciones de anafilaxia, reacciones anafilactoides, angioedema
Trastornos endocrinos				Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Depresión, disminución de la libido	Insomnio	Anorgasmia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Convulsiones, somnolencia	
Trastornos vasculares			Bochornos	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Dolor o molestia abdominal	Náusea, distensión abdominal		
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	Ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia, acné, erupción	Hirsutismo, urticaria, prurito	Lipodistrofia adquirida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		Artralgia, calambres musculares
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Secreción vaginal, sensibilidad de mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico	Vaginitis, amenorrea, dolor de mama

Clasificación de Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Retención de líquidos, astenia		Pirexia, fatiga, reacción 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	Aumento o pérdida de peso			Pérdida de la densidad ósea, disminución de la tolerancia a la glucosa
*RAM identificada post 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 DMPA IM.

Tenga en cuenta que en los pacientes que reciben DMPA IM, ha habido informes de respuestas anafilácticas, eventos tromboembólicos y pocos casos raros de osteoporosis, entre ellos fracturas osteoporóticas.

GINECOLOGÍA

La tabla a continuación proporciona un listado de reacciones adversas al medicamento con una frecuencia determinada según los datos por todas las causas de estudios clínicos de Fase 3 que evaluaron eficacia y seguridad de DMPA en ginecología. Aquellas reacciones adversas al medicamento informadas con mayor frecuencia ($>5\%$) son sangrado uterino anormal (19%), cefalea (12%) y náuseas (10%):

Clasificación de Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento		Reacciones de anafilaxia, reacciones anafilactoides, angioedema
Trastornos endocrinos				Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo		Somnolencia
Trastornos vasculares				Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea			
Trastornos hepatobiliares				Ictericia, ictericia colestásica

Clasificación de Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia, acné, urticaria, prurito	Hirsutismo	Lipodistrofia adquirida*, erupción
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado)	Secreción cervical, dolor de mama o sensibilidad en la mama	Galactorrea	Amenorrea, erosión cervical uterina
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Pirexia, fatiga, reacción en el sitio de la inyección*, atrofia persistente/hendidura/ formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*	Edema, retención de líquidos, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de la inyección*	
Pruebas complementarias		Aumento de peso		Disminución de la tolerancia a la glucosa, pérdida de peso

*RAM identificado post comercialización

ONCOLOGÍA

La tabla a continuación proporciona un listado de reacciones adversas al medicamento con una frecuencia determinada según los datos por todas las causas de 1337 pacientes que recibieron MPA en 4 estudios fundamentales que evaluaron la eficacia y la seguridad de MPA en indicaciones oncológicas

Clasificación de órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema	Hipersensibilidad al medicamento	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endócrinos			Efectos similares a los de los corticoides		Anovulación prolongada
Trastornos metabólicos y nutricionales		Variación del peso, aumento del apetito	Exacerbación de la diabetes mellitus, hipercalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, euforia, cambios en la libido	Nerviosismo	Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareo, Temblores		Infarto cerebral, somnolencia	Pérdida de concentración, efectos similares a los adrenérgicos
Trastornos oculares					Embolia y trombosis retinal, cataratas por diabetes, deficiencia visual
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva,	Infarto del miocardio	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares			Tromboflebitis	Embolia y trombosis	

Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales		Vómito, estreñimiento, náuseas	Diarrea Boca seca		
Trastornos hepatobiliares				Ictericia	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Acné, hirsutismo	Alopecia, erupción	Lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares		
Trastornos renales y del sistema urinario					Glucosuria
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Disfunción eréctil	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), dolor de mama		Amenorrea, erosiones cervicales uterinas, secreción cervical, galactorrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Edema/retención de líquidos, fatiga, reacción en el lugar de inyección*	Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*	Malestar general, pirexia	Atrofia persistente/hendidura/ formación de hoyuelos en el sitio de la inyección*, nódulo/bulto en el sitio de la inyección*
Pruebas complementarias				Disminución a la tolerancia a la glucosa, aumento de la presión arterial	Prueba de funcionamiento hepático anormal, aumento en el recuento de glóbulos blancos, aumento en el recuento plaquetario

*RAM identificado post comercialización

4.9 Sobredosis

Dosis orales hasta de 3 g al día, han sido bien toleradas. El tratamiento de sobredosis es sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de Acción

El MPA es un progestágeno sintético (estructuralmente relacionado con la progesterona endógena) del que se ha demostrado que ejerce varias acciones farmacológicas sobre el sistema endocrino:

- Inhibición de las gonadotropinas pituitarias (FSH y LSH);
- Disminución de los niveles sanguíneos de la ACTH y la hidrocortisona;
- Disminución de la testosterona circulante;
- Disminución de los niveles de estrógenos circulante (como un resultado de la inhibición de la FSH y la inducción enzimática de la reductasa hepática que produce mayor depuración de la testosterona y la disminución consecuente de la conversión de andrógenos a estrógenos).
- Todas esas acciones se traducen en varios efectos farmacológicos, como los descritos a continuación.

Anticoncepción

La DMPA, cuando se administra por vía parenteral a la dosis recomendada en mujeres, inhibe la secreción de las gonadotropinas la cual, a su vez, impide la maduración folicular y la ovulación y causa engrosamiento del moco cervical lo cual inhibe el ingreso de los espermatozoides al útero.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (MPA), administrado por vía oral o parenteral en las recomendadas dosis a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han observado efectos androgénicos y anabolizantes, pero el medicamento en apariencia está desprovisto de actividad estrogénica significativa. Aunque el DMPA administrado por vía parenteral inhibe la producción de gonadotropinas, lo cual a su vez impide la maduración folicular y la ovulación, los datos disponibles indican que esto no sucede cuando se da la dosificación oral usualmente recomendada en dosis única diaria.

Endometriosis

La supresión de las concentraciones de estradiol en el suero y una posible acción directa de DMPA-SC en las lesiones de endometriosis son probablemente responsables del efecto terapéutico en el dolor asociado con endometriosis.

Oncología

La MPA muestra actividad antitumoral. Cuando la MPA se da a pacientes en altas dosis (bien sea por vía oral o en inyección intramuscular) es efectivo en el tratamiento paliativo de neoplasias malignas que responden a hormonas.

Estudios Clínicos

Estudios sobre DMO

Cambios en la DMO en las Mujeres Adultas

En un estudio clínico controlado no aleatorizado, se comparó a mujeres adultas usando DMPA inyectable (150 mg IM) hasta por 5 años, con mujeres que optaron por utilizar anticoncepción no hormonal, 42 usuarias de DMPA completaron 5 años de tratamiento y proporcionaron al menos 1 medición de DMO de seguimiento después de DMPA. Entre las usuarias de DMPA, la DMO disminuyó durante los primeros dos años de uso, con descensos pequeños en los años subsiguientes. Se observaron cambios promedios de la DMO en la columna lumbar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% y -5,38% después de 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Las disminuciones promedias en la DMO de la cadera total y el cuello femoral, fueron similares. No hubo cambios importantes en la DMO en las mujeres controladas durante el mismo lapso de tiempo.

Recuperación posterior al tratamiento de DMO en mujeres adultas

En la misma población de estudio, se produjo una recuperación parcial de la DMO, hacia los valores iniciales, durante el período de 2 años después de suspender el uso de la inyección DMPA (150 mg IM).

Después de 5 años de tratamiento con la inyección DMPA (150 mg IM), el cambio en el % promedio en la DMO desde el valor inicial fue -5,4%, -5,2% y -6,1% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente, mientras que las mujeres de control no tratadas, durante el mismo intervalo de tiempo, mostraron cambios promedio del valor inicial de +/- 0,5% o menos en los mismos sitios del esqueleto. Dos años después de suspender las inyecciones de DMPA, la DMO promedio había aumentado en los tres sitios del esqueleto, sin embargo, los déficits se mantuvieron: -3,1%, -1,3% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. En el mismo punto temporal, las mujeres en el grupo de control mostraron cambios promedio del valor inicial de DMO de 0,5%, 0,9% y -0,1% en la columna, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

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

Se evaluó el efecto del uso de DMPA inyectable (150 mg IM) en la DMO por hasta 240 semanas (4,6 años) en un estudio clínico no comparativo, abierto de 159 mujeres adolescentes (12 a 18 años) que optaron por comenzar el tratamiento con DMPA; 114 de las 159 participantes utilizaron DMPA de forma continua (4 inyecciones durante cada período 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 del uso de DMPA, los cambios en el % promedio desde el valor inicial fueron de -2,5%, -2,8% y -3,0% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Un total de 73 sujetos continuó el uso de DMPA durante 120 semanas; los cambios en el % promedio de DMO desde el valor inicial fueron de -2,1%, -6,4% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente.

Recuperación posterior al tratamiento de la DMO en adolescentes

En el mismo estudio, 98 participantes adolescentes recibieron al menos 1 inyección de DMPA y proporcionaron al menos 1 medición de DMO de seguimiento después de suspender el uso del tratamiento DMPA por hasta 240 semanas (equivalente a 20 inyecciones DMPA) y un seguimiento posterior al tratamiento que se extendió hasta por 240 semanas después de la inyección final de DMPA. La mediana del número de inyecciones recibidas durante la fase de tratamiento fue de 9. En el momento de la inyección final de DMPA, 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 descontinuó el uso de DMPA. La recuperación completa requirió 1,2 años en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 4,6 años en el cuello femoral. Una duración más larga del tratamiento y el tabaquismo se asociaron a una recuperación más lenta (véase la 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 densidad mineral ósea (DMO)**).

Relación de la incidencia de fracturas con el uso de DMPA inyectable (150 mg IM) o al no uso por mujeres en edad reproductiva

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la asociación entre la inyección DMPA y la incidencia de las fracturas óseas en 312.395 mujeres consumidoras de anticonceptivos en el Reino Unido. Se compararon las tasas de incidencia de fracturas antes y después de que comenzara el uso de DMPA y también entre usuarias de DMPA y mujeres que utilizaban otro anticonceptivo, pero que no tenían registro del uso de DMPA. Entre las mujeres que utilizaban DMPA, no se asoció el uso de este al aumento en el riesgo de fracturas (rango de la tasa de incidencia = 1,01, IC del 95%, 0,92 – 1,11, comparando el período de seguimiento del estudio con hasta 2 años de observación previa al uso de DMPA). Sin embargo, las usuarias de DMPA sí sufrieron más fracturas que aquellas que no eran usuarias, no solo después del

primer uso de anticonceptivos (IRR = 1,23, IC del 95%, 1,61-1,30), sino que también antes del primer uso de anticonceptivos (IRR = 1,28, IC del 95%, 1,07-1,53).

Además, las fracturas en los sitios óseos característicos específicos de las fracturas osteoporóticas por fragilidad (columna, cadera, pelvis) no fueron más frecuentes entre las usuarias de DMPA 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 DMPA (2 años o más) supone un riesgo mayor de fracturas en comparación con menos de 2 años de uso.

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

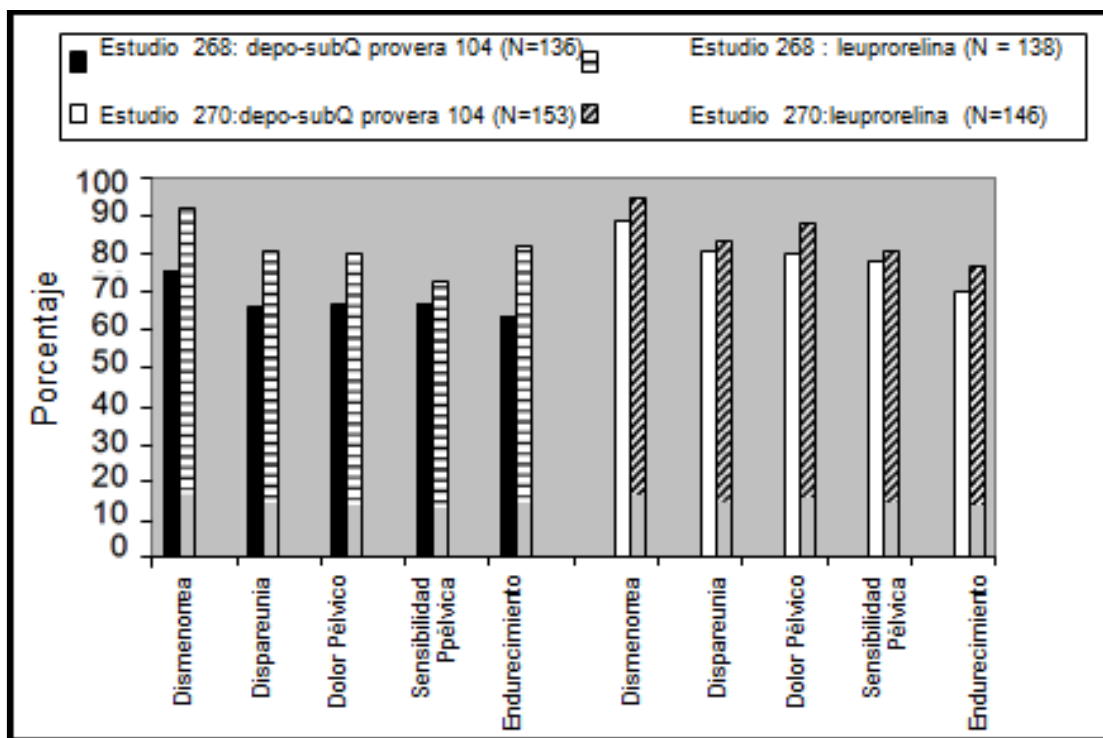
El seguimiento máximo en este estudio fue de 15 años, por lo tanto, los efectos posibles de DMPA que se pueden extender más allá de los 15 años de seguimiento no se pueden determinar.

Estudios sobre endometriosis

La eficacia de DMPA-SC en la disminución de dolor asociado con endometriosis en mujeres con signos y síntomas de endometriosis fue demostrada en dos estudios controlados con un comparador activo. Cada estudio evaluó la disminución en el dolor asociado con endometriosis durante 6 meses de tratamiento y la recurrencia de los síntomas durante 12-meses post-tratamiento. Los sujetos tratados con DMPA-SC por 6 meses recibieron una dosis de 104 mg cada 3 meses (2 inyecciones), mientras que las mujeres tratadas con micro-esferas de leuprorelina por 6 meses recibieron una dosis de 11.25 mg cada 3 meses (2 inyecciones) o 3.75 mg cada mes (6 inyecciones). El estudio 268 fue realizado en EU y Canadá y reclutó 274 sujetos (136 que recibían DMPA-SC y 138 que tomaban leuprorelina). El estudio 270 fue realizado en Sudamérica, Europa y Asia y reclutó 299 sujetos (153 con DMPA-SC y 146 con leuprorelina).

La disminución del dolor fue evaluada usando una escala de Biberoglu y Behrman modificada que consistió en tres síntomas reportados por el paciente (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico no relacionado con el período menstrual) y dos signos evaluados durante el examen pélvico (endurecimiento y sensibilidad pélvica). Para cada categoría, se definió una respuesta favorable como mejora de cuando menos 1 unidad (la severidad fue evaluada en una escala de 0 a 3) con respecto a la puntuación del inicio (Figura 1).

Figura 1. Porcentajes de entrevistados al final del tratamiento (mes 6 o última evaluación si es antes) en estudios 268 y 270.



Respuesta favorable = Disminución de la severidad del síntoma o signo de ≥ 1 punto en la escala de 0 a 3 en comparación con los valores iniciales.

Además, los puntajes de cada una de las cinco categorías fueron combinados y el total (puntaje combinado) fue considerado como una medición global de la mejora total de la enfermedad. Para los sujetos con puntajes iniciales para cada una de las 5 categorías, una disminución promedio de 4 puntos con respecto al inicio fue considerada una mejora clínicamente significativa. En ambos estudios, para ambos grupos de tratamiento, los cambios promedio en el puntaje combinado cumplieron con el criterio definido en el protocolo en lo que se refiere a mejoría.

En los estudios clínicos, el tratamiento con DMPA-SC se limitó a seis meses. La información sobre la duración del beneficio con un tratamiento más prolongado no está disponible.

Los sujetos registraron diariamente la ocurrencia y severidad de los sofocos. De los usuarios de DMPA-SC, 28.6% reportaron experimentar sofocos moderados a severos al inicio, 36.2% al mes 3 y 26.7% al mes 6. De los usuarios de leuprorelina, 32.8% reportaron experimentar sofocos moderados a severos al inicio, 74.2% al mes 3 y 68.5% al mes 6.

Estudio de iniciativa de salud de la mujer

En el estudio WHI CEE (0,625 mg)/MPA (2,5 mg) 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/MPA se informó de una disminución significativa de las fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

Estudio con un millón de mujeres

El MWS fue un estudio cohorte prospectivo 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**).

Estudio del corazón 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/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) 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 menopáusicas 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 sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer

En el estudio WHIMS, un estudio derivado del WHI, se reclutaron 4.532 mujeres menopáusicas sanas con edades de 65 a 79 años para evaluar los efectos de CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) 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/MPA (véase la sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para el uso, Demencia**.)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Formulaciones intramusculares

Absorción

Luego de la administración intramuscular, el DMPA se libera lentamente, lo cual se traduce en niveles bajos pero persistentes en la circulación. Inmediatamente después de la inyección intramuscular de 150 mg/mL de MPA, los niveles plasmáticos fueron de $1,7 \pm 0,3$ nmol/L. Dos semanas más tarde, los niveles eran de $6,8 \pm 0,8$ nmol/L. La media del tiempo hasta el pico es de aproximadamente 4 a 20 días luego de una dosis intramuscular. Los niveles séricos de acetato de medroxiprogesterona declinan gradualmente y permanecen relativamente constantes cerca de 1 ng/mL durante 2-3 meses. Se pueden detectar niveles circulantes hasta por 7 a 9 meses después de una inyección intramuscular.

Distribución

El MPA se liga a las proteínas en una proporción aproximada de 90 a 95 %. Se ha reportado que el volumen de distribución está en $20 + 3$ litros. El acetato de medroxiprogesterona atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria (véase la Sección 4.6- Embarazo y lactancia). Se han detectado bajos niveles de acetato de medroxiprogesterona en la leche materna de mujeres que amamantan (véase la Sección 4.6 – Embarazo y lactancia) y a quienes se les administraron 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por la vía IM.

Metabolismo

El MPA se metaboliza en el hígado.

Eliminación

La vida media de eliminación luego de una inyección intramuscular única es de cerca de 6 semanas. El acetato de medroxiprogesterona se excreta principalmente por las heces, por vía de secreción biliar. Aproximadamente 30 % de una dosis intramuscular se excreta por la orina después de 4 días.

Formulaciones orales

Absorción

La medroxiprogesterona (MPA) oral se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima en las siguientes 2 a 4 horas. La vida media del MPA oral es de aproximadamente 17 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90% y se excreta principalmente por la orina.

La administración con los alimentos aumenta la biodisponibilidad del MPA. Una dosis de 10 mg de MPA oral, tomada inmediatamente antes o después de una comida aumenta el promedio de la Cmax del MPA (51 y 77%, respectivamente) y el promedio del ABC (18 y 33%, respectivamente). La vida media del MPA no cambió con los alimentos.

Distribución

El MPA se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 90%, sobre todo a la albúmina; no se produce unión del MPA con la globulina fijadora de hormonas sexuales. El MPA no unido modula las respuestas farmacológicas.

Metabolismo

Luego de la dosificación oral, el MPA se metaboliza extensamente en el hígado a través de hidroxilación del anillo A y/o la cadena lateral, con la consiguiente conjugación y eliminación por la orina. Se han identificado por lo menos 16 metabolitos del MPA. En un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona (MPA), los resultados sugieren que el citocromo P450 3A4 humano está implicado principalmente en el metabolismo general del MPA en los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

Casi todos los metabolitos del MPA se excretan por la orina como conjugados del ácido glucurónico y pequeñas cantidades se excretan como sulfatos. La dosis porcentual media excretada en la orina de 24 horas en pacientes con hígado graso en forma de MPA 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 MPA oral es de 12 a 17 horas.

5.3. Información preclínica de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular largo plazo de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) produce tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de MPA a ratas y Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona en dosis altas es un medicamento antifertilidad y es de esperar que las dosis altas afecten la fertilidad hasta la cesación del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Suspensión Inyectable: Polisorbato 80, metil parahidroxibenzoato, propil parahidroxibenzoato, macrogol Polietilenglicol 3350, Cloruro de Sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para Inyección.

Tabletas Orales 5 mg: Lactosa monohidratada, almidón de maíz, sacarosa, parafina líquida, talco, estearato de calcio, FD&C azul n° 2 (E 132), óxido de aluminio hidratado.

Tabletas Orales 10 mg: Lactosa monohidratada, almidón de maíz, sacarosa, talco, estearato de calcio, parafina líquida.

6.2 Incompatibilidades

La incompatibilidad no es conocida para formulaciones orales. La forma inyectable no debería ser mezclada con algún otro agente.

6.3 Período de Validez

Suspensión Inyectable: Acetato de Medroxiprogesterona Suspensión Inyectable 150 mg/mL: 60 meses

Tabletas Orales: Acetato de Medroxiprogesterona 5 mg y 10 mg: 36 meses

6.4 Precauciones Especiales para Almacenaje

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Suspensión Inyectable

Externo / Secundario: Caja de Cartón

Interno / inmediato / Primario: Jeringa de vidrio incoloro tipo I, émbolo plástico de color morado, punta de caucho, aguja de acero inoxidable.

Presentación: Caja x 1 blíster x 1 Jeringa prellenada descartable x 1 mL de suspensión inyectable + Aguja + Inserto

Tabletas Orales

Externo: Caja de Cartón

Interno: Blíster de Aluminio / PVC.

Presentación: *Provera 5 mg* - Caja 3 blísteres x 10 Tabletas c/u + inserto
- Caja 1 blíster x 20 Tabletas + inserto
- Caja 2 blísteres x 28 Tabletas c/u + inserto

Provera 10 mg - Caja 1 blíster x 10 Tabletas + inserto
- Caja 3 blísteres x 10 Tabletas c/u + inserto

6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación

Suspensiones Inyectables deberían ser bien mezcladas antes de usar.

Provera 5 & 10 mg. Fabricado por Pfizer Italy S.R.L. Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italy
Depo-Provera 150 mg/mL Suspensión Inyectable. Fabricado por Pfizer Manufacturing Belgium N.V.,
Puurs - Bélgica
Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador

Basado en CDS v24.0 del 01 de noviembre de 2019

Documento: Medroxiprogesterona Acetato

Versión: 24.0

Fecha: 01 de noviembre de 2019

Reemplazado: 17 de julio de 2017