



## 1. NOMBRES DE MARCA DEL PRODUCTO MEDICINAL

DEPO-PROVERA® 150 mg/mL

PROVERA® 5 mg

PROVERA® 10 mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### **DEPO-PROVERA® 150 mg/mL**

Cada mL de suspensión inyectable contiene 150 mg de medroxiprogesterona acetato (MPA por sus siglas en inglés).

### **PROVERA® 5 mg y PROVERA® 10 mg**

Cada tableta contiene 5 mg o 10 mg de medroxiprogesterona acetato.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

**DEPO-PROVERA® 150 mg/mL:** Suspensión Inyectable

**PROVERA® 5 mg y PROVERA® 10 mg:** Tabletas

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1. Indicaciones Terapéuticas

#### **Anticoncepción**

La suspensión inyectable de depósito de medroxiprogesterona acetato (DMPA) está indicada 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 de MPA 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 (DMO) 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 la DMO en las Adolescentes (12-18 años)**). Se espera que la seguridad y eficacia de DMPA IM sean iguales para mujeres adolescentes posmenarquia 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, si se amamanta exclusivamente, 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 dentro de los 7 días posteriores a la toma de su última píldora activa).

### ***Ginecología***

El uso de terapia combinada de estrógeno/progestina 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 una progestina 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 cada 2 semanas, durante 6 meses por lo menos.

#### Síntomas vasomotores de la menopausia

- 10 o 20 mg de MPA por vía 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 hipertrofia del endometrio, se deben usar estrógenos concomitantemente con la terapia con MPA.

#### Sangrado uterino disfuncional (anovulatorio)

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 deben 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 de 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 recomiendan 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 vía IM durante 3 meses; mantenimiento con 500 mg semanales.

### Síndrome de Anorexia y Caquexia

- 1.000 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 del 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
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- 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 investigado.
- 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 (p. ej., cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
  - b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (p. 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 tromboembolicos, sin embargo, no se recomienda el uso de MPA en ningún paciente con antecedente de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de MPA en pacientes que desarrollen TEV mientras estén en terapia con MPA.
- Se han notificado casos de meningiomas después de la administración a largo plazo de progestinas, incluyendo MPA. Se debe suspender el MPA si se diagnostica un meningioma. Se recomienda cautela al recomendar medroxiprogesterona a pacientes con antecedentes de meningioma.

### *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 (**véase la 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 la 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 en la DMO en las 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 con 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 en comparación con 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
Cadera total	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
Cadera total	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 (IMC) 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 hasta la concepción luego de la última inyección para aquellas mujeres que conciben, 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 en 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) pero 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 oral de estrógeno/progestina 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/progestina 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., de 2,0 en un estudio) entre las mujeres que en ese momento 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 progestinas 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/progestina en mujeres posmenopáusicas, reportaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, tales como infarto del miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- *Enfermedad Arterial 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 del Corazón y Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS, por sus siglas en inglés) (**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, por sus siglas en inglés) (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 mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, una trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/MPA, se observó una frecuencia 2 veces mayor de TEV, incluyendo trombosis venosa 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 4.4 – 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 más progestina 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 más progestina 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 más progestina 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 realizar una historia médica y familiar completa. El pretratamiento 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 la **Sección – 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**, 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 (p. ej., uso oncológico en mujeres premenopaúsicas)**

##### *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 (p. 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 (DMO)**).

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La aminoglutetimida, administrada conjuntamente con dosis altas del MPA oral, 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 son poco 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 riesgo 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 o de importancia clínica 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%).

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Muy común ≥ 1/10</b>	<b>Común ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco común ≥ 1/1000 a &lt; 1/100</b>	<b>Rara ≥ 1/10.000 a &lt; 1/1000</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad al medicamento	Reacciones de anafilaxia, reacciones anafilactoides, angioedema
<b>Trastornos endocrinos</b>				Anovulación prolongada
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Nerviosismo	Depresión, disminución de la libido	Insomnio	Anorgasmia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareo	Convulsiones, somnolencia	
<b>Trastornos vasculares</b>			Bochornos	Embolia y trombosis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, molestia abdominal	Náusea, distensión abdominal		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Trastornos hepáticos	Ictericia
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		Alopecia, acné, erupción	Hirsutismo, urticaria, prurito	Lipodistrofia adquirida*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda		Artralgia, calambres musculares
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama</b>		Secreción vaginal, sensibilidad de mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico	Vaginitis, amenorrea, dolor de mama

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ 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 de peso, pérdida de peso			Pérdida de la densidad ósea, disminución de la tolerancia a la glucosa
*RAM identificada posterior a la comercialización				

### **Eventos adversos adicionales reportados durante la experiencia posterior a la comercialización**

#### *Formulaciones Intramusculares:*

En la experiencia poscomercialización se han informado 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, incluyendo 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 ( $>5\%$ ) fueron sangrado uterino anormal (19%), cefalea (12%) y náuseas (10%):

Clasificación por 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 anafilácticas, 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 hepato biliares				Ictericia, ictericia colestásica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia, acné, urticaria, prurito	Hirsutismo	Lipodistrofia adquirida*, erupción

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
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 identificada posterior a la 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 pivotaes que evaluaron la eficacia y la seguridad de MPA en indicaciones oncológicas.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥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	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolismo pulmonar		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
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 identificada posterior a la 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 una progestina sintética (estructuralmente relacionado con la progesterona endógena hormonal) 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 circulantes (como un resultado tanto de la inhibición de la FSH como de 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 dosis recomendadas a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han observado efectos androgénicos y anabólicos, 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 sérico 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 promedio 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 promedio en la DMO de la cadera total y el cuello femoral, fueron similares. No hubo cambios importantes en la DMO en las mujeres del grupo de control durante el mismo periodo.

### 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 en el grupo 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 -2,7%, -5,4% y -5,3% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Un total de 28 sujetos continuó el uso de DMPA durante 240 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 de 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 discontinuó 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%, 1,16-1,30), 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) suponga un riesgo mayor de fracturas en comparación con menos de 2 años de uso.

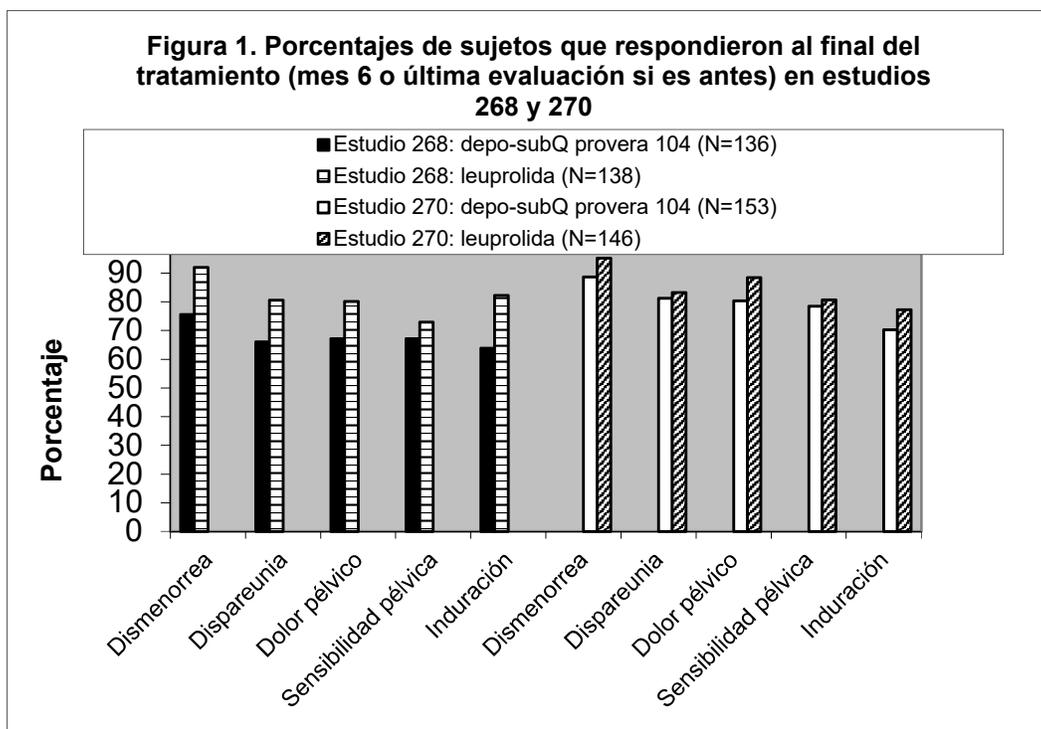
Estos datos demostraron que las usuarias de DMPA tienen un perfil de riesgo de fractura inherentemente diferente a las no usuarias por razones no relacionadas al uso de DMPA.

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 posteriores al 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 microesferas 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).



Respuesta favorable = Disminución de la severidad del síntoma o signo de  $\geq 1$  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 las usuarias 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 por CHD), 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 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/progestina (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 estrógeno/progestina (HERS)**

Los dos 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 CHD (véase la **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares**). Se reclutaron 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 sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer**

En el estudio WHIMS, un subestudio del WHI, se reclutaron 4.532 mujeres posmenopáusicas predominantemente 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 en comparación 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 MPA 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 nivel máximo 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 une a las proteínas en una proporción aproximada de 90 a 95%. Se ha reportado que el volumen de distribución está en  $20 \pm 3$  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 el 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  $C_{\text{máx}}$  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 de glucurónidos 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 a 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 ratones.

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**

**DEPO-PROVERA® 150 mg/mL:** Polisorbato 80, metil parahidroxibenzoato, propil parahidroxibenzoato, macrogol polietilenglicol 3350, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyección.

**PROVERA® 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.

**PROVERA® 10 mg:** Lactosa monohidratada, almidón de maíz, sacarosa, talco, estearato de calcio, parafina líquida.

## 6.2 Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades para las tabletas orales (PROVERA® 5 mg y PROVERA® 10 mg). La suspensión inyectable (DEPO-PROVERA® 150 mg/mL) no debería ser mezclada con ningún otro agente.

## 6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

## 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

### **DEPO-PROVERA® 150 mg/mL**

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

### **PROVERA® 5 mg**

Presentaciones comerciales:

Caja x 3 blísteres x 10 Tabletas c/u + inserto

Caja x 1 blíster x 20 Tabletas + inserto

Caja x 2 blísteres x 28 Tabletas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 4 tabletas + inserto

### **PROVERA® 10 mg**

Presentaciones comerciales:

Caja x 1 blíster x 10 Tabletas + inserto

Caja x 3 blísteres x 10 Tabletas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 4 tabletas + inserto

## 6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación

Las suspensiones inyectables deberían ser bien mezcladas antes de usar.

**PROVERA® 5 mg y PROVERA® 10 mg:** Fabricado por Pfizer Italia S.r.l. Marino del Tronto, Ascoli Piceno - Italia

**DEPO-PROVERA® 150 mg/mL:** Fabricado por Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Puurs - Bélgica

**Importado y distribuido por:** Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador

LLD\_Medroxiprogesterona Acetato (Depo-Provera, Provera)\_Ecu\_CDS26.0\_08Dec2023\_v1

LLD\_Medroxiprogesterona Acetato (Depo-Provera, Provera)\_Ecu\_CDS26.0\_08Dec2023\_v1