

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona F. Eur.

Excipientes: ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable estéril.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable está indicada en:

- ***Anticoncepción:***

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable es un anticonceptivo de larga duración, cuyo uso resulta adecuado en mujeres a las que se les ha informado de la posibilidad de trastornos menstruales y un potencial retraso en la reaparición de la fertilidad de forma completa.

Debido a que la administración prolongada de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable puede producir una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en mujeres premenopáusicas (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo), deberá realizarse un análisis del beneficio/riesgo.

Depo-Progevera puede ser utilizado como anticonceptivo a corto plazo en las siguientes situaciones:

- (i) En mujeres a cuyas parejas se les haya practicado una vasectomía, con el fin de que estén protegidas hasta que la vasectomía sea efectiva (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).
- (ii) En mujeres en proceso de inmunización contra la rubéola, con el fin de evitar un embarazo durante el período de actividad del virus.
- (iii) En mujeres que estén esperando a ser esterilizadas.

La administración de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable no está indicada antes de la menarquia (ver sección 4.2 Posología y forma de administración - Uso en niñas).

- ***Tratamiento coadyuvante del carcinoma de endometrio inoperable, recurrente y metastásico.***

*Uso en adolescentes (12-18 años)*

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable puede ser utilizada en adolescentes, pero **sólo** cuando se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente y éstos se hayan considerado inadecuados o inaceptables.

Es de gran importancia proporcionar a las pacientes las explicaciones adecuadas sobre la naturaleza del tratamiento a largo plazo con este medicamento, de sus posibles efectos secundarios y de la imposibilidad de revertir de manera inmediata los efectos de cada administración, así como asegurar que cada paciente recibe los consejos adecuados para comprender estas explicaciones.

Antes de la administración de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable y posteriormente, en los intervalos apropiados, se deberán realizar exámenes médicos generales y ginecológicos, de acuerdo con las normas de buena práctica clínica.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable debe agitarse vigorosamente antes de ser utilizada, para asegurar que la dosis que va a ser administrada constituye una suspensión uniforme.

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable debe ser administrada mediante inyección intramuscular profunda. Deberá tenerse precaución para asegurar que la inyección se realiza en el tejido muscular, preferentemente en el glúteo mayor, aunque también se puede llevar a cabo en otro tejido muscular como el deltoides.

El lugar de la inyección debe limpiarse antes de la administración, empleando métodos estándar.

- ***Anticoncepción:***

Mujeres adultas:

*Primera inyección:* con el fin de asegurar una protección anticonceptiva en el primer ciclo de su utilización, se administrará una inyección de 150 mg vía intramuscular dentro de los cinco primeros días del ciclo menstrual normal, con una periodicidad trimestral. Si la inyección se realiza según estas instrucciones, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

*Postparto:* con el fin de asegurar que la paciente no está embarazada en el momento de la primera administración, se realizará la primera inyección dentro de los 5 días posteriores al parto, siempre y cuando no esté dando el pecho al niño.

Hay evidencias de que aquellas mujeres a las que se les administra Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable pueden experimentar hemorragias prolongadas e intensas en el puerperio inmediato. Por ello, este medicamento deberá ser utilizado con precaución durante el puerperio. Las mujeres que estén considerando utilizar este medicamento inmediatamente después del parto o de la interrupción del embarazo, deberán ser informadas de que el riesgo

de sufrir hemorragias prolongadas o intensas puede incrementarse. Se recuerda a los médicos que aquellas mujeres que acaben de dar a luz y no estén dando el pecho al niño, la ovulación puede volver a tener lugar a partir de la semana 4.

A aquellas mujeres que acaben de dar a luz y estén dando el pecho al niño, se les podrá administrar este medicamento desde la sexta semana tras el parto, que es cuando el sistema enzimático del niño está más desarrollado. Las administraciones posteriores se realizarán cada 12 semanas.

*Dosis posteriores:* se administrarán cada 12 semanas. Siempre y cuando la inyección se realice en los cinco días después de estas 12 semanas, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales (p.ej.: métodos de barrera). (Nota: aquellas mujeres a cuyas parejas se les haya practicado una vasectomía y el recuento espermático no haya llegado a 0, pueden necesitar una segunda inyección de 150 mg vía intramuscular 12 semanas después de la primera administración). Si el intervalo transcurrido desde la inyección previa es superior a 89 días (12 semanas y cinco días), sea cual fuere la razón, deberá descartarse un posible embarazo antes de la siguiente administración del medicamento, debiendo utilizar la paciente medidas anticonceptivas adicionales (p.ej.: métodos de barrera) durante catorce días después de la siguiente inyección.

Uso en ancianas:

No es adecuado.

Uso en niñas:

La administración de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable no está indicada antes de la menarquia (ver sección 4.1. Indicaciones terapéuticas).

Se dispone de datos en mujeres adolescentes de 12-18 años de edad (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, y sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Salvo la pérdida de DMO, se espera que la seguridad y efectividad de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable sean las mismas para mujeres adolescentes post-menárquicas y mujeres adultas.

- ***Tratamiento coadyuvante del carcinoma de endometrio inoperable, recurrente y metastásico:***

La dosis inicial es de 400-1000 mg a la semana administrada mediante inyección intramuscular profunda. Si se notara una mejoría en pocas semanas o en algunos meses, y la enfermedad pareciera estabilizarse, se puede establecer una dosis de mantenimiento con dosis inferiores (400 mg al mes)

### 4.3. **Contraindicaciones**

La administración del acetato de medroxiprogesterona está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida al acetato de medroxiprogesterona o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).
- Sospecha o evidencia de malignidad mamaria o de los órganos genitales hormono-dependiente.

- Hemorragia uterina anormal (metrorragias o menorragias), hasta que se haya establecido un diagnóstico definitivo y se haya descartado la posibilidad de malignidad en el tracto genital, independientemente de que se utilice sólo o en combinación con estrógenos.
- Tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Aborto diferido.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### *Advertencias*

*Pérdida de densidad mineral ósea (DMO):* la administración de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable reduce los niveles séricos de estrógenos, lo cual se asocia con una pérdida significativa de DMO debido al efecto conocido que produce la deficiencia de estrógenos sobre el sistema de remodelación ósea. La pérdida ósea es mayor a medida que aumenta la duración del tratamiento y parece que es al menos parcialmente reversible después de interrumpir el tratamiento con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable e incrementarse la producción estrógenica ovárica.

Esta pérdida de DMO es de especial consideración durante la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta, un periodo crítico en la formación ósea (ver sección 4.1. Indicaciones terapéuticas). Se desconoce si la utilización de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable por mujeres adolescentes reduce la formación máxima de masa ósea, y pudiera aumentar posteriormente el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable puede ser utilizada en adolescentes, pero **sólo** cuando se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente y éstos se hayan considerado inadecuados o inaceptables. En aquellas mujeres de todas las edades que deseen continuar con la utilización de este medicamento durante más de 2 años, se deberá realizar una reevaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos de este tratamiento. En aquellas mujeres con estilos de vida o factores que aumenten el riesgo de osteoporosis, se deberán considerar otros métodos anticonceptivos antes de la utilización de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable.

*Irregularidades menstruales:* la administración de Depo-Progevera 150mg/ml suspensión inyectable normalmente provoca la interrupción del ciclo menstrual normal. Los patrones hemorrágicos incluyen amenorrea (presente hasta en el 30% de las mujeres durante los tres primeros meses, y aumentando hasta el 55% a los 12 meses y hasta el 68% a los 24 meses), hemorragia irregular y manchado, episodios de hemorragia prolongados -más de 10 días- (hasta el 33% de las mujeres en los tres primeros meses de su utilización, disminuyendo hasta el 12% a los 12 meses). Raramente puede producirse hemorragia prolongada intensa. Hay evidencias que indican que en 0,5-4 veces por 100 mujeres-años de uso puede producirse una hemorragia prolongada o intensa que requiera tratamiento. Si el sangrado anormal persiste o es grave, deberá realizarse una investigación apropiada para descartar la posibilidad de patología orgánica, y cuando sea necesario, se instaurará el tratamiento apropiado. La hemorragia prolongada o excesiva se puede controlar con la administración concomitante de estrógenos. Se puede administrar un comprimido anticonceptivo combinado a una dosis baja (30 microgramos de estrógeno) o como tratamiento hormonal sustitutivo a base de estrógenos, como los estrógenos equinos conjugados (0,625-1,25 mg al día). Puede ser necesario repetir el tratamiento

estrogénico durante 1-2 ciclos. No se recomienda la administración conjunta de estrógenos a largo plazo.

*Reaparición de la fertilidad:* No hay evidencia de que Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable provoque una infertilidad permanente. Se han producido embarazos a partir de las 14 semanas de la inyección precedente, no obstante, en los ensayos clínicos, el tiempo medio de reaparición de la ovulación fue de 5,3 meses tras la inyección precedente. Se debe informar a las mujeres que puede existir un retraso en la reaparición de la fertilidad de forma completa después de la utilización de este método, independientemente de la duración de su uso, no obstante, se estima que el 83% de las mujeres puedan concebir durante los 12 meses siguientes a la primera inyección no administrada (es decir, 15 meses después de la última inyección administrada). El tiempo medio para la concepción fue de 10 meses (rango 4-31) tras la última administración.

*Riesgo oncológico:* Estudios de seguimiento a largo plazo de casos y controles en mujeres a las que se les administró Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, se observó que no se incrementaba el riesgo general de padecer cáncer ovárico, hepático o cervical, asimismo también se observó un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer de endometrio en la población de usuarias. En un metaanálisis realizado en 1996 a partir de 54 estudios epidemiológicos, se estableció que existe un ligero aumento del riesgo relativo de padecer cáncer de mama diagnosticado en mujeres que se encuentran utilizando anticonceptivos hormonales. El patrón observado de aumento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos hormonales, a efectos biológicos o a una combinación de ambos factores. Es más probable que los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de anticonceptivos hormonales o en mujeres que los han utilizado durante los últimos 10 años, se localicen en la mama, que aquellos en mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos hormonales.

El cáncer de mama es raro en mujeres con una edad inferior a los 40 años, independientemente de que hayan utilizado o no anticonceptivos hormonales. En el metaanálisis, los resultados obtenidos para los progestágenos inyectables (1,5 % de los datos) y para los progestágenos orales (0,8% de los datos) no alcanzaron significación, si bien no existió evidencia de que difirieran de otros anticonceptivos hormonales. Aun cuando el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, el exceso en el número de casos de cánceres de mama diagnosticados en usuarias recientes o actuales de progestágenos inyectables es pequeño en relación al riesgo general de padecer cáncer de mama, posiblemente de magnitud similar a aquel asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. No obstante, para los progestágenos inyectables, la evidencia se basa en poblaciones mucho menores de usuarias (menos del 1,5 % de los datos), y resulta menos concluyente que para los anticonceptivos orales combinados. De estos datos no es posible deducir si se debe a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en usuarias que siempre los han utilizado, a efectos biológicos o a la combinación de ambos factores.

El factor de riesgo más importante de padecer cáncer de mama en usuarias de progestágenos inyectables es la edad en que las mujeres interrumpen el tratamiento con éstos; a medida que la edad en que interrumpen su administración es mayor, se diagnostican más cánceres de mama. La duración del tratamiento es menos importante y el exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la interrupción del tratamiento con progestágenos inyectables, de manera que transcurridos 10 años, no parece existir tal riesgo en exceso.

Los datos sugieren que, en comparación con mujeres que nunca han utilizado progestágenos inyectables, por cada 10.000 mujeres que los utilizaron durante 5 años pero que los interrumpieron a la edad de 20 años, se produciría menos de un caso adicional de cáncer de

mama diagnosticado 10 años después. Para aquellas mujeres que los interrumpieron a la edad de 30 años, tras 5 años de tratamiento, se estima que habría unos 2-3 casos más (adicionalmente a los 44 casos de cáncer de mama que se diagnostican por cada 10.000 mujeres en este grupo de edad y que nunca han estado expuestas a anticonceptivos orales). Para aquellas que los interrumpieron a la edad de 40 años, tras 5 años de uso, se estima que se diagnosticarían unos 10 casos más durante los 10 años posteriores (adicionalmente a los 160 casos de cáncer de mama que se diagnostican por cada 10.000 mujeres en este grupo de edad y que nunca han estado expuestas a anticonceptivos orales).

Es importante informar a las pacientes de que las usuarias de cualquier tipo de anticonceptivo hormonal parecen presentar un riesgo ligeramente mayor de que se les diagnostique cáncer de mama, en comparación con las no usuarias de anticonceptivos hormonales, si bien este hecho debe sopesarse con los beneficios conocidos.

*Aumento de peso:* existe una tendencia a que aquellas mujeres que se encuentran en tratamiento con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, aumenten de peso. Los estudios señalan que durante los primeros 1-2 años de uso, el aumento medio de peso fue de 2-4 Kg. Las mujeres que completan 4-6 años de tratamiento, aumentaron una media de 6-7 Kg. Hay evidencias que señalan que el aumento de peso se debe al incremento de grasa y no es secundario a un efecto anabólico o a la retención de líquidos.

*Anafilaxia:* se han recibido muy pocas notificaciones de reacciones anafilactoides.

*Trastornos tromboembólicos:* si la paciente experimenta tromboflebitis, embolismo pulmonar, alteraciones cerebrovasculares o trombosis retiniana mientras está utilizando Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, no se le volverá a administrar este medicamento.

*Trastornos psiquiátricos:* se deberá realizar un seguimiento cuidadoso a las pacientes con antecedentes de depresión endógena. Algunas pacientes pueden quejarse de depresión tipo premenstrual mientras están en tratamiento con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable.

*Formación de abscesos:* al igual que ocurre con cualquier inyección intramuscular, especialmente si no se administra de forma correcta, hay riesgo de formación de abscesos en el lugar de la inyección, que pueden requerir una intervención médica y/o quirúrgica.

### ***Precauciones***

Es preciso tener en cuenta, así como investigar oportunamente, los antecedentes o la aparición de las condiciones que se detallan a continuación: migraña o dolores graves de cabeza inusuales, alteraciones visuales agudas de cualquier tipo, cambios patológicos en la función hepática y en los niveles hormonales.

Se deberá interrumpir el tratamiento si la paciente presenta una pérdida repentina parcial o total de la visión, o en caso de exoftalmia, diplopia o migraña. Una vez realizado un examen médico, si se confirma papiledema o lesión vascular de la retina, no se podrá volver a administrar Depo-progevera 150 mg/ml suspensión inyectable.

El acetato de medroxiprogesterona puede provocar cierta retención de líquidos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en pacientes que tengan enfermedades que predispongan a la retención de líquidos, y que por tanto, esta retención pueda verse agravada, o enfermedades que

puedan verse influenciadas por esta retención (epilepsia, cefalea, asma e insuficiencia hepática y/o renal).

Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en algunas pacientes tratadas con progestágenos. No está claro el mecanismo que origina esta disminución. Por ello, las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente controladas mientras se encuentren recibiendo tratamiento con progestágenos.

Raramente se han notificado casos de tromboembolismo con el uso de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, si bien no se ha establecido la causalidad.

Se han estudiado los efectos del acetato de medroxiprogesterona sobre el metabolismo lipídico, pero no se han logrado aclarar dichos efectos. En los estudios se han observado tanto aumentos como disminuciones en el colesterol total, en los triglicéridos y en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El uso de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable parece estar asociado a una reducción del 15-20% en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que pueden proteger a las mujeres de la enfermedad cardiovascular. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta observación. Antes de su administración, deberá considerarse el potencial de que el riesgo de enfermedad coronaria pueda incrementarse.

El médico deberá considerar cuidadosamente la utilización de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable en pacientes con enfermedad trofoblástica reciente, antes de que los niveles de gonadotropina coriónica humana hayan vuelto a la normalidad.

El médico deberá tener en cuenta que el patólogo debe ser informado del uso de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable por parte de la paciente, si se le enviara tejido endocervical o endometrial para su estudio.

Los resultados de ciertas pruebas analíticas pueden verse afectados por el uso de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable de la siguiente forma:

- Disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de gonadotropinas (p.ej.: LH y FSH), disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de esteroides (p.ej.: cortisol, estrógenos pregnanediol, progesterona, testosterona), disminución de la globulina ligadora de hormonas sexuales.
- Posible alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y en los análisis de metirapona.
- Posible aumento de los valores analíticos de función hepática, así como de coagulación para la protrombina (factor II) y para los factores VII, VIII, IX y X.
- En los análisis de la función tiroidea, los niveles de yodo ligado a proteínas pueden aumentar y los niveles de recaptación de T3 pueden disminuir.

Por contener parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente broncoespasmo (sensación repentina de ahogo).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando se administra concomitantemente aminoglutetimida con Depo-Progevera 150mg/ml suspensión inyectable, puede disminuir significativamente la biodisponibilidad de esta última.

Se han notificado raramente interacciones con otros medicamentos (incluyendo anticoagulantes orales), pero no se ha determinado la causalidad. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes que estén en tratamiento concomitante con otros medicamentos.

El aclaramiento del acetato de medroxiprogesterona es aproximadamente igual a la velocidad del flujo sanguíneo hepático. Por ello, es poco probable que los medicamentos que inducen las enzimas hepáticas afecten significativamente a la cinética del acetato de medroxiprogesterona. Por tanto, no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que se sabe, afectan a las enzimas metabolizadoras hepáticas.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

El uso del acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en mujeres embarazadas.

El médico deberá comprobar que las pacientes no están embarazadas tanto antes de administrar la inyección inicial de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, como también si la administración de cualquier inyección posterior se retrasa más de 89 días (12 semanas y cinco días).

Los niños gestados accidentalmente durante los dos primeros meses tras la inyección de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, pueden presentar un mayor riesgo de padecer bajo peso al nacer, que está a su vez asociado con un aumento del riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo porque estos embarazos son poco frecuentes.

La información disponible permite sospechar una posible relación entre la administración de progestágenos al comienzo de la gravidez y la presencia de malformaciones cardíacas congénitas en el recién nacido.

Algunos informes indican una asociación entre la exposición intrauterina a los progestágenos durante el primer trimestre del embarazo y la aparición de anomalías genitales en fetos macho y hembra.

Si se utilizara el acetato de medroxiprogesterona durante el embarazo, o si la paciente se quedara embarazada mientras está utilizando este medicamento, deberá ser avisada del riesgo potencial para el feto.

El acetato de medroxiprogesterona y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna, si bien no hay evidencias que sugieran que esto represente un peligro para el niño. Se ha realizado un seguimiento de niños expuestos al acetato de medroxiprogesterona vía leche materna hasta la pubertad con el fin de estudiar los efectos en su desarrollo y comportamiento. No se han observado efectos adversos.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

**No existen datos de que el acetato de medroxiprogesterona pueda tener efectos perjudiciales sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.**

#### **4.8. Reacciones adversas**

En un ensayo clínico realizado con más de 3.900 mujeres que fueron tratadas con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable durante 7 años, se notificaron los acontecimientos

adversos que se describen a continuación. Dichos acontecimientos adversos se citan clasificados según su frecuencia, de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes:  $>1/10$

Frecuentes:  $>1/100$  y  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $>1/1.000$  y  $< 1/100$

Raros:  $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$

Muy raros:  $< 1/10.000$

#### *Infecciones e infestaciones*

*Frecuentes:* vaginitis

*Poco frecuentes:* infecciones genitourinarias, absceso en el lugar de la inyección

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

*Poco frecuentes:* anemia, discrasias sanguíneas

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

*Poco frecuentes:* reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, reacciones anafilactoides y angioedema

#### *Trastornos endocrinos*

*Poco frecuentes:* hirsutismo

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

*Poco frecuentes:* cambios en el apetito

#### *Trastornos psiquiátricos*

*Muy frecuentes:* nerviosismo

*Frecuentes:* anorgasmia o disminución de la libido, depresión, insomnio

*Poco frecuentes:* sensación de embarazo

#### *Trastornos del sistema nervioso*

*Muy frecuentes:* cefalea, mareo

*Poco frecuentes:* convulsiones, parestesia, somnolencia, parálisis, parálisis facial

#### *Trastornos cardíacos*

*Poco frecuentes:* síncope

#### *Trastornos vasculares*

*Frecuentes:* sofocos

*Poco frecuentes:* venas varicosas, tromboflebitis, trombosis venosa profunda

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

*Poco frecuentes:* disnea, embolismo pulmonar, ronquera

#### *Trastornos gastrointestinales*

*Muy frecuentes:* dolor abdominal o malestar

*Frecuentes:* náuseas

*Poco frecuentes:* alteraciones gastrointestinales, rectorragia

#### *Trastornos hepatobiliares*

*Poco frecuentes:* ictericia

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Frecuentes:* erupción cutánea, alopecia o falta de crecimiento del pelo, acné

*Poco frecuentes:* melasma, cloasma, prurito, escleroderma

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

*Frecuentes:* dolor de espalda, calambres en las piernas

*Poco frecuentes:* artralgia, osteoporosis

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

*Muy frecuentes:* irregularidades menstruales (hemorragia y/o amenorrea)

*Frecuentes:* dolor pélvico, dolor en las mamas, leucorrea

*Poco frecuentes:* galactorrea, dispareunia, quistes vaginales, nódulos mamarios o hemorragia por el pezón, cambios en el tamaño de las mamas, hiperplasia uterina, dismenorrea, ausencia de reaparición de la fertilidad, prevención de la lactancia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*

*Muy frecuentes:* astenia (debilidad o fatiga), cambios en el peso

*Frecuentes:* edema, hinchazón

*Poco frecuentes:* dolor de pecho, pirexia, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en laS axilas, sed

*Exploraciones complementarias*

*Poco frecuentes:* disminución de la tolerancia a la glucosa

En la experiencia postcomercialización raramente se han observado casos de osteoporosis, incluyendo fracturas osteoporóticas notificadas en pacientes a las que se les administró Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable.

#### **4.9. Sobredosis**

La interrupción del tratamiento es suficiente, sin necesidad de ninguna medida adicional.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Progestágenos. Derivados del (4) pregneno.

Clasificación ATC: G03DA

El acetato de medroxiprogesterona presenta propiedades anti-estrogénicas, anti-androgénicas y anti-gonadotróficas.

Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable, cuando se administra a la dosis habitual, inhibe la secreción de la gonadotropina hipofisaria con la consiguiente inhibición de la maduración folicular y de la ovulación.

### *Cambios en la DMO en mujeres adultas*

En un ensayo clínico controlado en mujeres adultas que estaban utilizando Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable (150 mg vía intramuscular) durante 5 años, se observó una disminución media del 5-6% en la DMO de la columna vertebral y cadera, en comparación con el grupo control, que no presentó cambios significativos. La disminución en la DMO fue más pronunciada durante los 2 primeros años de su utilización, disminuyendo menos en los años posteriores. Se observaron cambios en la DMO promedio de la columna lumbar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% y -5,38%, a los 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Las disminuciones medias en la DMO de la cadera y del cuello del fémur fueron similares (ver Tabla 1).

Tras la interrupción del uso de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable (150 mg vía intramuscular), se produjo una recuperación parcial de la DMO durante los dos años posteriores al periodo de tratamiento. Una mayor duración del tratamiento se asoció a un menor índice de recuperación de masa ósea.

Tabla 1. Cambios medios porcentuales en los valores basales de la DMO en mujeres adultas por zona ósea y cohorte, tras 5 años de tratamiento con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable y tras 2 años posteriores al tratamiento o 7 años de observación (controles)

Tiempo en el estudio	Columna vertebral		Cadera		Cuello del fémur	
	Depo-Progevera	Control	Depo-Progevera	Control	Depo-Progevera	Control
5 años*	n=33 -5,38%	n=105 0,43%	n=21 -5,16%	n=65 0,19%	n=34 -6,12%	n=106 -0,27%
7 años**	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=39 0,94%	n=13 -5,38%	n=63 -0,11%

\* El grupo de tratamiento estaba constituido por mujeres a las que se les administró Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable durante 5 años y el grupo control por mujeres que no utilizaron un anticonceptivo hormonal durante este periodo de tiempo.

\*\* El grupo de tratamiento estaba constituido por mujeres a las que se les administró Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable durante 5 años y a las que se les hizo un seguimiento posterior durante 2 años, y el grupo control estuvo formado por mujeres que no utilizaron un anticonceptivo hormonal durante 7 años.

### *Cambios en la DMO en mujeres adolescentes (12-18 años)*

Los resultados de un ensayo clínico abierto con Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable (150 mg vía intramuscular cada 12 semanas hasta 5 años), realizado en mujeres adolescentes (12-18 años), también muestran que el uso intramuscular de Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable se asocia con una disminución significativa de la DMO. La disminución media en la DMO de la columna lumbar fue del 4,2% después de 5 años; las disminuciones medias en la cadera y en el cuello del fémur fueron del 6,9% y 6,1%, respectivamente. En cambio, en la mayoría de las adolescentes aumentó significativamente la DMO durante el periodo de crecimiento posterior a la menarquía. Los datos preliminares de un pequeño número de adolescentes han mostrado una recuperación parcial de la DMO durante los dos años siguientes de haber interrumpido el tratamiento.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El acetato de medroxiprogesterona para administración parenteral es un esteroide progestágeno de acción prolongada.

La prolongada duración de su acción deriva de su lenta absorción que se va produciendo desde el lugar de la inyección.

Tras la administración de una dosis de 150 mg/ml de acetato de medroxiprogesterona se alcanzaron niveles plasmáticos de  $1,7 \pm 0,3$  nmol/l. Dos semanas después los niveles fueron  $6,8 \pm 0,8$  nmol/l. Las concentraciones volvieron a los niveles iniciales a las 12 semanas. A dosis más bajas, los niveles plasmáticos del acetato de medroxiprogesterona parecen estar relacionados directamente con la dosis administrada. No se demostró la acumulación plasmática en el tiempo. El acetato de medroxiprogesterona se elimina vía fecal y por excreción urinaria. La semivida plasmática es de unas seis semanas tras una única inyección intramuscular. Se han observado al menos 11 metabolitos. Todos se excretan en la orina, algunos, aunque no todos, conjugados.

### **5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad**

Según los estudios toxicológicos realizados con acetato de medroxiprogesterona en animales de experimentación (ratones), la  $DL_{50}$  tras la administración oral es superior a 10.000 mg/Kg y de 6.985 mg/kg tras la administración intraperitoneal.

No se observó ningún efecto tóxico tras la administración oral en ratas y ratones (334 mg/kg/día) y perros (167 mg/kg/día) tratados durante 30 días.

Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día durante 6 meses no mostraron ningún efecto tóxico a los niveles analizados.

A las dosis más altas el único efecto que se observó fue la aparición de efectos hormonales esperados.

Los estudios de teratogénesis realizados en perros Beagle hembra gestantes, tratadas con dosis de 1, 10 y 50 mg/kg/día, administrada por vía oral, mostraron hipertrofia del clítoris en las crías hembra nacidas de animales tratadas con la dosis más alta.

No se encontraron anomalías en las crías macho.

No se observó ninguna disminución de la fertilidad en las investigaciones posteriores realizadas para verificar la capacidad reproductiva de las hembras nacidas de animales tratadas con acetato de medroxiprogesterona,

Los estudios de toxicidad a largo plazo realizados con acetato de medroxiprogesterona administrada vía parenteral en monos, perros y ratas revelaron los siguientes efectos:

- 1) Perros Beagle hembra tratados con dosis de 3 y 75 mg/kg cada 90 días durante 7 años, desarrollaron nódulos mamarios, que también se observaron en el grupo control. Los nódulos detectados en el grupo control eran de naturaleza intermitente, mientras que los del grupo tratado eran más numerosos, persistentes y de mayor tamaño. Dos de los animales tratados con la dosis más alta desarrollaron tumores mamarios malignos.
- 2) Dos monos tratados con dosis de 150 mg/kg cada 90 días durante 10 años, desarrollaron carcinoma uterino indiferenciado. Esto no se observó ni en el grupo control ni en el grupo tratado con dosis de 3 y 30 mg/kg cada 90 días durante 10 años. Se observaron nódulos mamarios de naturaleza intermitente en los animales del grupo control y en el grupo tratado con dosis de 3 y 30 mg/kg, mientras que no se observó en el grupo tratado con la dosis de 150 mg/kg.

Tras la autopsia (10 años después), se encontraron nódulos en sólo 3 monos pertenecientes al grupo tratado con la dosis de 30 mg/kg.

Los resultados analíticos histopatológicos demostraron la naturaleza hiperplásica de estos nódulos.

- 3) No se observaron cambios ni en el útero ni en las glándulas mamarias de ratas tratadas durante 2 años.

Los estudios de mutagénesis realizados con el test de Ames y con el test de micronúcleos han demostrado la ausencia de efecto mutagénico del acetato de medroxiprogesterona.

Otros estudios han puesto de manifiesto la falta de efectos sobre la fertilidad en la primera y segunda generación de los animales observados.

No se ha determinado si estas observaciones pueden referirse también a humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Polietilenglicol, polisorbato 80, cloruro de sodio, parahidroxibenzoato de metilo o metilparabén (E-218), parahidroxibenzoato de propilo o propilparabén (E-216) y agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Período de validez**

60 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Vial de vidrio tipo I de 1 ml, con tapón de caucho y cápsula de aluminio.

### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Agitar el vial antes de su utilización.

Para un solo uso.

Utilizar inmediatamente tras su apertura.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer S.L.

Avda. de Europa, 20-B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

**8. NÚMERO[S] DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

46.983

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

20 de diciembre de 1968/ Diciembre de 2003

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre de 2007