

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Depo-Provera[®]
Medroxiprogesterona
Suspensión
150 mg/mL
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DEPO-PROVERA[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

Fórmula para frasco ampula

Cada frasco ampula contiene:

Acetato de medroxiprogesterona (AMPD)	150 mg
Vehículo cbp	1 mL

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene:

Acetato de medroxiprogesterona (AMPD)	150 mg
Vehículo cbp	1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción

La suspensión inyectable (IM) de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) está indicada para:

- Anticoncepción

Ginecología

La suspensión inyectable IM de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) está indicada para:

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

Uso a largo plazo

Debido a que la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) puede ocurrir en mujeres premenopáusicas que utilizan inyecciones de AMPD durante periodos prolongados (ver sección Precauciones generales - Contraindicaciones Adicionales para Formulación o Uso Especifico. *Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables*: Pérdida de Densidad mineral ósea y sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudios sobre Densidad Mineral Ósea), debe considerarse una evaluación riesgo/beneficio que además tome en consideración la disminución de DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños

AMPD IM no está indicada antes de la menarquia. Existe información disponible en mujeres adolescentes (12-18 años) (Ver sección Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, *Cambios en DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)*). Se espera que la seguridad y efectividad de AMPD IM sea la misma que para mujeres adolescentes post- menarquia y mujeres

adultas.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

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

Mecanismo de Acción

AMP es una progestina sintética (estructuralmente relacionada con la hormona progesterona endógena) que ha demostrado tener varias acciones farmacológicas en el sistema endócrino:

- Inhibición de gonadotropinas de la pituitaria (hormona folículo estimulante (HFE) y hormona luteinizante (HL));
- Disminución de los niveles sanguíneos de hidrocortisona y HACT;
- Disminución de la testosterona circulante;
- Disminución de los niveles de estrógeno circulante (como resultado de la inhibición de HFE y la inducción enzimática de reductasa hepática que produce mayor depuración de testosterona y menor conversión de andrógenos a estrógenos).

Todas estas acciones producen varios efectos farmacológicos, como se describe a continuación.

Anticoncepción

Cuando AMPD se administra parenteralmente, a la dosis recomendada para mujeres, inhibe la secreción de gonadotropinas lo que eventualmente previene la ovulación y maduración folicular y provoca engrosamiento del moco cervical que inhibe la entrada de los espermatozoides en el útero.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrado oralmente o parenteralmente a las dosis recomendadas en mujeres con estrógeno endógeno adecuado, transforma el endometrio de proliferativo a secretor. Se han reportado efectos androgénicos y anabólicos, pero el medicamento aparentemente carece de actividad estrogénica significativa. Mientras que administrado parenteralmente AMPD inhibe la producción de gonadotropina, lo que eventualmente previene la ovulación y maduración folicular; información disponible indica que esto no ocurre cuando se administra la dosis recomendada usualmente en forma de una dosis única diaria.

Oncología

AMP ha demostrado actividad anti-tumoral. Cuando AMP es administrado a pacientes a altas dosis (por vía oral o inyección IM) es efectivo en el tratamiento paliativo de neoplasmas malignos que responden a hormonas.

Estudios Clínicos

Estudios sobre Densidad Mineral Ósea (DMO)

Cambios de DMO en Mujeres Adultas

En un estudio clínico controlado no aleatorizado que compara mujeres adultas que utilizan inyecciones del anticonceptivo AMPD (150 mg IM) por hasta 5 años con mujeres que eligieron no usar ningún anticonceptivo hormonal, 42 mujeres que utilizaron AMPD completaron un tratamiento de 5 años realizando por al menos un seguimiento de medición de la DMO después de suspender el AMPD. Entre las usuarias de AMPD, la DMO disminuyó durante los primeros 2 años de uso, con pequeñas disminuciones en los años siguientes. Se reportaron cambios promedio en DMO de 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 DMO de toda la cadera y cuello femoral fueron similares. No hubo cambios significativos en la densidad mineral ósea en las mujeres del grupo control durante el mismo periodo de tiempo.

Recuperación post-tratamiento de la DMO en mujeres adultas.

En el mismo estudio poblacional hubo una recuperación parcial de la DMO hacia los valores basales durante un periodo de 2 años después de suspender el uso de la inyección de AMPD (150 mg IM).

Después de 5 años de tratamiento con AMPD inyectable (150 mg IM), el cambio porcentual de la media en la DMO basal fue de -5.4%, -5.2% y -6.1% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral respectivamente, mientras que las mujeres del grupo control no tratadas, durante el mismo intervalo de tiempo, mostraron cambios en la media basal de +/- 0.5% o menos en los mismos sitios del esqueleto. Dos años después de suspender la inyección de DMPA, aumentó la media de DMO en los 3 sitios del esqueleto, pero el déficit se mantuvo: -3.1%, -1.3% y -5.4% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral respectivamente. Al mismo tiempo, las mujeres del grupo control mostraron cambios en la media de la DMO basal de 0.5%, 0.9% y -0.1% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

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

El efecto del uso de AMPD inyectable (150 mg IM) sobre la DMO por más de 240 semanas (4.6 años) se evaluó en un estudio clínico abierto no comparativo de 159 mujeres adolescentes (12-18 años) que eligieron comenzar el tratamiento con AMPD; 114 de los 159 participantes utilizaron AMPD continuamente (4 inyecciones durante un periodo de 60 semanas) e hicieron mediciones de la DMO a la semana 60. La DMO disminuyó durante los primeros 2 años de uso con pocos cambios en los años subsecuentes. Después de 60 semanas de uso de AMPD, los cambios porcentuales de la media de la DMO basal fueron -2.5%, -2.8% y -3.0% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente. Un total de 73 sujetos continuaron usando el AMPD durante 120 semanas; los cambios porcentuales de la media de la DMO basales fueron -2.7%, -5.4% y -5.3% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente. Un total de 28 sujetos continuaron usando el AMPD durante 240 semanas; el cambios porcentuales de la media de la DMO basal fueron -2.1%, -6.4% y -5.4% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

Recuperación post-tratamiento de la DMO en adolescentes

En el mismo estudio, 98 participantes adolescentes recibieron al menos 1 inyección de AMPD y al menos una medición de la DMO después de suspender el uso de AMPD, con tratamiento de AMPD durante un máximo de 240 semanas (equivalente a 20 inyecciones de AMPD) y el seguimiento al post-tratamiento que se extendió hasta por 240 semanas después de la última inyección de AMPD. La mediana del número de inyecciones recibidas durante la fase de tratamiento fueron 9. En el momento de la inyección final de AMPD, los cambios porcentuales de la DMO basales fueron -2.7%, -4.1% y -3.9% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente. Con el tiempo este significativo déficit de DMO es totalmente recuperado después de la suspensión de AMPD. La recuperación completa requirió 1 año para la columna lumbar, 4.6 años para la cadera total y 3.4 años en el cuello femoral. La duración prolongada del tratamiento y el tabaquismo se asocian con una recuperación más lenta. (Ver sección Precauciones generales – Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico – Anticoncepción/Endometriosis – Formulaciones Inyectables; Pérdida de Densidad Mineral Ósea (DMO)).

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

Un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la asociación entre la inyección de AMPD y la incidencia de fracturas óseas se llevó a cabo en 312,395 usuarias de anticonceptivos en el Reino Unido. La tasa de incidencia de fracturas fueron comparadas antes y después del inicio de AMPD y también entre la usuarias de AMPD y mujeres que utilizan otros anticonceptivos pero no tenían registrado el uso de AMPD. Entre las mujeres que usan el AMPD, el uso de AMPD no se asocia con un aumento del riesgo de fractura (proporción de la tasa de incidencia = 1.01, IC del 95%: 0.92 a 1.11, comparando el periodo de estudio de seguimiento con hasta 2 años de observación antes del uso de AMPD). Sin embargo las usuarias de AMPD tenían más fracturas con las que no lo usaban, no solo después del primer uso de anticonceptivos (TIR = 1.23; IC del 95%: 1.16 a 1.30), sino también antes del primer uso de anticonceptivos (TIR = 1.28; IC del 95%: 1.70 a 1.53).

Además, las fracturas óseas en los sitios específicos característicos de las fracturas osteoporóticas por fragilidad (columna vertebral, cadera, pelvis) no fueron más frecuentes entre las usuarias de AMPD en comparación con las no-usuarias (TIR = 0.95, IC 95% 0.74 a 1.23), no hubo ninguna evidencia de que el uso prolongado de AMPD (2 años o más) confiere mayor riesgo de fractura en comparación con menos de 2 años de uso.

Estos datos demuestran que las usuarias de AMPD tienen un perfil de riesgo de fractura intrínsecamente diferente a los que no fueron usuarias por razones no relacionadas con el uso de

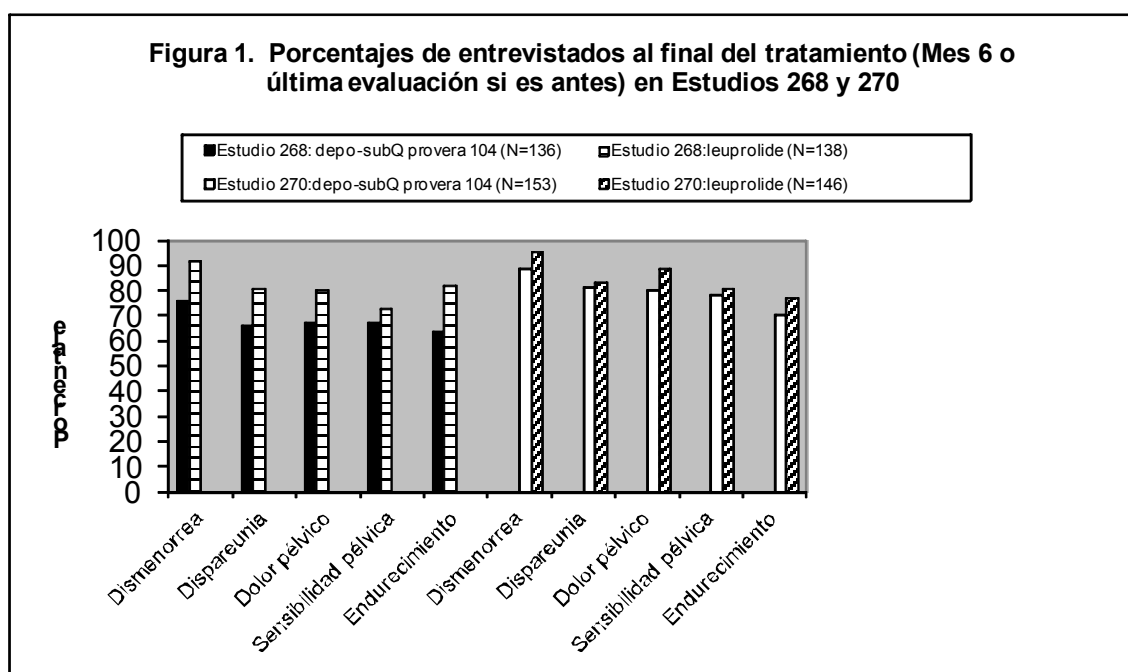
AMPD.

El mayor seguimiento en este estudio fue de 15 años; por lo tanto, los posibles efectos del AMPD, que podría extenderse más allá de 15 años de seguimiento no se pueden determinar.

Estudios sobre Endometriosis

La eficacia de AMPD-SC en la disminución de dolor asociado con endometriosis en mujeres con signos y síntomas de endometriosis fue demostrada en dos estudios controlados con un comparador activo. Cada estudio evaluó la disminución en el dolor asociado con endometriosis durante 6 meses de tratamiento y la recurrencia de los síntomas durante 12-meses post-tratamiento. Los sujetos tratados con AMPD-SC por 6 meses recibieron una dosis de 104 mg cada 3 meses (2 inyecciones), mientras que las mujeres tratadas con micro-esferas de leuprorelina por 6 meses recibieron una dosis de 11.25 mg cada 3 meses (2 inyecciones) o 3.75 mg cada mes (6 inyecciones). El estudio 268 fue realizado en EU y Canadá y reclutó 274 sujetos (136 que recibían AMPD-SC y 138 que tomaban leuprorelina). El estudio 270 fue realizado en Sudamérica, Europa y Asia, y reclutó 299 sujetos (153 con AMPD-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 periodo 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 en la severidad del síntoma o signo de ≥ 1 punto en la escala de 0 a 3, en comparación con el inicio

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 AMPD-SC se limitó a seis meses. La información sobre la duración del beneficio con un tratamiento más prolongado no está disponible.

Los sujetos registraron diariamente la ocurrencia y severidad de los sofocos. De los usuarios de AMPD-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

El estudio ECE (0.625 mg)/ AMP (2.5 mg) de WHI reclutó 16,608 mujeres post-menopáusicas de 50-79 años con útero intacto al inicio, para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia combinada en comparación con el placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El desenlace primario fue la incidencia de Cardiopatía Isquémica (CHD) (infarto al miocardio no-fatal y muerte CHD), donde el cáncer invasivo de mama fue el efecto primario adverso estudiado. El estudio fue suspendido antes de lo programado después de un seguimiento promedio de 5.2 años (duración planeada de 8.5 años) porque de acuerdo con la regla predefinida de discontinuación, el mayor riesgo de eventos de cáncer de mama y eventos cardiovasculares excedió los beneficios especificados incluidos en el “índice global” (ver Sección Precauciones Generales, Cáncer de Mama).

La terapia combinada ECE/AMP reportó una disminución considerable en fracturas osteoporóticas (23%) y fracturas totales (24%).

Estudio con un Millón de Mujeres (MWS por sus siglas en inglés)

El MWS fue un estudio cohorte prospectivo que reclutó 1,084,110 mujeres en el Reino Unido de 50-64 años de las cuales 828,923, con un periodo definido desde la menopausia, fueron incluidas en el análisis principal de riesgo de cáncer de mama con respecto al TH. En total, 50% de la población del estudio había usado TH en algún momento. Las usuarias más recientes de TH al inicio reportaron el uso de preparaciones que contenían sólo estrógeno (41%) o combinaciones de estrógeno-progestina (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2.6 años para el análisis de la incidencia de cáncer y 4.1 años para el análisis de la mortalidad (ver Sección Precauciones Generales, Cáncer de Mama).

Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS, por sus siglas en inglés)

Los estudios HERS y HERS II fueron dos estudios aleatorizados de prevención secundaria prospectivos sobre los efectos a largo-plazo del régimen oral continuo combinado ECE/AMP (0.625 mg ECE más 2.5 mg AMP) en mujeres menopáusicas con CHD (ver sección Contraindicaciones, Trastornos cardiovasculares). 2,763 mujeres menopáusicas con una edad promedio de 66.7 años y con útero intacto fueron reclutadas en este estudio. La duración promedio del seguimiento fue 4.1 años para HERS y 2.7 años adicionales (para un total de 6.8 años) para HERS II (ver Sección Precauciones Generales, Trastornos Cardiovasculares.)

Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS por sus siglas en inglés)

El WHIMS, un sub-estudio de WHI, reclutó 4,532 mujeres menopáusicas básicamente sanas de 65 a 79 años para evaluar los efectos de EEC/AMP (0.625 mg ECE más 2.5 mg AMP) o ECE-solo (0.625 mg) en la incidencia de demencia probable en comparación con un placebo. La duración promedio del seguimiento fue 4.05 años para el ECE/AMP (ver Sección Precauciones Generales, Demencia).

Propiedades Farmacocinéticas

Formulaciones Parenterales (intramusculares)

Absorción: Después de la administración parenteral (intramuscular) AMP es liberado lentamente produciendo niveles bajos pero persistentes en la circulación. Inmediatamente después de la inyección parenteral (intramuscular) de 150 mg/mL AMP, los niveles en plasma fueron 1.7 ± 0.3 nmol/L.

Dos semanas después, los niveles fueron 6.8 ± 0.8 nmol/L. El tiempo promedio hasta el nivel máximo es aproximadamente 4 a 20 días después de la dosis parenteral (intramuscular). Los niveles de acetato de medroxiprogesterona en el suero disminuyen gradualmente y permanecen relativamente constantes acerca de 1 ng/mL por 2-3 meses. Los niveles circulantes pueden ser detectados durante 7 a 9 meses después de la inyección parenteral (intramuscular).

Distribución: AMP está ligado a la proteína aproximadamente en un 90 a 95 %. El volumen de distribución reportado es 20 ± 3 litros. El acetato de medroxiprogesterona cruza la barrera hematoencefálica, y la barrera placentaria (ver sección Embarazo y lactancia). Bajos niveles de acetato de medroxiprogesterona han sido detectados en la leche materna de mujeres amamantando (ver sección Embarazo y lactancia) que reciben 150 mg of acetato de medroxiprogesterona vía IM.

Metabolismo: AMP es metabolizado en el hígado.

Eliminación: La vida media de eliminación después de una inyección parenteral (intramuscular) es de aproximadamente 6 semanas. El acetato de medroxiprogesterona es excretado principalmente en las heces, vía excreción biliar. Aproximadamente 30 % de una dosis parenteral (intramuscular) es excretado en la orina después de 4 días.

6. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo comprobado o sospecha de embarazo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida a AMP o a algún componente del medicamento

Contraindicación(es) adicional(es) para el Uso Específico

- Anticoncepción/Ginecología: Malignidad conocida o sospecha de malignidad en mamas

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.
- AMP puede causar algún grado de retención de fluidos, por lo tanto, debemos tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas pre-existentes que podría ser afectado adversamente por una retención de fluidos.
- Los pacientes con historia de tratamiento de depresión clínica deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con AMP.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar menor tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciban dicha terapia.
- El patólogo (laboratorio) debe ser notificado del uso del paciente de AMP si se somete tejido endometrial o endocervical a análisis.
- El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:
 - a. Esteroides urinarios/plasma (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas urinarias/plasma (por ejemplo: HL y HFE)
 - c. Globulina ligada a la hormona sexual
- El medicamento no debe ser administrado de nuevo hasta realizar el análisis para confirmar, si existe una pérdida súbita parcial o total de visión o si existe un inicio repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.
- No se ha asociado AMP con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda discontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV al ser tratados con AMP.

Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Anticoncepción / Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de Densidad mineral Ósea (DMO)

El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles de estrógeno en el suero en mujeres premenopáusicas y se asocia con una pérdida estadísticamente considerable de DMO porque el metabolismo óseo se adapta a un menor nivel de estrógeno. La pérdida ósea puede ser mayor al aumentar la duración de uso y puede no ser totalmente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de AMPD durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de la creación ósea, reducirá la masa ósea máxima. Tanto en mujeres adultas como adolescentes la disminución de DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible cuando se discontinúa la inyección de AMPD y la producción de estrógeno ovárico aumenta (ver sección Propiedades Farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*; Estudios sobre DMO). Después de interrumpir la inyección de Depo-provera en las adolescentes, la recuperación total de la DMO media requiere 1 año en la columna lumbar, 4.6 años en la cadera total y 3.4 años en el cuello femoral (ver sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios de DMO –Recuperación post-tratamiento de la DMO en adolescentes).

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de que la inyección de AMPD fue discontinuado y la recuperación parcial de la media de la DMO basal se observó en la cadera total, el cuello femoral y columna lumbar (ver sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios

clínicos, Estudios de DMO – Cambios de DMO en Mujeres Adultas). En un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos femeninos mostró que el uso de la inyección Depo-provera no tiene efecto en el riesgo de la mujer de fracturas osteoporóticas o no-osteoporóticas (véase sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, estudios de DMO – Relación de la incidencia de fracturas con el uso de AMPD inyectable (150 mg IM) a la no utilización 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 AMPD-SC fueron comparados vs. 6 meses de tratamiento con leuprorelina. Posteriormente, los sujetos fueron observados, sin recibir terapia alguna, durante otros 12 meses.

El porcentaje de pacientes con una disminución del 5% o más de DMO fue estadísticamente mayor en el grupo con leuprorelina vs. AMPD-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 AMPD-SC o Leuprolida y 6 Meses después de Suspendir el Tratamiento (Estudios 268 y 270 Combinados)

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

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

** chi-cuadrada

Deben considerarse otros métodos anticonceptivos o de tratamiento endometrial en el análisis riesgo/beneficio para el uso de la inyección de AMPD en mujeres con factores osteoporóticos como:

- Uso crónico de alcohol y/o tabaco
- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo: anticonvulsivos o corticosteroides
- Bajo índice de masa corporal (IMC) o trastornos alimenticios, por ejemplo: anorexia nervosa o bulimia
- Enfermedad metabólica ósea
- Fuerte historia familiar de osteoporosis

Se recomienda a todos los pacientes una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D

Anticoncepción

- La mayor parte de las mujeres que usan suspensiones inyectables de AMPD, experimentan trastornos en sus patrones de sangrado menstrual (por ejemplo: sangrado irregular o impredecible/goteo [manchado], raramente, sangrado intenso o continuo). Conforme las mujeres continúan usando la suspensión inyectable de AMPD, menor número de mujeres experimentan sangrado irregular y más experimentan amenorrea.
- La supervisión controlada de casos a largo-plazo de usuarias de la suspensión inyectable de AMPD reportó un aumento ligero o ninguno en el riesgo de cáncer de mama y ningún aumento del riesgo de cáncer ovárico, hepático, o cervical y un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer endometrial.
- La suspensión inyectable de AMPD vía IM reporta un efecto anticonceptivo prolongado. El tiempo promedio de anticoncepción después de la última inyección, para quienes conciben es de 10 meses con un rango de 4 a 31 meses, y no existe relación con la duración del uso.
- Las mujeres tendieron a aumentar de peso durante la terapia con AMPD.

- Si se desarrolla ictericia, se debe considerar no volver a administrar el medicamento.
- Los pacientes deben ser informados de que la suspensión inyectable de AMPD no los protege contra infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal) – Todas las Formulaciones:

Otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal (TH) no fueron analizadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y en ausencia de información comparable, debemos asumir que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de progestina/estrógeno oral por mujeres menopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*) han reportado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinaciones de estrógeno/progestina como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios de observación, el riesgo relativo aumentó con la duración del uso (ver sección Dosis y vía de Administración). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

En varios estudios epidemiológicos no se reportó mayor riesgo general de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables en depósito en comparación con las no-usuarias. Sin embargo, se reportó un mayor riesgo relativo (por ejemplo: 2.0 en un estudio) en mujeres que usaban en ese momento progestágenos inyectables en depósito o que los habían usado unos años antes. No podemos inferir a partir de estos datos si este mayor índice de diagnósticos de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a una mayor supervisión entre dichas usuarias actuales a los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o a una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestinas no deben ser usados para la prevención de enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral (EVC), y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria

No existe evidencia con base en estudios aleatorizados controlados, de beneficio cardiovascular con estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinados continuos. Dos estudios clínicos extensos [WHI ECE/AMP y Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) reportó un posible mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso sin beneficios generales.

En el estudio WHI ECE/AMP, un mayor riesgo de eventos de Cardiopatía Isquémica (CHD) (definidos como infarto al miocardio no fatal y muerte CHD) fue reportado en mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10,000 persona-años). El aumento en el riesgo TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Enfermedad vascular cerebral

En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó un mayor riesgo de accidente cardiovascular en las mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10,000 persona-años). El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Tromboembolismo venoso / Embolia pulmonar

La Terapia hormonal (TH) está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó una tasa del doble de casos de TEV, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres que tomaban ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron un placebo. El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Precauciones generales).

Demencia

El Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS, por sus siglas en inglés) (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia, Propiedades farmacocinéticas, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un mayor riesgo de probable demencia en mujeres menopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, el tratamiento ECE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir demencia o DCL en mujeres de 65 años o mayores

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógeno sólo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con mayor riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Usuarios previos de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina no reportaron mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no reportaron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el estrógeno junto con la progestina aumentó el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio, mujeres que usan HRT reportan mayor riesgo de cáncer de ovario fatal.

Recomendación de Historia y Examen Físico

Debemos realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pre-tratamiento y exámenes físicos periódicos deben incluir una referencia especial a la presión sanguínea, las mamas, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Ginecología-Formulaciones Inyectables

Anovulación prolongada con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos pueden presentarse después de la administración de una sola dosis o una dosis múltiple inyectable de AMPD.

Oncología

- AMP puede producir síntomas similares al Cushing.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar supresión de la función adrenal. AMP puede disminuir ACTH y los niveles sanguíneos de hidrocortisona. El médico/laboratorio debe ser notificado de que además de los biomarcadores endocrinos mencionados en la sección Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para Uso, el uso de AMP en las indicaciones de oncología puede causar también insuficiencia adrenal parcial (disminución en la respuesta del eje-pituitaria-adrenal) durante la prueba con metirapona. Así pues, la capacidad de la corteza adrenal de responder a ACTH debe ser demostrada antes de administrar metirapona.
- Anovulación prolongada con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos puede ocurrir después de la administración de una o varias dosis inyectables de AMPD.

Formulaciones Parenterales y Dosis Altas (por ejemplo: uso en Oncología en mujeres premenopáusicas)

Disminución de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios sobre los efectos en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración oral de AMP o las altas dosis de AMPD vía parenteral (por ejemplo: para uso oncológico). Podría ser apropiado evaluar DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo-plazo (ver arriba – Pérdida de Densidad Mineral Ósea).

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto del acetato de medroxiprogesterona en la habilidad para manejar y usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

AMP está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes sugieren, bajo ciertas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre de gestación y anomalías genitales en los fetos.

Los hijos de embarazos involuntarios que ocurren 1 a 2 meses después de la inyección de la suspensión inyectable de AMPD pueden presentar mayor riesgo de bajo peso al nacer que eventualmente se asocia con mayor riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo debido a que los embarazos durante el tratamiento con AMPD son poco comunes. No existe información definitiva sobre las demás formulaciones de AMP (ver sección Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones parenteral (intramuscular): Distribución).

Si la paciente se embaraza al estar usando este medicamento, esa paciente debe ser notificada de inmediato sobre el peligro potencial al feto.

Lactancia

AMP y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto representa un riesgo para el niño lactante, (ver sección Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones parenteral (intramusculares): Distribución).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan en base al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clases de órgano sistema (SOC por sus siglas en inglés).

ANTICONCEPCIÓN Formulación Intramuscular (IM):

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, sensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución del libido
Trastornos del Sistema Nervioso	Convulsiones, mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos Vasculares	Embolismo y trombosis, sofocos
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náusea, distensión abdominal
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, alopecia, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida, prurito, salpullido
Trastorno músculo esquelético y de tejido conectivo y hueso	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico, vaginitis, amenorrea, dolor en las mamas, , flujo vaginal, sensibilidad de las mamas

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Retención de líquidos, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección *
Investigaciones	Densidad ósea disminuida, tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso

*RAM identificada después de la comercialización

Eventos adversos adicionales reportados durante la experiencia post-venta:

Formulaciones Intramusculares:

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

Es importante observar que en pacientes que reciben DMPA IM), se han reportado respuestas anafilácticas, eventos tromboembólicos y algunos casos raros de osteoporosis incluyendo fracturas osteoporóticas.

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones Excepto para Formulación Subcutánea

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anaflactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, , somnolencia
Trastornos vasculares	Embolismo y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida, urticaria prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor de las mamas, sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso

*RAM identificada después de la comercialización

ONCOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Efectos de corticoesteroides, anovulación prolongada
Trastornos del metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus exacerbada, hipercalcemia, fluctuación del peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión, confusión, nerviosismo, insomnio, euforia, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	Infarto cerebral, dolor de cabeza, mareos, pérdida de concentración, somnolencia, efectos adrenérgicos temblores
Trastornos oculares	Embolia y trombosis retinal, catarata diabética, discapacidad visual
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estreñimiento, náuseas y sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido e hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y del Sistema urinario	Glucosuria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado) amenorrea, erosiones cervicales uterinas, flujo cervical, galactorrea, dolor en las mamas, disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la presión arterial, recuento de las pruebas de función hepática anormal, aumento de glóbulos blancos, aumento del recuento plaquetario.

* RAM identificada después de la comercialización

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La aminoglutetimida, administrada simultáneamente con altas dosis de AMP oral puede disminuir considerablemente las concentraciones de acetato de medroxiprogesterona en el suero. Los usuarios de altas dosis de AMP oral deben ser informados sobre la posibilidad de una disminución de la eficacia con el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza principalmente in vitro por hidroxilación a través de CYP3A4. No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores de CYP3A4 sobre el AMP y por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de estos últimos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Los siguientes resultados de laboratorio pueden ser alterados por el uso de la terapia con estrógeno más progestina:

1. Tiempo acelerado de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria; incremento en la cuenta plaquetaria; incremento en los factores II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo VII-X, IX, X, XII, complejo II-VII-X, y beta-

tromboglobulina; disminución en los niveles de anti-factor Xa y antitrombina III, disminución en la actividad de antitrombina III; incremento en los niveles de fibrinógeno y en la actividad del fibrinógeno; incremento en el antígeno del plasminógeno y su actividad.

2. Incremento en los niveles de la globulina enlazada a la tiroidea (TBG) para incrementar los niveles de circulación total de la hormona tiroidea, de acuerdo a las mediciones de yodo ligado a proteínas (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo, la disminución en la absorción de la resina T3 se refleja por la elevación de TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres permanecen sin alteración. Los pacientes bajo terapia de reemplazo tiroideo pueden requerir altas dosis de hormona tiroidea.
3. Otras proteínas enlazadas pueden incrementarse en suero (p. ej., globulina enlazada a corticosteroide (CBG), globulina enlazada a hormona sexual (SHBG) que conlleva a incrementar el corticosteroide y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin alteración. Otras proteínas plasmáticas pueden incrementarse (sustrato de angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
4. Incremento en plasma de las concentraciones de sub-fracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción en las concentraciones de colesterol LDL, incremento en los niveles de triglicéridos.
5. Trastorno del Metabolismo de la glucosa

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración parenteral (intramuscular) a largo-plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMPD) produce tumores mamarios en perros *beagle*. No se reportó evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de AMP oral a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de estudios de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona a altas dosis es un medicamento anti-fertilidad y se esperaría que altas dosis alteren la fertilidad hasta suspender el tratamiento.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: INTRAMUSCULAR

La suspensión inyectable debe agitarse bien antes de usarse.

Anticoncepción

Las suspensiones inyectables de AMPD intramuscular (IM) deben agitarse vigorosamente antes de usarse para asegurar que la dosis administrada represente una suspensión uniforme.

Intramuscular (IM)

La dosis recomendada es 150 mg de suspensión inyectable de AMPD cada 3 meses (12-13 semanas) administrada vía inyección intramuscular en el glúteo o músculo deltoides.

La suspensión IM no ha sido formulada para inyección subcutánea.

Primera Inyección

La inyección inicial IM debe ser administrada durante los primeros 5 días después del inicio de un periodo menstrual normal; en el término de 5 días después del parto si no hay lactancia materna; o, si se está amamantando exclusivamente, a las 6 semanas postparto o posteriormente.

Segunda inyección e inyecciones subsiguientes

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

Cambio de otros métodos de anticoncepción

Cuando cambiamos de otros métodos anticonceptivos, (AMPD IM o SC) debe administrarse de forma

que asegure la protección anticonceptiva continua con base en el mecanismo de acción de ambos métodos, (por ejemplo: los pacientes que cambian de anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de AMPD en el término de 7 días después de tomar su última píldora activa).

Ginecología

El uso del tratamiento combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la menor duración de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos para cada caso individual, y debe ser evaluado periódicamente. (ver sección Precauciones generales.)

La frecuencia y naturaleza de los reconocimientos médicos periódicos recomendados dependerá de cada mujer. (ver sección Precauciones generales.)

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar una progestina a mujeres sin un útero intacto.

Endometriosis

50 mg o 100 mg de AMPD inyectable vía IM cada 2 semanas por al menos 6 meses.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

150 mg de AMPD inyectable vía IM cada 12 semanas.

Insuficiencia Hepática

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

Insuficiencia Renal

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento para una sobredosis es sintomático y de apoyo.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula de vidrio con 1 mL (150 mg/mL).

Caja de cartón con una jeringa prellenada con 1mL (150 mg/mL).

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica

No se administre durante el embarazo

No se deje al alcance de los niños

Agítese antes de usarse

Su uso puede causar pérdida del calcio almacenado en sus huesos.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante

No se administre si el cierre ha sido violado

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

o a la línea de Pfizer 01800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km 63. Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59742 SSA IV.
® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300CI050587

Fecha de aprobación: 02-May-2018

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	21/SEP/2016
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L. Carpio Pertierra (WHC Medical Manager)
Fecha de Aprobación:	09/SEP/2016
Referencia:	CDSv21.0 (11/JUL/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones generales.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Depo-Provera[®]
Medroxiprogesterona
Suspensión
150 mg/mL
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DEPO-PROVERA[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

Fórmula para frasco ampula

Cada frasco ampula contiene:

Acetato de medroxiprogesterona (AMPD)	150 mg
Vehículo cbp	1 mL

Fórmula para jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene:

Acetato de medroxiprogesterona (AMPD)	150 mg
Vehículo cbp	1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción

La suspensión inyectable (IM) de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) está indicada para:

- Anticoncepción

Ginecología

La suspensión inyectable IM de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) está indicada para:

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

Uso a largo plazo

Debido a que la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) puede ocurrir en mujeres premenopáusicas que utilizan inyecciones de AMPD durante periodos prolongados (ver sección Precauciones generales - Contraindicaciones Adicionales para Formulación o Uso Específico. *Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables*: Pérdida de Densidad mineral ósea y sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudios sobre Densidad Mineral Ósea), debe considerarse una evaluación riesgo/beneficio que además tome en consideración la disminución de DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños

AMPD IM no está indicada antes de la menarquia. Existe información disponible en mujeres adolescentes (12-18 años) (Ver sección Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, *Cambios en DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)*). Se espera que la seguridad y

efectividad de AMPD IM sea la misma que para mujeres adolescentes post- menarquia y mujeres adultas.

5. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo comprobado o sospecha de embarazo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida a AMP o a algún componente del medicamento

Contraindicación(es) adicional(es) para el Uso Específico

- Anticoncepción/Ginecología: Malignidad conocida o sospecha de malignidad en mamas

6. PRECAUCIONES GENERALES

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.
- AMP puede causar algún grado de retención de fluidos, por lo tanto, debemos tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas pre-existentes que podría ser afectado adversamente por una retención de fluidos.
- Los pacientes con historia de tratamiento de depresión clínica deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con AMP.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar menor tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciban dicha terapia.
- El patólogo (laboratorio) debe ser notificado del uso del paciente de AMP si se somete tejido endometrial o endocervical a análisis.
- El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:
 - d. Esteroides urinarios/plasma (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - e. Gonadotrofinas urinarias/plasma (por ejemplo: HL y HFE)
 - f. Globulina ligada a la hormona sexual
- El medicamento no debe ser administrado de nuevo hasta realizar el análisis para confirmar, si existe una pérdida súbita parcial o total de visión o si existe un inicio repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.
- No se ha asociado AMP con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda discontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV al ser tratados con AMP.

Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Anticoncepción / Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de Densidad mineral Ósea (DMO)

El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles de estrógeno en el suero en mujeres premenopáusicas y se asocia con una pérdida estadísticamente considerable de DMO porque el metabolismo óseo se adapta a un menor nivel de estrógeno. La pérdida ósea puede ser mayor al aumentar la duración de uso y puede no ser totalmente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de AMPD durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de la creación ósea, reducirá la masa ósea máxima Tanto en mujeres adultas como adolescentes la disminución de DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible cuando se descontinúa la inyección de AMPD y la producción de estrógeno ovárico aumenta (ver sección Propiedades Farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*; Estudios sobre DMO). Después de interrumpir la inyección de Depo-provera en las adolescentes, la recuperación total de la DMO media requiere 1 año en la columna lumbar, 4.6 años en la cadera total y 3.4 años en el cuello femoral (ver sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios de DMO –Recuperación post-tratamiento de la DMO en adolescentes).

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de que la inyección de AMPD fue descontinuado y la recuperación parcial de la media de la DMO basal se observó en la cadera total, el cuello femoral y columna lumbar (ver sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudios de DMO – Cambios de DMO en Mujeres Adultas). En un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos femeninos mostró que el uso de la inyección Depo-provera no tiene efecto en el riesgo de la mujer de fracturas osteoporóticas o no-osteoporóticas (véase sección Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, estudios de DMO – Relación de la incidencia de fracturas con el uso de AMPD inyectable (150 mg IM) a la no utilización 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 AMPD-SC fueron comparados vs. 6 meses de tratamiento con leuprorelina. Posteriormente, los sujetos fueron observados, sin recibir terapia alguna, durante otros 12 meses.

El porcentaje de pacientes con una disminución del 5% o más de DMO fue estadísticamente mayor en el grupo con leuprorelina vs. DAMP-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 AMPD-SC o Leuprolida y 6 Meses después de Suspendir el Tratamiento (Estudios 268 y 270 Combinados)

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

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

** chi-cuadrada

Deben considerarse otros métodos anticonceptivos o de tratamiento endometrial en el análisis riesgo/beneficio para el uso de la inyección de AMPD en mujeres con factores osteoporóticos como:

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

- Bajo índice de masa corporal (IMC) o trastornos alimenticios, por ejemplo: anorexia nervosa o bulimia
- Enfermedad metabólica ósea
- Fuerte historia familiar de osteoporosis

Se recomienda a todos los pacientes una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D

Anticoncepción

- La mayor parte de las mujeres que usan suspensiones inyectables de AMPD, experimentan trastornos en sus patrones de sangrado menstrual (por ejemplo: sangrado irregular o impredecible/goteo [manchado], raramente, sangrado intenso o continuo). Conforme las mujeres continúan usando la suspensión inyectable de AMPD, menor número de mujeres experimentan sangrado irregular y más experimentan amenorrea.
- La supervisión controlada de casos a largo-plazo de usuarias de la suspensión inyectable de AMPD reportó un aumento ligero o ninguno en el riesgo de cáncer de mama y ningún aumento del riesgo de cáncer ovárico, hepático, o cervical y un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer endometrial.
- La suspensión inyectable de AMPD vía IM reporta un efecto anticonceptivo prolongado. El tiempo promedio de anticoncepción después de la última inyección, para quienes conciben es de 10 meses con un rango de 4 a 31 meses, y no existe relación con la duración del uso.
- Las mujeres tendieron a aumentar de peso durante la terapia con AMPD.
- Si se desarrolla ictericia, se debe considerar no volver a administrar el medicamento.
- Los pacientes deben ser informados de que la suspensión inyectable de AMPD no los protege contra infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal) – Todas las Formulaciones:

Otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal (TH) no fueron analizadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y en ausencia de información comparable, debemos asumir que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de progestina/estrógeno oral por mujeres menopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*) han reportado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinaciones de estrógeno/progestina como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios de observación, el riesgo relativo aumentó con la duración del uso (ver sección Dosis y vía de Administración). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

En varios estudios epidemiológicos no se reportó mayor riesgo general de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables en depósito en comparación con las no-usuarias. Sin embargo, se reportó un mayor riesgo relativo (por ejemplo: 2.0 en un estudio) en mujeres que usaban en ese momento progestágenos inyectables en depósito o que los habían usado unos años antes. No podemos inferir a partir de estos datos si este mayor índice de diagnósticos de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a una mayor supervisión entre dichas usuarias actuales a los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o a una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestinas no deben ser usados para la prevención de enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral (EVC), y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria

No existe evidencia con base en estudios aleatorizados controlados, de beneficio cardiovascular con estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinados continuos. Dos estudios clínicos extensos [WHI ECE/AMP y Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS)] (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) reportó un posible mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso sin beneficios generales.

En el estudio WHI ECE/AMP, un mayor riesgo de eventos de Cardiopatía Isquémica (CHD) (definidos como infarto al miocardio no fatal y muerte CHD) fue reportado en mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10,000 persona-años). El aumento en el riesgo TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Enfermedad vascular cerebral

En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó un mayor riesgo de accidente cardiovascular en las mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10,000 persona-años). El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Tromboembolismo venoso / Embolia pulmonar

La Terapia hormonal (TH) está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó una tasa del doble de casos de TEV, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres que tomaban ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron un placebo. El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Precauciones generales).

Demencia

El Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS, por sus siglas en inglés) (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia, Propiedades farmacocinéticas, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un mayor riesgo de probable demencia en mujeres menopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, el tratamiento ECE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir demencia o DCL en mujeres de 65 años o mayores

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógeno sólo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con mayor riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Usuarios previos de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina no reportaron mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no reportaron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el estrógeno junto con la progestina aumentó el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio, mujeres que usan HRT reportan mayor riesgo de cáncer de ovario fatal.

Recomendación de Historia y Examen Físico

Debemos realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pre-tratamiento y exámenes físicos periódicos deben incluir una referencia especial a la presión sanguínea, las mamas, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Ginecología-Formulaciones Inyectables

Anovulación prolongada con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos pueden presentarse después de la administración de una sola dosis o una dosis múltiple inyectable de AMPD.

Oncología

- AMP puede producir síntomas similares al Cushing.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar supresión de la función adrenal. AMP puede disminuir ACTH y los niveles sanguíneos de hidrocortisona. El médico/laboratorio debe ser notificado de que además de los biomarcadores endocrinos mencionados en la sección Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para Uso, el uso de AMP en las indicaciones de oncología puede causar también insuficiencia adrenal

parcial (disminución en la respuesta del eje-pituitaria-adrenal) durante la prueba con metirapona. Así pues, la capacidad de la corteza adrenal de responder a ACTH debe ser demostrada antes de administrar metirapona.

- Anovulación prolongada con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos puede ocurrir después de la administración de una o varias dosis inyectables de AMPD.

Formulaciones Parenterales y Dosis Altas (por ejemplo: uso en Oncología en mujeres premenopáusicas)

Disminución de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios sobre los efectos en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración oral de AMP o las altas dosis de AMPD vía parenteral (por ejemplo: para uso oncológico). Podría ser apropiado evaluar DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo-plazo (ver arriba – Pérdida de Densidad Mineral Ósea).

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto del acetato de medroxiprogesterona en la habilidad para manejar y usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

AMP está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes sugieren, bajo ciertas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre de gestación y anomalías genitales en los fetos.

Los hijos de embarazos involuntarios que ocurren 1 a 2 meses después de la inyección de la suspensión inyectable de AMPD pueden presentar mayor riesgo de bajo peso al nacer que eventualmente se asocia con mayor riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo debido a que los embarazos durante el tratamiento con AMPD son poco comunes. No existe información definitiva sobre las demás formulaciones de AMP (ver sección Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones parenteral (intramuscular): Distribución).

Si la paciente se embaraza al estar usando este medicamento, esa paciente debe ser notificada de inmediato sobre el peligro potencial al feto.

Lactancia

AMP y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto representa un riesgo para el niño lactante, (ver sección Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones parenteral (intramusculares): Distribución).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan en base al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clases de órgano sistema (SOC por sus siglas en inglés).

ANTICONCEPCIÓN Formulación Intramuscular (IM):

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, sensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada

Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución del libido
Trastornos del Sistema Nervioso	Convulsiones, mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos Vasculares	Embolismo y trombosis, sofocos
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náusea, distensión abdominal
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, alopecia, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida, prurito, salpullido
Trastorno músculo esquelético y de tejido conectivo y hueso	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, dolor pélvico, vaginitis, amenorrea, dolor en las mamas, , flujo vaginal, sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Retención de líquidos, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección *
Investigaciones	Densidad ósea disminuida, tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso

*RAM identificada después de la comercialización

Eventos adversos adicionales reportados durante la experiencia post-venta:

Formulaciones Intramusculares:

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

Es importante observar que en pacientes que reciben DMPA IM), se han reportado respuestas anafilácticas, eventos tromboembólicos y algunos casos raros de osteoporosis incluyendo fracturas osteoporóticas.

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones Excepto para Formulación Subcutánea

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anaflactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, , somnolencia
Trastornos vasculares	Embolismo y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, ictericia colestática

Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida, urticaria prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y de mama	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor de las mamas, sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso

*RAM identificada después de la comercialización

ONCOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Efectos de corticoesteroides, anovulación prolongada
Trastornos del metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus exacerbada, hipercalcemia, fluctuación del peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión, confusión, nerviosismo, insomnio, euforia, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	Infarto cerebral, dolor de cabeza, mareos, pérdida de concentración, somnolencia, efectos adrenérgicos temblores
Trastornos oculares	Embolia y trombosis retinal, catarata diabética, discapacidad visual
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estreñimiento, náuseas y sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido e hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y del Sistema urinario	Glucosuria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado) amenorrea, erosiones cervicales uterinas, flujo cervical, galactorrea, dolor en las mamas, disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, astenia, reacciones en el sitio de la inyección, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/cojera en el sitio de inyección*, dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la presión arterial, recuento de las pruebas de función hepática anormal, aumento de glóbulos blancos, aumento del recuento plaquetario.

* RAM identificada después de la comercialización

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La aminoglutetimida, administrada simultáneamente con altas dosis de AMP oral puede disminuir considerablemente las concentraciones de acetato de medroxiprogesterona en el suero. Los usuarios de altas dosis de AMP oral deben ser informados sobre la posibilidad de una disminución de la eficacia con el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza principalmente *in vitro* por hidroxilación a través de CYP3A4. No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores de CYP3A4 sobre el AMP y por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de estos últimos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración parenteral (intramuscular) a largo-plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMPD) produce tumores mamarios en perros *beagle*. No se reportó evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de AMP oral a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de estudios de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona a altas dosis es un medicamento anti-fertilidad y se esperaría que altas dosis alteren la fertilidad hasta suspender el tratamiento.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: INTRAMUSCULAR

La suspensión inyectable debe agitarse bien antes de usarse.

Anticoncepción

Las suspensiones inyectables de AMPD intramuscular (IM) deben agitarse vigorosamente antes de usarse para asegurar que la dosis administrada represente una suspensión uniforme.

Intramuscular (IM)

La dosis recomendada es 150 mg de suspensión inyectable de AMPD cada 3 meses (12-13 semanas) administrada vía inyección intramuscular en el glúteo o músculo deltoides.

La suspensión IM no ha sido formulada para inyección subcutánea.

Primera Inyección

La inyección inicial IM debe ser administrada durante los primeros 5 días después del inicio de un periodo menstrual normal; en el término de 5 días después del parto si no hay lactancia materna; o, si se está amamantando exclusivamente, a las 6 semanas postparto o posteriormente.

Segunda inyección e inyecciones subsiguientes

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

Cambio de otros métodos de anticoncepción

Cuando cambiamos de otros métodos anticonceptivos, (AMPD IM o SC) debe administrarse de forma que asegure la protección anticonceptiva continua con base en el mecanismo de acción de ambos métodos, (por ejemplo: los pacientes que cambian de anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de AMPD en el término de 7 días después de tomar su última píldora activa).

Ginecología

El uso del tratamiento combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la menor duración de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos para cada caso individual, y debe ser evaluado periódicamente. (ver sección Precauciones generales.)

La frecuencia y naturaleza de los reconocimientos médicos periódicos recomendados dependerá de cada mujer. (ver sección Precauciones generales.)

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar una progestina a mujeres sin un útero intacto.

Endometriosis

50 mg o 100 mg de AMPD inyectable vía IM cada 2 semanas por al menos 6 meses.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

150 mg de AMPD inyectable vía IM cada 12 semanas.

Insuficiencia Hepática

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

Insuficiencia Renal

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento para una sobredosis es sintomático y de apoyo.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula de vidrio con 1 mL (150 mg/mL).

Caja de cartón con una jeringa prellenada con 1mL (150 mg/mL).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica

No se administre durante el embarazo

No se deje al alcance de los niños

Agítese antes de usarse

Su uso puede causar pérdida del calcio almacenado en sus huesos.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante

No se administre si el cierre ha sido violado

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

o a la línea de Pfizer 01800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km 63. Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59742 SSA IV.

® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300CI050587

Fecha de aprobación: 02-may-2018

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	21/SEP/2016
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L. Carpio Pertierra (WHC Medical Manager)
Fecha de Aprobación:	09/SEP/2016
Referencia:	CDSv21.0 (11/JUL/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y farmacodinamia y Precauciones generales.