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 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 síntomas vasomotores de la menopausia

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 un incremento en la depuración de testosterona y por consiguiente una 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
Se han reportado efectos androgénicos y anabólicos, pero el medicamento aparentemente carece de actividad estrogénica significativa.

Estudios Clínicos

Estudios sobre Densidad Mineral Ósea (DMO)

Cambios de DMO en Mujeres Adultas
En un estudio clínico no aleatorizado controlado 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 observaron cambios medios 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 medias en DMO de toda la cadera y cuello femoral fueron similares. No hubo cambios significativos en la DMO en las mujeres del grupo control durante el mismo periodo de tiempo.

Recuperación postratamiento de la DMO en mujeres adultas.
En el mismo estudio poblacional hubo una recuperación parcial de la DMO hacia los valores iniciales 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 la inyección de AMPD (150 mg IM), el cambio porcentual medio en la DMO inicial 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 medios iniciales de +/- 0.5% o menos en los mismos sitios del esqueleto. Dos años después de suspender la inyección de DMPA, aumentó la media de la 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 inicial 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 en 159 mujeres adolescentes (12-18 años) que eligieron comenzar el tratamiento con AMPD; 114 de las 159 participantes utilizaron AMPD continuamente (4 inyecciones durante un periodo de 60 semanas) y tuvieron mediciones de la DMO en 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 medios de la DMO inicial 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 medios 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; los cambios porcentuales medios de la DMO inicial fueron -2.1%, -6.4% y -5.4% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

Recuperación postratamiento 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 postratamiento 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 inicial fueron -2.7%. -4.1% y -3.9% en la columna vertebral, cadera total y cuello femoral, respectivamente. Con el tiempo estos déficits medios de DMO se recuperaron por completo después de que se suspendió el AMPD. La recuperación completa requirió 1.2 años para la columna lumbar, 4.6 años para la cadera total y 4.6 años en el cuello femoral. La duración prolongada del tratamiento y el tabaquismo se asociaron con una recuperación más lenta (ver sección Precauciones generales – Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico – Anticoncepción – 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 fue comparada antes y después del inicio de AMPD y también entre las 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 seguimiento del estudio hasta por 2 años de observación antes del uso de AMPD). Sin embargo, las usuarias de AMPD tenían más fracturas en comparación 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%: 1.07 a 1.53).

Además, las fracturas en los sitios óseos 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.

Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer
El estudio ECE (0.625 mg)/AMP (2.5 mg) de WHI reclutó 16,608 mujeres postmenopáusicas 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 criterio de valoración primario fue la incidencia de Cardiopatía Isquémica (CHD, por sus siglas en inglés) (infarto al miocardio no fatal y muerte CHD), donde el cáncer invasivo de mama fue el efecto adverso primario 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 descontinuación, el aumento del 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).

Estudios 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 postmenopáusicas con CHD (ver sección Precauciones generales, Trastornos cardiovasculares). 2,763 mujeres postmenopáusicas con una media de edad 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 subestudio de WHI, reclutó 4,532 mujeres postmenopáusicas predominantemente sanas de 65 a 79 años para evaluar los efectos de ECE/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 intramuscular el AMP es liberado lentamente produciendo niveles bajos pero persistentes en la circulación. Inmediatamente después de la inyección intramuscular de 150 mg/mL de AMP, los niveles plasmáticos fueron 1.7 ± 0.3 nmol/L.

Dos semanas después, los niveles fueron 6.8 ± 0.8 nmol/L. La media del tiempo hasta el nivel máximo es aproximadamente 4 a 20 días después de la dosis intramuscular. Los niveles de acetato de medroxiprogesterona en el suero disminuyen gradualmente y permanecen relativamente constantes en aproximadamente 1 ng/mL por 2-3 meses. Los niveles circulantes pueden ser detectados durante 7 a 9 meses después de la inyección 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 hemato-encefálica, y la barrera placentaria (ver sección Embarazo y lactancia). Niveles bajos de acetato de medroxiprogesterona han sido detectados en la leche materna de mujeres en periodo de lactancia (ver sección Embarazo y lactancia) administradas con 150 mg de acetato de medroxiprogesterona vía IM.

Metabolismo
AMP es metabolizado en el hígado.

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

6. CONTRAINDICACIONES

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

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

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

- Anticoncepción/Ginecología:
  Neoplasias malignas conocidas o sospecha de neoplasias malignas en las mamas.

7. PRECAUCIONES GENERALES

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

la lactancia.

Uso en Niños
AMPD IM no está indicado antes de la menarquia. Existe información disponible en mujeres adolescentes (12-18 años) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*, *Cambios de DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)*). Se espera que la seguridad y efectividad de AMPD IM sea la misma que para mujeres adolescentes postmenarquia y mujeres adultas.

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.

- AMP puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas preexistentes que podría ser afectado adversamente por una retención de líquidos.

- 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.

- Se debe informar al patólogo (laboratorio) sobre el uso de AMP por parte de la paciente si se somete a examen de tejido endometrial o endocervical.

- El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:

    a. Esteroides urinarios/plasmáticos (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona).
    b. Gonadotrofinas urinarias/plasmáticas (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, diplopía, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.

- AMP no se ha asociado causalmente con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos**,** sin embargo, no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda descontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV durante el tratamiento con AMP.

- Se han notificado meningiomas después de la administración a largo plazo de progestinas, incluido AMP. Se debe descontinuar el AMP si se diagnostica un meningioma. Se recomienda precaución al recomendar medroxiprogesterona a pacientes con antecedentes de meningioma.

Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Anticoncepción - Formulaciones Inyectables

<u>Pérdida de Densidad mineral Ósea (DMO)</u>
El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y se asocia con una pérdida estadísticamente significativa 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 acreción 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 Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos;* Estudios sobre densidad mineral ósea (DMO)). Después de descontinuar la inyección de Depo-provera® en las adolescentes, la recuperación total de la DMO media requiere 1.2 años en la

columna lumbar, 4.6 años en la cadera total y 4.6 años en el cuello femoral (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, Estudios de densidad mineral ósea (DMO) – Recuperación postratamiento 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 descontinuada y la recuperación parcial de la media de la DMO inicial se observó en la cadera total, el cuello femoral y columna lumbar (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, Estudios de densidad mineral ósea (DMO) – Cambios de DMO en Mujeres Adultas). En un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos femeninos mostró que el uso de la inyección de Depo-provera® no tiene efecto en el riesgo de la mujer de fracturas osteoporóticas o no-osteoporóticas (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, estudios 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).

Deben considerarse otros métodos anticonceptivos 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 disruptivos 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 ligero aumento 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. La media del tiempo 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.

<u>Infecciones de Transmisión Sexual</u>

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

Ginecología

***Tratamiento de Síntomas Vasomotores de la Menopausia – 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 estudiadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y, en ausencia de información comparable, se debe asumir que estos riesgos son similares.

<u>Cáncer de Mama</u>
Se ha reportado que el uso combinado de estrógeno oral/progestina por mujeres postmenopáusicas

aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un ensayo 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 observacionales, el riesgo 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 que no los usan. 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 es posible 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 ensayos aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres postmenopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria
No existe evidencia con base en ensayos aleatorizados controlados, del beneficio cardiovascular con el uso de 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 Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*) mostraron un posible aumento de 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 observado 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 de TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

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

Tromboembolismo venoso / Embolismo 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, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un aumento en el riesgo de probable demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores. Además, el tratamiento con 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 mostraron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el uso de estrógeno más 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
Se debe realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pretratamiento 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 dosis múltiples de AMPD inyectable.

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 anormalidades genitales en los fetos.

Los bebés 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 Farmacocinética y farmacodinamia, 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 Farmacocinética y farmacodinamia, 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 clasificación por órganos y sistemas (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, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución de la libido
Trastornos del Sistema Nervioso	Convulsiones, mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos Vasculares	Embolismo y trombosis, bochornos
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náusea, distención abdominal

Trastornos hepatobiliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida*, prurito, salpullido
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	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 en el 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/abultamiento 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 poscomercialización:

Formulaciones Intramusculares:
La experiencia posterior a la comercialización 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 anafilactoide, 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 hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	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 en el sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, reacciones en el sitio de la inyección*, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/abultamiento 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

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 tiroides (TBG) para incrementar los niveles de circulación total de la hormona tiroidea, de acuerdo con 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 corticoesteroide y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin alteración. Otras proteínas plasmáticas pueden incrementarse (sustrato de angiotensinógeno/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 CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
Se ha demostrado que la administración 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 serie de ensayos 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 IM inicial debe ser administrada durante los primeros 5 días después del inicio de un periodo menstrual normal; dentro de los 5 días postparto si no hay lactancia; o, si se está amamantando exclusivamente, durante o después de las 6 semanas postparto.

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

Cambio de otros métodos de anticoncepción
Cuando se cambia 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 postmenopáusicas 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).

Se recomiendan revisiones médicas periódicas con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada caso individual (ver sección Precauciones generales).

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 una jeringa prellenada con 1 mL (150 mg/mL) e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Léase instructivo anexo.
Su venta requiere receta médica.
No se use durante el embarazo o lactancia.
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.
Deséchese la jeringa después de su uso.
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 800 401 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, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59742 SSA IV.
® Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	14-Ago-2024
Médico que revisó y aprobó:	N/A
Fecha de Aprobación:	N/A
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	14-Ago-24
Referencia:	CDSv26.0 (08-Dic-23) v2
Motivo y descripción del cambio:	BoH query

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 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 síntomas vasomotores de la menopausia

5. CONTRAINDICACIONES

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

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

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

- Anticoncepción/Ginecología:
  Neoplasias malignas conocidas o sospecha de neoplasias malignas en las mamas.

6. PRECAUCIONES GENERALES

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

además se debe tomar en consideración la disminución de DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños
AMPD IM no está indicado antes de la menarquia. Existe información disponible en mujeres adolescentes (12-18 años) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*, *Cambios de DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)*). Se espera que la seguridad y efectividad de AMPD IM sea la misma que para mujeres adolescentes postmenarquia y mujeres adultas.

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.

- AMP puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas preexistentes que podría ser afectado adversamente por una retención de líquidos.

- 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.

- Se debe informar al patólogo (laboratorio) sobre el uso de AMP por parte de la paciente si se somete a examen de tejido endometrial o endocervical.

- El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:

    d. Esteroides urinarios/plasmáticos (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona).
    e. Gonadotrofinas urinarias/plasmáticas (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, diplopía, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.

- AMP no se ha asociado causalmente con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos**,** sin embargo, no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda descontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV durante el tratamiento con AMP.

- Se han notificado meningiomas después de la administración a largo plazo de progestinas, incluido AMP. Se debe descontinuar el AMP si se diagnostica un meningioma. Se recomienda precaución al recomendar medroxiprogesterona a pacientes con antecedentes de meningioma.

Advertencias y precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Anticoncepción - Formulaciones Inyectables

<u>Pérdida de Densidad mineral Ósea (DMO)</u>
El uso de la inyección de AMPD reduce los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y se asocia con una pérdida estadísticamente significativa 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 acreción 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 Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos;* Estudios sobre densidad mineral ósea (DMO)). Después de descontinuar la inyección de

Depo-provera® en las adolescentes, la recuperación total de la DMO media requiere 1.2 años en la columna lumbar, 4.6 años en la cadera total y 4.6 años en el cuello femoral (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, Estudios de densidad mineral ósea (DMO) – Recuperación postratamiento 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 descontinuada y la recuperación parcial de la media de la DMO inicial se observó en la cadera total, el cuello femoral y columna lumbar (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, Estudios de densidad mineral ósea (DMO) – Cambios de DMO en Mujeres Adultas). En un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos femeninos mostró que el uso de la inyección de Depo-provera® no tiene efecto en el riesgo de la mujer de fracturas osteoporóticas o no-osteoporóticas (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios clínicos, estudios 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).

Deben considerarse otros métodos anticonceptivos 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 disruptivos 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 ligero aumento 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. La media del tiempo 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.

<u>Infecciones de Transmisión Sexual</u>

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

Ginecología

***Tratamiento de Síntomas Vasomotores de la Menopausia – 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 estudiadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y, en ausencia de información comparable, se debe asumir que estos riesgos son similares.

<u>Cáncer de Mama</u>

Se ha reportado que el uso combinado de estrógeno oral/progestina por mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un ensayo 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 observacionales, el riesgo 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 que no los usan. 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 es posible 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 ensayos aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres postmenopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria
No existe evidencia con base en ensayos aleatorizados controlados, del beneficio cardiovascular con el uso de 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 Farmacocinética y farmacodinamia, *Estudios Clínicos*) mostraron un posible aumento de 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 observado 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 de TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

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

Tromboembolismo venoso / Embolismo 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, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un aumento en el riesgo de probable demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores. Además, el tratamiento con 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 mostraron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el uso de estrógeno más 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
Se debe realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pretratamiento 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 dosis múltiples de AMPD inyectable.

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 anormalidades genitales en los fetos.

Los bebés 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 Farmacocinética y farmacodinamia, 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 Farmacocinética y farmacodinamia, 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 clasificación por órganos y sistemas (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, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo, anorgasmia, disminución de la libido
Trastornos del Sistema Nervioso	Convulsiones, mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos Vasculares	Embolismo y trombosis, bochornos

Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, náusea, distención abdominal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, trastorno hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, urticaria, lipodistrofia adquirida*, prurito, salpullido
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	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 en el 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/abultamiento 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 poscomercialización:

Formulaciones Intramusculares:
La experiencia posterior a la comercialización 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 anafilactoide, 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 hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	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 en el sitio de administración	Edema, retención de líquido, pirexia, fatiga, reacciones en el sitio de la inyección*, atrofia/sangrado/formación de hoyuelos persistente en el sitio de inyección, nódulos/abultamiento 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

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 CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
Se ha demostrado que la administración 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 serie de ensayos 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 IM inicial debe ser administrada durante los primeros 5 días después del inicio de un periodo menstrual normal; dentro de los 5 días postparto si no hay lactancia; o, si se está amamantando exclusivamente, durante o después de las 6 semanas postparto.

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

Cambio de otros métodos de anticoncepción
Cuando se cambia 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 postmenopáusicas 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).

Se recomiendan revisiones médicas periódicas con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada caso individual (ver sección Precauciones generales).

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 una jeringa prellenada con 1 mL (150 mg/mL) e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos
Léase instructivo anexo.
Su venta requiere receta médica
No se use durante el embarazo o lactancia
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
Deséchese la jeringa después de su uso
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 800 401 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, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59742 SSA IV.
® Marca Registrada

	Para control Interno de Pfizer
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	14-Ago-2024
Médico que revisó y aprobó:	N/A
Fecha de Aprobación:	N/A
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	14-Ago-24
Referencia:	CDSv26.0 (08-Dic-23) v2
Motivo y descripción del cambio:	BoH query