

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PROVERA®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

Acetato de medroxiprogesterona	5 mg	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), tabletas, está indicado para:

- Tratamiento de endometriosis.
- Tratamiento de síntomas vasomotores menopáusicos.
- Diagnóstico de la amenorrea primaria.
- Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea secundaria.
- Tratamiento del sangrado uterino disfuncional (anovulatorio).
- Oposición de efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia [MHT])

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

El acetato de medroxiprogesterona (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) la cual ha demostrado tener varias acciones farmacológicas en el sistema endócrino:

- Inhibición de gonadotropinas de la pituitaria (hormona folículo estimulante (FSH por sus siglas en inglés) y hormona luteinizante (LH por sus siglas en inglés));
- 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 FSH y la inducción enzimática de reductasa hepática que produce mayor 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.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrado oralmente 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 AMP 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 oral recomendada usualmente en forma de una dosis única diaria.

Estudios Clínicos

Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI por sus siglas en inglés)

El ensayo WHI ECE (0.625 mg)/AMP (2.5 mg) 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 discontinuación, el aumento de 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 MHT. En forma general, el 50% de la población del estudio había usado MHT en algún momento. La mayoría de las usuarias actuales de MHT al inicio reportaron el uso de preparaciones que contenían estrógeno solo (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 observacionales sobre el riesgo de cáncer de mama

Un gran metaanálisis de estudios observacionales generó evidencia sobre el tipo y el momento de la MHT en el riesgo de cáncer de mama. Después de suspender la MHT, persistió un cierto exceso de riesgo durante más de 10 años; su magnitud dependía de la duración del uso previo.

Se informó que, cuando se tomó una terapia con estrógeno más progestina durante más de 5 años, el aumento del riesgo puede persistir durante 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento:

Tipo de MHT	Tiempo transcurrido desde la discontinuación de la MHT	Duración de la MHT	Razón de riesgo (IC de 95%)
Estrógeno+progestina	≥10 años	5-9 años	1.19 (1.10-1.28)
	≥10 años	≥10 años	1.28 (1.15-1.43)

El riesgo informado a los 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento no aumentó cuando la terapia se tomó durante menos de 5 años:

Tipo de MHT	Tiempo transcurrido desde la discontinuación de la MHT	Duración de la MHT	Razón de riesgo (IC de 95%)
Estrógeno+progestina	≥10 años	<1 años	1.06 (0.95-1.19)

	≥10 años	1-4 años	1.09 (1.00-1.18)
--	----------	----------	------------------

En las usuarias actuales, el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman terapia combinada de estrógeno y progestina para la MHT se hace evidente después de aproximadamente 1 a 4 años:

Tipo de MHT	Duración de la MHT	Razón de riesgo (IC de 95%)
Estrógeno solo	<1 año	1.08 (0.86-1.35)
	1-4 años	1.17 (1.10-1.26)
Estrógeno+progestina	<1 año	1.20 (1.01-1.43)
	1-4 años	1.60 (1.52-1.69)

Estudios del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno-Progestina

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 Orales

Absorción

La medroxiprogesterona (AMP) oral es absorbida rápidamente obteniendo una concentración máxima entre 2 a 4 horas. La vida media de AMP oral es aproximadamente 17 horas. Se liga a la proteína en un 90%, y es excretada principalmente en la orina.

La administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad de AMP. Una dosis de 10 mg de AMP vía oral, tomada inmediatamente antes o después de un alimento, aumentó el $C_{máx}$ promedio de AMP (51 y 77%, respectivamente) y el ABC promedio (18 y 33%, respectivamente). La vida media de AMP no cambió con alimentos.

Distribución

Aproximadamente el 90% de AMP se fija a la proteína, principalmente a la albúmina; no ocurre liga de AMP con la globulina fijadora de hormona sexual. El AMP no ligado modula las respuestas farmacológicas.

Metabolismo

Después de la dosis oral, AMP es metabolizado extensamente en el hígado vía el anillo A y/o hidroxilación de la cadena lateral, con la conjugación y eliminación subsecuente en la orina. Se han identificado al menos 16 metabolitos de AMP. En un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona (AMP), los resultados sugieren que el citocromo humano P450 3A4 está principalmente involucrado en el metabolismo general de AMP en los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

La mayor parte de los metabolitos AMP son excretados en la orina como conjugados glucurónidos donde sólo pequeñas cantidades son excretadas como sulfatos. La dosis media porcentual excretada en la orina de 24 horas de pacientes con hígado graso de AMP intacto

después de una dosis de 10 o 100 mg fue de 7.3% y 6.4%, respectivamente. La vida media de eliminación de AMP oral es 12 a 17 horas.

VI. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) 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

- Neoplasias malignas conocidas o sospecha de neoplasias malignas en las mamas

VII. PRECAUCIONES GENERALES

- 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: LH y FSH).
 - 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 tromboticos o tromboembolicos, sin embargo, no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda discontinuar 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 discontinuar 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

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia):

Otras dosis de estrógenos orales conjugados con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal para la Menopausia (MHT, por sus siglas en inglés) no fueron analizadas en el ensayo 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.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de estrógeno-progestina por mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el ensayo 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 para la MHT durante varios años. En el ensayo WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios observacionales, el riesgo aumentó con la duración del uso (ver la sección Dosis y vía de administración). También se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

Un gran metaanálisis de estudios observacionales informó que cuando se tomaba una terapia con estrógeno más progestina durante más de 5 años, el aumento del riesgo de cáncer de mama podía persistir durante 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento. El riesgo reportado a los 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento no aumentó cuando la terapia se tomó durante menos de 5 años. En las usuarias actuales, el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno-progestina combinados para la MHT se hace evidente después de aproximadamente 1 a 4 años.

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, enfermedad vascular cerebral (EVC), 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 ensayos 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).

Enfermedad vascular cerebral

En el ensayo WHI ECE/AMP, se observó un mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral 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 TH está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el ensayo 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 aumento en el riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (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 (MCI, por sus siglas en inglés) en estas mujeres. No se recomienda el uso de Terapia Hormonal para la Menopausia (MHT) para prevenir la demencia o MCI en mujeres de 65 años o mayores

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con un aumento en el 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 ensayo 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 MHT 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 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.

Formulaciones Orales y Formulaciones Parenterales a 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. Podría ser apropiado evaluar la DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo plazo.

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.

VIII. 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.

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 lactante, (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan con base en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clasificación por órganos y sistemas (SOC por sus siglas en inglés).

GINECOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
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, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y en las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor en las mamas, sensibilidad de mamas
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso

*RAM identificada después de la comercialización

X. 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.

XI. 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 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 el 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 angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
4. Incremento en plasma de las concentraciones de subfracciones 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

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) 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.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: ORAL

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.)

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

Endometriosis

- 10 mg de AMP oral tres veces al día por 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

- 10 a 20 mg de AMP oral al día administrada continuamente.

Diagnóstico de Amenorrea Primaria y Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días.

Tratamiento de Amenorrea Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días, durante 3 ciclos consecutivos. En pacientes con hipotrofia de endometrio se deben usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Sangrado Uterino Disfuncional (Anovulatorio)

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días durante 2 a 3 ciclos y posteriormente discontinuar para observar si la disfunción ha disminuido. Si ocurre sangrado de un endometrio con proliferación deficiente se debe usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Oposición de los efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia [MHT])

En mujeres que toman 0.625 mg de estrógeno conjugado o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP puede administrarse en alguno de estos dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP: 2.5 a 5.0 mg de AMP oral al día.
- Régimen de AMP en secuencia: 5 a 10 mg de AMP oral al día por 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o un ciclo mensual.

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.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 12 o 24 tabletas de 5 mg en envase de burbuja.
Caja de cartón con 10 tabletas de 10 mg en envase de burbuja.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se use en embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59797 SSA IV.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	06-Nov-2024
Médico que revisó y aprobó:	Andrea del Bosque
Fecha de Aprobación:	12-Nov-24
Referencia:	CDSv27.0 (5Ago24) v1
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 7. Precauciones generales y 17. Leyendas de protección.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PROVERA®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

Acetato de medroxiprogesterona	5 mg	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), tabletas, está indicado para:

- Tratamiento de endometriosis.
- Tratamiento de síntomas vasomotores menopáusicos.
- Diagnóstico de la amenorrea primaria.
- Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea secundaria.
- Tratamiento del sangrado uterino disfuncional (anovulatorio).
- Oposición de efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia [MHT])

V. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) 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

- Neoplasias malignas conocidas o sospecha de neoplasias malignas en las mamas.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

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: LH y FSH).
 - 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 discontinuar 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 discontinuar 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

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia):

Otras dosis de estrógenos orales conjugados con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal para la Menopausia (MHT, por sus siglas en inglés) no fueron analizadas en el ensayo 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.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de estrógeno-progestina por mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el ensayo 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 para la MHT durante varios años. En el ensayo WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios observacionales, el riesgo aumentó con la duración del uso (ver la sección Dosis y vía de administración). También se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

Un gran metaanálisis de estudios observacionales informó que cuando se tomaba una terapia con estrógeno más progestina durante más de 5 años, el aumento del riesgo de cáncer de mama podía persistir durante 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento. El riesgo reportado a los 10 años o más después de la discontinuación del tratamiento no aumentó cuando la terapia se tomó durante menos de 5 años. En las usuarias actuales, el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno-progestina combinados para la MHT se hace evidente después de aproximadamente 1 a 4 años.

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, enfermedad vascular cerebral (EVC), 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 ensayos 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).

Enfermedad vascular cerebral

En el ensayo WHI ECE/AMP, se observó un mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral 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 TH está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el ensayo 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 aumento en el riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (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 (MCI, por sus siglas en inglés) en estas mujeres. No se recomienda el uso de Terapia Hormonal para la Menopausia (MHT) para prevenir la demencia o MCI en mujeres de 65 años o mayores

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con un aumento en el 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 ensayo 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 MHT 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 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.

Formulaciones Orales y Formulaciones Parenterales a 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. Podría ser apropiado evaluar la DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo plazo.

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.

VII. 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.

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 lactante, (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan con base en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clasificación por órganos y sistemas (SOC por sus siglas en inglés).

GINECOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
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, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Trastornos hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido
Trastornos del sistema reproductivo y en las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor en las mamas, sensibilidad de mamas
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso
*RAM identificada después de la comercialización	

IX. 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.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) 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.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: ORAL

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.)

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

Endometriosis

- 10 mg de AMP oral tres veces al día por 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

- 10 a 20 mg de AMP oral al día administrada continuamente.

Diagnóstico de Amenorrea Primaria y Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días.

Tratamiento de Amenorrea Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días, durante 3 ciclos consecutivos. En pacientes con hipotrofia de endometrio se deben usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Sangrado Uterino Disfuncional (Anovulatorio)

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días durante 2 a 3 ciclos y posteriormente descontinuar para observar si la disfunción ha disminuido. Si ocurre sangrado de un endometrio con proliferación deficiente se debe usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Oposición de los efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal para la Menopausia [MHT])

En mujeres que toman 0.625 mg de estrógeno conjugado o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP puede administrarse en alguno de estos dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP: 2.5 a 5.0 mg de AMP oral al día.
- Régimen de AMP en secuencia: 5 a 10 mg de AMP oral al día por 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28-días o un ciclo mensual.

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.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

XIII. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 12 o 24 tabletas de 5 mg en envase de burbuja.

Caja de cartón con 10 tabletas de 10 mg en envase de burbuja.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se use en embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59797 SSA IV.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	06-Nov-2024
Médico que revisó y aprobó:	Andrea del Bosque
Fecha de Aprobación:	12-Nov-24
Referencia:	CDSv27.0 (5Ago24) v1
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 7. Precauciones generales y 17. Leyendas de protección.