DOCUMENTO DEL PRODUCTO LOCAL

Título del documento del producto: Comprimidos de acetato de medroxiprogesterona
N.° de documento del producto: PROV SmPC 17D04 (BEL)
Fecha de la última revisión: 24 Abr 2017
Reemplaza a: 24 oct 2013; 05 sep 2014; 03 nov 2014

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comprimidos de PROVERA 5 mg
Comprimidos de PROVERA 10 mg
(acetato de medroxiprogesterona)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos de PROVERA de 5 mg y de 10 mg contienen 5 mg y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, respectivamente.

Excipientes con efecto conocido: lactosa, sacarosa.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Sangrado por el retiro de progestina durante la amenorrea primaria o secundaria
- Metrorragia debido a un desequilibrio hormonal y no asociado a una enfermedad orgánica
- Adyuvante en el tratamiento con estrógenos en el período postmenopausia
- Endometriosis de leve a moderada

4.2 Posología y método de administración

Posología

El uso de tratamiento combinado con estrógeno/progestina en mujeres posmenopáusicas debería limitarse a la dosis más baja efectiva y a la duración más corta que sean coherentes con los objetivos y riesgos del tratamiento para cada mujer, y se lo debería evaluar de forma periódica (consulte la sección 4.4).
Se recomiendan verificaciones regulares con una frecuencia y de una naturaleza que se adapten a cada mujer (consulte la sección 4.4).
A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestina a una mujer con un útero intacto.

AMENORREA PRIMARIA Y SECUNDARIA:
Antes de comenzar el tratamiento, se debería realizar un test de embarazo inmunológica. El resultado de la prueba debe ser negativo.
La posología es de 5 a 10 mg/día durante 10 días. En un endometrio desarrollado por estrógenos endógenos, el sangrado por retiro ocurre entre 3 y 7 días después de la interrupción de la administración de progestina, lo que indica que el eje hipotalámico-pituitario-ovárico-endometrial está intacto.

SANGRADO DISFUNCIONAL (ANOVULATORIO) EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA:
Una dosis a diario de 5 a 10 mg durante 10 días impedirá el sangrado en el período inicial de tratamiento. Lo anterior es seguido por un sangrado por el retiro de progestina entre 3 y 7 días después de la interrupción del tratamiento. Los comprimidos de PROVERA, a una dosis de 5 mg o 10 mg a diario durante 10 días, se pueden administrar posteriormente todos los meses desde el 16vo día del ciclo por un período de 2 a 3 ciclos. Luego se debe interrumpir el tratamiento para verificar si el ciclo de la paciente ha vuelto a la normalidad.

ADYUVANTE EN TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS:
Oposición de efectos endometriales de estrógeno en mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento con estrógeno (tratamiento de reemplazo hormonal):
Para mujeres que toman 0,625 mg de estrógeno conjugado o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, se puede administrar acetato de medroxiprogesterona en uno de dos regímenes:
- Régimen continúo de acetato de medroxiprogesterona 2,5 a 5,0 mg diarios por vía oral.
- Régimen secuencial de acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg diarios por vía oral durante 12 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

ENDOMETRIOSIS:
La dosis recomendada de PROVERA en el tratamiento de este trastorno es de 10 mg tres veces por día desde el 1er día del ciclo y durante 90 días consecutivos. Entre un 30% y un 40% de las pacientes tratadas puede presentar un sangrado intermitente. Debido a que esto es auto limitante, no se recomienda un tratamiento hormonal adicional para suprimir el sangrado.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA:
No hay estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del acetato de medroxiprogesterona. No obstante, el acetato de medroxiprogesterona se elimina de forma casi exclusiva mediante el metabolismo hepático, y las hormonas esteroides pueden metabolizarse sin mucha eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la sección 4.3).

INSUFICIENCIA RENAL:
No hay estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la enfermedad renal sobre la farmacocinética del acetato de medroxiprogesterona. No obstante, dado que el acetato de medroxiprogesterona se elimina de forma casi exclusiva mediante el metabolismo hepático, no debería ser necesario un ajuste a la dosis en mujeres con insuficiencia renal.

Método de administración
Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

No se aconseja el consumo de acetato de medroxiprogesterona en las siguientes circunstancias:
- hipersensibilidad al acetato de medroxiprogesterona o a cualquier otro excipiente
- embarazo o embarazo presunto
- sangrado vaginal no identificado
- antecedentes previos o presuntos de cáncer de mama
- cáncer de mama diagnosticado, excepto para pacientes en las cuales las dosis de acetato de medroxiprogesterona se puedan indicar como un tratamiento paliativo
- tromboflebitis activa o antecedentes de trastornos tromboembólicos. El médico debería tener cuidado con los síntomas tempranos de estos (tromboflebitis, embolismo pulmonar, trastornos cerebrovasculares y trombosis retiniana)
- deterioro hepático grave

4.4 Advertencias especiales y precauciones de administración

Se debería investigar cualquier sangrado vaginal inesperado que ocurra durante el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.
El acetato de medroxiprogesterona puede causar algún grado de retención de líquidos. Por lo tanto, se recomienda proceder con cuidado en pacientes que presenten afecciones que puedan verse negativamente afectadas por este factor, tales como: hipertensión, epilepsia, migraña, asma, disfunción cardíaca o renal.
Durante el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona, se debería monitorear estrechamente a aquellas pacientes con antecedentes de depresión.
Provera contiene lactosa y sacarosa. En consecuencia, no se lo debería administrar a pacientes con intolerancia rara heredada a la lactosa/fructosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa.
Algunas pacientes tratadas con progestinas han demostrado una disminución de la tolerancia a la glucosa. Aún no se han aclarado los mecanismos de esta reducción. Por lo tanto, durante cada tratamiento con progestinas se debería monitorear estrechamente a las pacientes diabéticas.

Las progestinas son conocidas por ser porfirogénicas. Los pacientes con antecedentes de ataques o menores de 30 años presentan el mayor riesgo de padecer un ataque agudo mientras están bajo tratamiento con progestinas. Donde haya riesgo se debería llevar a cabo una evaluación cuidadosa del potencial beneficio.

Si se remueve el tejido endocervical o endometrial para su examen, se debe informar al anatomopatólogo acerca del tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.
Se debe informar al médico/laboratorio que el consumo de acetato de medroxiprogesterona puede reducir las concentraciones de los siguientes biomarcadores endocrinos:

a. Esteroides urinarios/plasmáticos (p. ej., cortisol, estrógenos, pregnanediol, progestina, testosterona)
b. Gonadotrofinas urinarias/plasmáticas (p.ej., hormona luteinizante y hormona folículo estimulante)
c. Globulina vinculante de las hormonas sexuales.

PROVERA no se debería volver a administrar antes del examen si se produce una pérdida repentina parcial o total de la visión o en caso de una aparición repentina de exoftalmia, diplopía o migraña. Si el examen revela un edema papilar o lesiones vasculares retinales, PROVERA no se debería volver a administrar.
El acetato de medroxiprogesterona no se ha asociado causalmente a la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el acetato de medroxiprogesterona en ningún paciente con antecedentes de tromboembolia venosa. Se recomienda la interrupción de la administración de acetato de medroxiprogesterona en pacientes que desarrollen tromboembolia venosa mientras se someten al tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.

Disminución de la densidad mineral ósea:
No existen estudios sobre los efectos de la densidad mineral ósea del acetato de medroxiprogesterona administrado oralmente.
En algunas pacientes que consumen acetato de medroxiprogesterona a largo plazo, puede ser apropiada una evaluación de la densidad mineral ósea.

Se recomienda que todas las pacientes tengan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Adyuvante en tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas:
No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona (MPA) ni otras combinaciones y formas farmacéuticas de tratamiento hormonal en el ensayo Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI) (consulte la sección 5.1, Estudios clínicos) y, por falta de datos comparables, se debería asumir que estos riesgos son similares.

Cáncer de mama:
Se ha informado que la administración combinada de estrógenos/progestina por vía oral en mujeres posmenopáusicas incrementa el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el ensayo WHI, y estudios epidemiológicos (consulte la sección 5.1, Estudios clínicos) han informado un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinaciones de estrógenos/progestina para el tratamiento hormonal durante varios años. En el ensayo WHI de estrógenos

equinos conjugados (CEE) más acetato de medroxiprogesterona y en estudios de observación, el exceso de riesgo aumentó con la duración de la administración (consulte la sección 4.2). También se ha informado que la administración combinada de estrógeno más progestina provoca un aumento en los mamogramas anormales, lo que exige más evaluación.

Trastornos cardiovasculares:
No deberían administrarse estrógenos, con o sin progestinas, para la prevención de enfermedad cardiovascular. Muchos ensayos aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (consulte la sección 4.2) de un régimen combinado de estrógenos/progestina en mujeres posmenopáusicas han informado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, apoplejía y tromboembolia venosa.

- Enfermedad arterial coronaria:
  No hay evidencia, a partir de ensayos aleatorizados controlados, del beneficio cardiovascular con el tratamiento continuo de estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos grandes ensayos clínicos [CEE/MPA de WHI y Estudio Cardíaco y de Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS) (consulte la sección 5.1, Estudios clínicos)] mostraron un posible aumento en el riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de consumo sin beneficio general.
  En el subestudio CEE/MPA de WHI, se observó un aumento en el riesgo de eventos de cardiopatía coronaria (definidos como infarto de miocardio mortal y muerte relacionada con cardiopatía coronaría) en mujeres que recibían un tratamiento de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, en comparación con mujeres que recibían placebo (37 frente a 30 por 10.000 años-paciente). Se observó tal incremento en el riesgo de tromboembolia venosa en el año uno y perduró durante el período de observación (consulte la sección 4.2).
- Apoplejía:
  En el mismo subestudio de WHI se observó un aumento en el riesgo de apoplejía en mujeres que recibían un régimen de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, en comparación con mujeres que recibían placebo (29 frente a 21 por 10.000 años-paciente). Se observó tal aumento en el riesgo en el año uno y perduró durante el período de observación (consulte la sección 4.2).
- Tromboembolia venosa/embolia pulmonar:
  El tratamiento hormonal está asociado con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolia venosa, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En el subestudio de WHI de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, se observó una tasa 2 veces más alta de tromboembolia venosa, incluidas trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, en mujeres que recibían un régimen de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, en comparación con mujeres que recibían placebo. Se observó tal aumento en el riesgo en el año uno y perduró durante el período de observación (consulte la sección 4.4).

Demencia:
El Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud para la Mujer (WHIMS) (consulte la sección 5.1, Estudios clínicos), un subestudio secundario de WHI, para la administración combinada de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, informó un aumento en el riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más. Además, el régimen de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona no previno el deterioro cognitivo leve en tales mujeres. No se recomienda el uso de tratamiento hormonal con el fin de prevenir la demencia o el deterioro cognitivo leve en mujeres de 65 años o más.

Cáncer ovárico:
Se ha asociado a la actual administración de estrógeno solo o estrógeno con productos de progestina en mujeres posmenopáusicas, durante cinco o más años, con un aumento en el riesgo de padecer cáncer ovárico en algunos estudios epidemiológicos. Los consumidores anteriores de estrógeno solo o estrógeno con productos de progestina no presentaban riesgo alguno de cáncer ovárico. Otros estudios no mostraron una asociación importante. El ensayo continuo de WHI de estrógeno conjugado y acetato de

medroxiprogesterona informó que el estrógeno más progestina aumentaba el riesgo de padecer cáncer ovárico, pero que este riesgo no acarreaba importancia estadística. En un estudio, las mujeres bajo tratamiento de reemplazo hormonal presentan mayor riesgo de padecer cáncer ovárico mortal.

Historial y recomendación de examen físico:
Se debería llevar a cabo un historial médico y familiar completo antes de iniciar cualquier tratamiento hormonal. Los exámenes físicos previos al tratamiento y los periódicos deberían incluir una referencia especial a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.
Se debe asesorar a las mujeres sobre qué cambios en sus mamas deben informar a su médico o enfermera.
Las pruebas complementarias, incluida la mamografía, se deberían realizar según las prácticas de selección de factores de riesgo, modificadas para las necesidades clínicas del individuo. En particular, es necesario monitorear de cerca a las mujeres con factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos (p. ej. herencia de primer grado para cáncer de mama).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando la aminoglutetimida se administre concomitantemente con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, las concentraciones séricas de acetato de medroxiprogesterona se pueden ver significativamente reducidas. Se debería advertir a las pacientes que consumen altas dosis de acetato de medroxiprogesterona sobre la posibilidad de la disminución de la eficacia con el consumo de aminoglutetimida.

Las interacciones con otros medicamentos (incluso anticoagulantes orales) se han informado con poca frecuencia, pero no se ha establecido una relación causal.

El acetato de medroxiprogesterona se metaboliza in vitro, principalmente por hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas específicas que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores de CYP3A4 sobre el acetato de medroxiprogesterona y, por eso, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores de CYP3A4.

El metabolismo de las progestinas puede aumentar cuando las pacientes reciben medicamentos que inducen las enzimas del citocromo hepático, más especialmente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivos (p.ej., barbitúricos, fenitoína o carbamazepina) o medicamentos para tratar las infecciones (p.ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina).
El médico debería monitorear estrechamente la eficacia en pacientes que consumen progestinas e inductores de enzimas de manera concomitante.
Las progestinas pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de ciclosporina plasmática y conlleva a un aumento del riesgo de toxicidad.
Las preparaciones herbales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El acetato de medroxiprogesterona fue teratogénico en conejos, pero no en ratas, cuando fue administrado como una única inyección IM durante la gestación (consulte la sección 5.3).

Algunos informes sugieren una asociación entre la exposición intrauterina a progestinas durante el primer trimestre de embarazo y las anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos.

Los infantes nacidos de embarazos no planificados que ocurren entre 1 y 2 meses después de una inyección de la suspensión inyectable de acetato de medroxiprogesterona pueden estar en un mayor riesgo de presentar bajo peso al nacer, un factor en sí asociado a un mayor riesgo de muerte neonatal.

El riesgo atribuible es bajo, debido a que no es común la ocurrencia de embarazos mientras se administra acetato de medroxiprogesterona. No existe información definitiva sobre las otras formas de acetato de medroxiprogesterona.

Si se administra acetato de medroxiprogesterona durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debería informar acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

El acetato de medroxiprogesterona y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existe evidencia que indique que esto involucre algún riesgo para el niño lactante. Sin embargo, no se aconseja el consumo de acetato de medroxiprogesterona durante el amamantamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El efecto del acetato de medroxiprogesterona sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8 Reacciones adversas

La tabla a continuación presenta una lista de reacciones adversas medicamentosas con frecuencias basadas en datos de toda causalidad obtenidos de estudios clínicos Fase 3 que evaluaron la eficacia y seguridad del acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada en ginecología. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentemente reportadas (>5%) fueron sangrado uterino anormal (19%), dolor de cabeza (12%), metrorragia (10%), náuseas (10%) y artralgia (6%).

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Muy frecuente ≥ 1/10**	**Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10**	**Poco frecuente ≥ 1/1000 to < 1/100**	**Frecuencia no determinada (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad medicamentosa		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema
Trastornos endocrinos				Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		Somnolencia
Trastornos vasculares				Embolismo y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas			

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 to < 1/100	Frecuencia no determinada (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares				Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Alopecia, acné, urticaria, prurito	Hirsutismo	Erupción
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento, disminución, manchado)	Secreciones cervicales, dolor de las mamas, sensibilidad de las mamas, metrorragia	Galactorrea	Amenorrea, erosión cervical uterina
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga	Edema, retención de fluidos	
Investigaciones		Aumento de peso		Disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución de peso

Adyuvante en tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas y en riesgo de cáncer de mama:
Según la evidencia a partir de un gran número de estudios epidemiológicos y un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI (consulte la sección 5.1), el riesgo general de padecer cáncer de mama aumenta según aumenta la duración del tratamiento de reemplazo hormonal (HST) en pacientes bajo HST actuales o recientes.
Para HST con estrógeno solo, los estimados de riesgo relativo (RR) a partir de un reanálisis de datos originales de 51 estudios epidemiológicos (donde >80% de HST era HST con estrógeno solo) y del MWS epidemiológico (consulte la sección 5.1) son similares en 1,35 (IC del 95% 1,21-1,49) y 1,30 (IC del 95% 1,21-1,40), respectivamente.
Para HST combinado con estrógeno más progestina, varios estudios epidemiológicos han informado un mayor aumento general en el riesgo de padecer cáncer de mama que con estrógenos solos.
El MWS informó que, en comparación con pacientes que nunca lo recibieron, se asoció a la administración de varios tipos de HST con estrógeno/progestina combinados con un mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 2,00, IC del 95%: 1,88-2,12) que la administración de estrógenos solos (RR = 1,30, IC del 95%: 1,21-1,40) o la administración de tibolona (RR = 1,45; IC del 95%: 1,25-1,68). El ensayo WHI informó un estimado de riesgo de 1,24 (IC del 95%: 1,01-1,54) después de 5,6 años de administración de HST combinado con estrógeno/progestina (CEE + MPA – estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona) en todos los pacientes, en comparación con el placebo.
Los riesgos absolutos calculados a partir del MWS y el ensayo WHI se presentan a continuación:
El MWS ha estimado, a partir de la incidencia promedio conocida de cáncer de mama en países desarrollados, que:

- para mujeres que no reciben HST, se espera que unas 32 de cada 1000 presenten diagnóstico de cáncer de mama entre las edades de 50 y 64 años.
- para 1000 pacientes actuales o recientes de HST, la cantidad de casos adicionales durante el período correspondiente serán:
  - *para pacientes de HST con estrógenos solos:*
    - entre 0 y 3 (mejor estimado disponible = 1,5) para 5 años de administración;
    - entre 3 y 7 (mejor estimado disponible = 5) para 10 años de administración.
  - *para pacientes de HST con estrógeno más progestina combinados:*
    - entre 5 y 7 (mejor estimado disponible = 6) para 5 años de administración;
    - entre 18 y 20 (mejor estimado disponible = 19) para 10 años de administración.

El ensayo clínico WHI estimó que después de 5,6 años de seguimiento en mujeres de entre 50 y 79 años, 8 casos adicionales de cáncer de mama invasivo se deberían a HST combinado con estrógeno/progestina combinados (CEE + MPA) por cada 10.000 años-paciente.
Según los cálculos a partir de los datos del ensayo, se estima que:
- para 1000 mujeres en el grupo con placebo, unos 16 casos de cáncer de mama invasivo se diagnosticarían en 5 años,
- para 1000 mujeres que recibieron HST combinado con estrógeno + progestina (CEE + MPA), la cantidad de casos adicionales estaría entre 0 y 9 (mejor estimado disponible = 4) para 5 años de administración.

La cantidad de casos adicionales de cáncer de mama en mujeres que reciben HST es, en términos generales, similar para mujeres que inician HST independientemente de la edad al comenzar (mujeres de entre 45 y 65 años) (consulte la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de administración).

Notificación de reacciones adversas sospechadas
Notificar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización para la comercialización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del equilibrio de riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud informar cualquier reacción adversa sospechada según los requisitos locales de su país.

4.9 Sobredosis

En caso de una sobredosis, el esteroide puede causar posiblemente náuseas y vómitos. También puede ocurrir sangrado por el retiro.
Las dosis orales de hasta 3 g por día han sido bien toleradas.
El tratamiento para sobredosis es sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17-α-hidroxi-6-α-metilprogesterona) es una progestina derivada de la progesterona.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacocinético: progestinas, código ATC: G03D A02.

PROVERA es una progestina que no presenta ninguna actividad androgénica ni estrogénica. Al administrar las dosis adecuadas, PROVERA inhibe la secreción de gonadotrofinas pituitarias, que previenen la maduración folicular y la ovulación en mujeres en edad reproductiva. Posiblemente este efecto sea el que permite que PROVERA mejore los síntomas vasomotores en las mujeres durante la menopausia. En los hombres, dosis adecuadas de PROVERA inhiben la función de las células de Leydig (producción de testosterona endógena).
Una dosis a diario durante 10 días de 5 mg o 10 mg de acetato de medroxiprogesterona o 20 mg de progestina parenteral produce una modificación secretora óptima en un endometrio sensibilizado por estrógenos. El acetato de medroxiprogesterona oral también induce alteraciones en el moco cervical (previene la cristalización en helecho) y altera el índice de maduración del epitelio vaginal mediante el aumento del número de células intermediarias.

En pacientes con el síndrome de Pickwick, mal de altura crónica y en algunas pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipercapnia se reduce mediante el acetato de medroxiprogesterona oral a través de la estimulación central de la ventilación.

Estudios clínicos:
Estudio de Iniciativa de la Salud para la Mujer (WHI):
El subestudio WHI [para la administración combinada de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg)] inscribió a 16.608 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años con útero intacto en el período basal, para evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento combinado, en comparación con el placebo, para prevenir ciertas enfermedades crónicas. El criterio de valoración principal fue la incidencia de cardiopatía coronaria (infarto de miocardio no mortal y muerte coronaria), y el cáncer de mama invasivo fue el principal desenlace adverso estudiado. El estudio se detuvo poco después de un seguimiento promedio de 5,2 años (duración planeada de 8,5 años) porque, según la norma de cese predefinida, el aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama y de eventos cardiovasculares superó los beneficios especificados que se incluyen en el "índice global" (consulte la sección 4.4 Cáncer de mama).
El tratamiento de combinación con CEE/MPA informó una disminución importante de fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

Estudio de Millón de Mujeres (MWS):
El MWS fue un estudio de cohortes prospectivo que inscribió a 1.084.110 mujeres en el Reino Unido, de entre 50 y 64 años, y se incluyeron 828.923 con tiempo definido desde la menopausia en el análisis principal de riesgo de cáncer de mama en relación con el tratamiento hormonal. En general, el 50% de la población del estudio recibido tratamiento hormonal en algún punto. Los pacientes más recientes que recibieron tratamiento hormonal en el período basal informaron consumir preparaciones que contenían estrógeno solo (41%) o combinaciones de estrógeno/progestina (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2,6 años para los análisis de incidencia de cáncer, y 4,1 años para análisis de mortalidad (consulte la sección 4.4 Cáncer de mama).

Estudios cardíacos y de reemplazo de estrógeno/progestina:
Los estudios HERS y HERS II son dos ensayos de prevención secundarios, aleatorizados y prospectivos sobre los efectos a largo plazo del régimen oral continuo de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria (consulte la sección 4.4 Trastornos cardiovasculares).Se inscribió a 2763 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 66,7 años y con útero intacto. La duración promedio del seguimiento fue de 4,1 años para HERS y de 2,7 años adicionales (por un total de 6,8 años) para HERS II (consulte la sección 4.4 Trastornos cardiovasculares).

Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud para la Mujer (WHIMS):
El WHIMS, un subestudio de WHI, inscribió a 4532 mujeres posmenopáusicas principalmente sanas de entre 65 y 79 años para evaluar los efectos del régimen combinado de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg), o estrógenos equinos conjugados solos (0,625 mg), sobre la incidencia de demencia probable en comparación con el placebo. La duración promedio del seguimiento fue de 4,05 años para la combinación de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona (consulte la sección 4.4 Demencia).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

PROVERA es un esteroide progestina oralmente activo con una vida media de alrededor de 30 horas. El metabolito principal identificado de acetato de medroxiprogesterona es un 6 α-metil-6 ß,17-α, 21-trihidroxi-4-pregnano-3, 20-dion-17-acetato que se elimina a través de la orina.

La administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad del acetato de medroxiprogesterona. Una dosis de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona oral, tomada inmediatamente antes o después de una comida, aumentó el $C_{máx}$ promedio del acetato de medroxiprogesterona (51 y 77%, respectivamente) y el

AUC (área bajo la curva de concentración frente a tiempo) (18 y 33%, respectivamente). La semivida del acetato de medroxiprogesterona no se vio alterada con la comida.

Biotransformación: Después de la dosis oral, el acetato de medroxiprogesterona se metaboliza extensamente en el hígado vía hidroxilación de anillo A y/o de cadena lateral, y después se conjuga y elimina por la orina. Se han identificado al menos 16 metabolitos de acetato de medroxiprogesterona. En un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona, los resultados sugieren que el citocromo humano P450 3A4 está involucrado principalmente en el metabolismo general del acetato de medroxiprogesterona en microsomas hepáticos humanos.

5.3. Información de seguridad preclínica

Las toxicidades del acetato de medroxiprogesterona han sido bien definidas en especies utilizadas en los estudios no clínicos y están generalmente relacionadas con efectos sobre los sistemas endocrino y reproductivo, como se esperaría de los progestágenos.

El acetato de medroxiprogesterona fue teratogénico en conejos, pero no en ratas, cuando fue administrado como una única inyección IM durante la gestación. Los efectos observados en conejos incluyeron paladares hendidos y un incremento dependiente de la dosis en el número de crías muertas y de implantes no viables por camada. Se observó un promedio más bajo en los pesos de las crías en ambas especies. Se observó cambios en los órganos genitales externos de la descendencia cuando se administró acetato de medroxiprogesterona a babuinos o monos cynomolgus durante la gestación.

No se ha obtenido evidencia de potencial genotóxico usando una serie de pruebas de toxicología genética en mamíferos y no mamíferos. La administración prolongada de dosis altas de acetato de medroxiprogesterona provocó tumores mamarios en ratones.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Incompatibilidades

No se aplica.

6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento

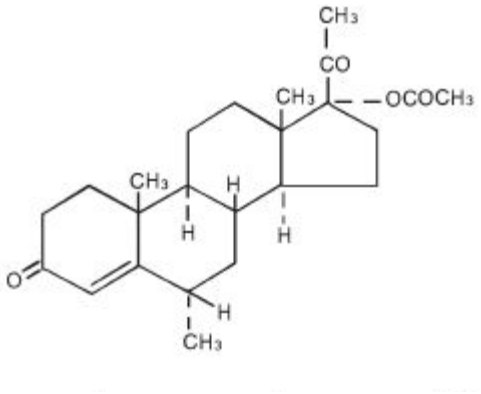
Almacenar a temperatura inferior a 30° C.

6.3 Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones

Cualquier producto inusual o material desechable debe eliminarse según los requisitos locales.

6.4 Estructura y nombre químicos

El nombre químico del acetato de medroxiprogesterona es Pregn-4-ene-3,20-diona, 17-(acetiloxi)-6-metil-, (6α)-. La fórmula estructural es:



acetato de medroxiprogesterona

7. REFERENCIAS

EMA. PROV SmPC 06I07 (BEL) 04 ago 2008
EMA. PROV SmPC 13I02 (BEL) 24 oct 2013
EMA. PROV SmPC 14F10 (BEL) 05 sep 2014
EMA. PROV SmPC 14J28 (BEL) 03 nov 2014
EMA. PROV SmPC 17D04 (BEL) 24 abr 2017