

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CAPROATO DE HIDROXIPROGESTERONA
Forma farmacéutica:	Inyección IM
Fortaleza:	250 mg/mL
Presentación:	Estuche por 10 ampolletas de vidrio ámbar con 1 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	SANZYME (P) LTD., Hyderabad, India.
Número de Registro Sanitario:	M19-017-G03
Fecha de Inscripción:	3 de abril 2019
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Caproato de hidroxiprogesterona	250,0 mg
Alcohol bencílico	0,02 mL
Aceite de ricino	No se declara.
Benzoato de bencilo.	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas.

Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección es una progestina indicada para reducir el riesgo de nacimiento prematuro en mujeres con embarazo único con antecedentes de nacimiento prematuro único espontáneo. La eficacia del caproato de hidroxiprogesterona inyección se basa en un incremento en la proporción de mujeres que alumbraron con <37 semanas de gestación. No hay ensayos controlados que demuestren un beneficio clínico directo, tal como una mejoría en la mortalidad y morbilidad neonatal.

Limitaciones para su Uso: Mientras que hay muchos factores de riesgo para el nacimiento prematuro, la seguridad y la eficacia de la inyección de caproato de hidroxiprogesterona se ha demostrado solamente en mujeres con un nacimiento prematuro único espontáneo

previo. No se pretende su uso en mujeres con gestaciones múltiples u otros factores de riesgo para el nacimiento prematuro.

Contraindicaciones:

No usar Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en mujeres con cualquiera de las condiciones siguientes:

Trombosis actual o antecedentes o trastornos tromboembólicos.

Cáncer de mama sospechado o conocido, otros tipos de cáncer sensibles a hormonas o antecedentes de estas condiciones.

Sangramiento vaginal anormal sin diagnosticar no relacionado con embarazo.

Ictericia colestática del embarazo.

Tumores hepáticos benignos o malignos o enfermedad hepática activa.

Hipertensión no controlada.

Precauciones:

Trastornos Tromboembólicos: Descontinuar el Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección si ocurre un evento trombótico o tromboembólico arterial o venoso profundo.

Reacciones Alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo urticarial, prurito y angioedema con el uso de Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección o con otros productos que contienen aceite de ricino. Considerar descontinuar el fármaco si ocurren tales reacciones.

Disminución en la Tolerancia a la Glucosa: Se ha observado una disminución en la tolerancia a la Glucosa en algunos pacientes en tratamiento con progestina. Se desconoce el mecanismo de esta disminución. Monitorear cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas cuando estén recibiendo Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Retención de Fluidos: Debido a que los fármacos progestacionales pueden causar un cierto grado de retención de fluidos, supervisar cuidadosamente a las mujeres con condiciones que pudieran estar influenciadas por este efecto (ej. preeclampsia, epilepsia, migraña, asma, disfunción cardíaca o renal).

Depresión: Monitorear a las mujeres con antecedentes de depresión clínica y descontinuar el Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección si se repite la depresión clínica.

Ictericia: Monitorear cuidadosamente a las mujeres que desarrollan ictericia mientras reciben Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección y considerar si el beneficio de su uso justifica la continuación.

Hipertensión: Monitorear cuidadosamente a las mujeres que desarrollan hipertensión mientras reciben Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección y considerar si el beneficio de su uso justifica la continuación.

Efectos indeseables.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación en ambos grupos fueron urticaria y dolor/hinchazón en el sitio de inyección (1% en cada uno).

Embolia pulmonar en un sujeto y celulitis en el sitio de inyección en otro sujeto, fueron reportados como reacciones adversas serias en sujetos tratados con Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección.

Para la mayoría de las reacciones adversas serias por el uso de progestinas ver *Advertencias y Precauciones*.

Posología y modo de administración.

Dosis

- Administrar intramuscularmente en una dosis de 250 mg (1 mL) una vez a la semana (cada 7 días) por un personal de asistencia médica.
- Comenzar el tratamiento entre 16 semanas, 0 días y 20 semanas, 6 días de gestación.

- Continuar la administración una vez a la semana hasta la semana 37 (con 36 semanas, 6 días) de gestación o el parto, cualquiera que ocurra primero.

Preparación y Administración:

Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección es una solución clara amarilla. No usar si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia.

Instrucciones para la administración:

1. Limpiar la parte superior de la ampolleta con un hisopo con alcohol antes de usar.
2. Extraer 1 mL del fármaco con una jeringuilla estéril de 2 mL usando una aguja hipodérmica 18G.
3. Cambiar la aguja a otra aguja 21G de 1½ pulgadas.
4. Después de preparar la piel, inyectar en el cuadrante superior externo del glúteo maximus. La solución es viscosa y oleosa, Se recomienda inyectar lentamente (por un minuto o más).

Uso Pediátrico

Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección no está indicado para usarse en niños. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad no se ha establecido. Se ha estudiado un pequeño número de mujeres por debajo de 18 años de edad; se espera que la seguridad y eficacia sea la misma que en mujeres de 16 años de edad y mayores que para mujeres de 18 años de edad y mayores.

Uso Gerátrico

No está previsto usar el Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en mujeres postmenopáusicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres postmenopáusicas.

Trastorno Renal

No se han realizado estudios para examinar la farmacocinética del Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en pacientes con trastorno renal.

Trastorno Hepático

No se han realizado estudios para examinar la farmacocinética del Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en pacientes con trastorno hepático. Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección se metaboliza extensamente y el trastorno hepático puede reducir la eliminación del Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Enzimas Citocromo P450 (CYP): Un estudio de inhibición *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos y sustratos CYP isoforma-selectivos indican que el caproato de hidroxiprogesterona incrementa el ritmo metabólico de CYP1A2, CYP2A6, y CYP2B6 en aproximadamente 80%, 150% y 80%, respectivamente. Sin embargo, en otro estudio *in vitro* usando hepatocitos humanos bajo condiciones donde los inductores o inhibidores prototípicos causaron incrementos anticipados o disminuciones en las actividades de la enzima CYP, el caproato de hidroxiprogesterona no indujo o inhibió la actividad de CYP1A2, CYP2A6 o CYP2B6. En conjunto, los hallazgos indican que el caproato de hidroxiprogesterona tiene un potencial mínimo para interacciones medicamentosas relacionadas con CYP1A2, CYP2A6 y CYP2B6 en las concentraciones clínicamente relevantes. Los datos *in vitro* indican que la concentración terapéutica del caproato de hidroxiprogesterona no tiene probabilidades de inhibir la actividad de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo *Categoría B*: No hay estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en mujeres durante el primer trimestre del embarazo. Los datos de un ensayo clínico controlado con un vehículo (placebo) de 310 mujeres embarazadas que recibieron Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en dosis semanales de 250 mg por inyección intramuscular en sus segundos y terceros trimestres, así como el seguimiento a largo plazo (2-5 años) de los datos de seguridad en 194 de sus niños, no demostraron ningún riesgo teratogénico para los infantes a partir de la exposición dentro del útero del Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección.

Los estudios de reproducción se han realizado en ratones y ratas a dosis de hasta 95 y 5 veces, respectivamente la dosis humana, no revelándose evidencia de trastornos en la fertilidad o daño al feto debido al Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección.

La administración del Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección produjo embriofetalidad en monos rhesus pero no en monos cynomolgus expuestos a 1 y 10 veces la dosis humana equivalente cada 7 días entre los días 20 y 146 de gestación. No hubo efectos teratogénicos en ninguna de las especies.

Trabajo de Parto y Parto

No está previsto usar el Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección para detener el trabajo de parto activo prematuro. El efecto del Caproato de Hidroxiprogesterona en el trabajo de parto se desconoce.

Lactancia

Descontinuar el Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección a las 37 semanas de gestación o hasta el parto. Se han identificado cantidades detectables de progestinas en la leche de las madres que recibían tratamiento con progestina. Muchos estudios no han encontrado efectos adversos de las progestinas en la función de la lactancia materna, la salud, el crecimiento o el desarrollo del lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estos estudios.

Sobredosis:

No se han reportado eventos adversos asociados con sobredosis por Caproato de Hidroxiprogesterona Inyección en ensayos clínicos. En caso de sobredosis el paciente debe ser tratado sintomáticamente.

Propiedades farmacodinámicas.

ATC. G03DA03 Progestágenos.

Mecanismo de Acción

Caproato de hidroxiprogesterona es una progestina sintética. El mecanismo de acción por el cual el caproato de hidroxiprogesterona reduce el riesgo del nacimiento pretérmino recurrente se desconoce.

No se han realizado estudios farmacodinámicos con Caproato de Hidroxiprogesterona inyección.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Los niveles pico en suero de caproato de hidroxiprogesterona aparecen después de 3- 7 días en sujetos femeninos no embarazadas después de una inyección intramuscular única de 1000 mg de caproato de hidroxiprogesterona. En base a los análisis farmacocinéticos de cinco sujetos femeninos no embarazadas que recibieron una administración intramuscular única de 1000 mg de caproato de hidroxiprogesterona, la media (\pm SD) C se estima que es 27.8 (\pm 5.3) ng/mL, y la T_{max} se estima que es 4.6 (\pm 1.7) días. La vida media de eliminación de caproato de hidroxiprogesterona fue 7.8 (\pm 3.0) días. La administración intramuscular de 1000 mg de caproato de hidroxiprogesterona una vez por semana a mujeres no embarazadas resultó en una concentración de 60.0 (\pm 14) ng/mL

después de 13 semanas. La farmacocinética de la dosis de 250 mg de caproato de hidroxiprogesterona no se ha evaluado.

Distribución: Caproato de hidroxiprogesterona se une extensamente a las proteínas del plasma incluyendo la albúmina y las globulinas que se unen a los corticosteroides.

Metabolismo: Los estudios *in vitro* han demostrado que el caproato de hidroxiprogesterona puede ser metabolizado por hepatocitos humanos, tanto en reacciones fase I como fase II. Caproato de hidroxiprogesterona sufre una reducción extensa, hidroxilación y conjugación. Los metabolitos conjugados incluyen productos sulfatados, glucuronatos y acetilados. Los datos *in vitro* indican que el metabolismo de caproato de hidroxiprogesterona está mediado predominantemente por CYP3A4 y CYP3A5. Los datos *in vitro* indican que el grupo caproato se retiene durante el metabolismo del caproato de hidroxiprogesterona.

Excreción: Tanto los metabolitos conjugados como los esteroides libres son excretados en la orina y las heces, siendo los metabolitos conjugados los destacados. Después de la administración intramuscular a la mujer embarazada a las 10-12 semanas de gestación. Aproximadamente el 50% de la dosis se recupera en las heces y aproximadamente el 30% en la orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ninguno.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de abril de 2019.