

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 150 mg/mL 0
Forma farmacéutica:	Suspensión para inyección IM profunda
Fortaleza:	150 mg/mL
Presentación:	Caja por 10 blísteres de PVC/AL por 5 ampolletas de vidrio ámbar con 1 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	GUTIS LTDA, San José, Costa Rica.
Fabricante, país:	GUTIS LTDA., San José, Costa Rica.
Número de Registro Sanitario:	M-19-035-G03
Fecha de Inscripción:	5 de junio de 2019
Composición:	
Cada mL contiene:	
Acetato de medroxiprogesterona	150,0 mg
PEG 3350	
Polisorbato 80	
Cloruro de sodio	
Metilparabeno	
Propilparabeno	
Fosfato de potasio monobásico	
Dipotasio hidrofosfato anhidro	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Anticoncepción

Tratamiento coadyuvante del carcinoma de endometrio inoperable, recurrente y metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al acetato de medroxiprogesterona o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento.

Sospecha o evidencia de malignidad mamaria o de los órganos genitales hormonodependiente.

Hemorragia uterina anormal (metrorragias o menorragias), hasta que se haya establecido un diagnóstico definitivo y se haya descartado la posibilidad de malignidad en el tracto genital.

Tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos.

Insuficiencia hepática grave.

Aborto diferido.

Precauciones:

Es preciso tener en cuenta, así como investigar oportunamente, los antecedentes o la aparición de las condiciones que se detallan a continuación: migraña o dolores graves de cabeza inusuales, alteraciones visuales agudas de cualquier tipo, cambios patológicos en la función hepática y en los niveles hormonales.

Se deberá interrumpir el tratamiento si la paciente presenta una pérdida repentina parcial o total de la visión, o en caso de exoftalmia, diplopia o migraña. Una vez realizado un examen médico, si se confirma papiledema o lesión vascular de la retina, no se podrá volver a administrar este medicamento.

El acetato de medroxiprogesterona puede provocar cierta retención de líquidos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en pacientes que tengan enfermedades que predispongan a la retención de líquidos, y que por tanto, esta retención pueda verse agravada, o enfermedades que puedan verse influenciadas por esta retención (epilepsia, cefalea, asma e insuficiencia hepática y/o renal).

Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en algunas pacientes tratadas con progestágenos. No está claro el mecanismo que origina esta disminución. Por ello, las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente controladas mientras se encuentren recibiendo tratamiento con progestágenos.

Se han estudiado los efectos del acetato de medroxiprogesterona sobre el metabolismo lipídico, pero no se han logrado aclarar dichos efectos. Se han observado tanto aumentos como disminuciones en el colesterol total, en los triglicéridos y en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El uso parece estar asociado a una reducción del 15-20% en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que pueden proteger a las mujeres de la enfermedad cardiovascular. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta observación. Antes de su administración, deberá considerarse el potencial de que el riesgo de enfermedad coronaria pueda incrementarse.

El médico deberá considerar cuidadosamente la utilización en pacientes con enfermedad trofoblástica reciente, antes de que los niveles de gonadotropina coriónica humana hayan vuelto a la normalidad.

El médico deberá tener en cuenta que el patólogo debe ser informado del uso de este medicamento por parte de la paciente, si se le enviara tejido endocervical o endometrial para su estudio.

Los resultados de ciertas pruebas analíticas pueden verse afectados por el uso de la siguiente forma:

Disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de gonadotropinas (p.ej.: LH y FSH), disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de esteroides (p.ej.: cortisol, estrógenos pregnanediol, progesterona, testosterona), disminución de la globulina ligadora de hormonas sexuales.

Posible alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y en los análisis de metirapona.

Posible aumento de los valores analíticos de función hepática, así como de coagulación para la protrombina (factor II) y para los factores VII, VIII, IX y X.

En los análisis de la función tiroidea, los niveles de yodo ligado a proteínas pueden aumentar y los niveles de recaptación de T3 pueden disminuir.

Por contener parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente broncoespasmo (sensación repentina de ahogo).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pérdida de densidad mineral ósea (DMO):

La administración reduce los niveles séricos de estrógenos, lo cual se asocia con una pérdida significativa de DMO debido al efecto conocido que produce la deficiencia de estrógenos sobre el sistema de remodelación ósea. La pérdida ósea es mayor a medida que aumenta la duración del tratamiento y parece que es al menos parcialmente reversible después de interrumpir el tratamiento e incrementarse la producción estrógenica ovárica.

Esta pérdida de DMO es de especial consideración durante la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta, un periodo crítico en la formación ósea. Se desconoce si la utilización por mujeres adolescentes reduce la formación máxima de masa ósea, y pudiera aumentar posteriormente el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Puede ser utilizada en adolescentes, pero sólo cuando se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente y éstos se hayan considerado inadecuados o inaceptables. En aquellas mujeres de todas las edades que deseen continuar con la utilización de este medicamento durante más de 2 años, se deberá realizar una reevaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos de este tratamiento. En aquellas mujeres con estilos de vida o factores que aumenten el riesgo de osteoporosis, se deberán considerar otros métodos anticonceptivos.

Irregularidades menstruales:

La administración normalmente provoca la interrupción del ciclo menstrual normal. Los patrones hemorrágicos incluyen amenorrea (presente hasta en el 30% de las mujeres durante los tres primeros meses, y aumentando hasta el 55% a los 12 meses y hasta el 68% a los 24 meses), hemorragia irregular y manchado, episodios de hemorragia prolongados - más de 10 días- (hasta el 33% de las mujeres en los tres primeros meses de su utilización, disminuyendo hasta el 12% a los 12 meses). Raramente puede producirse hemorragia prolongada intensa. Hay evidencias que indican que en 0,5-4 veces por 100 mujeres-años de uso puede producirse una hemorragia prolongada o intensa que requiera tratamiento. Si el sangrado anormal persiste o es grave, deberá realizarse una investigación apropiada para descartar la posibilidad de patología orgánica, y cuando sea necesario, se instaurará el tratamiento apropiado. La hemorragia prolongada o excesiva se puede controlar con la administración concomitante de estrógenos. Se puede administrar un comprimido anticonceptivo combinado a una dosis baja (30 microgramos de estrógeno) o como tratamiento hormonal sustitutivo a base de estrógenos, como los estrógenos equinos conjugados (0,625-1,25 mg al día). Puede ser necesario repetir el tratamiento estrogénico durante 1-2 ciclos. No se recomienda la administración conjunta de estrógenos a largo plazo.

Reaparición de la fertilidad:

No hay evidencia de que provoque una infertilidad permanente. Se debe informar a las mujeres que puede existir un retraso en la reaparición de la fertilidad de forma completa después de la utilización de este método, independientemente de la duración de su uso, no obstante, se estima que el 83% de las mujeres puedan concebir durante los 12 meses siguientes a la primera inyección no administrada (es decir, 15 meses después de la última inyección administrada). El tiempo medio para la concepción fue de 10 meses (rango 4-31) tras la última administración.

Riesgo oncológico:

Se observó que no se incrementa el riesgo general de padecer cáncer ovárico, hepático o cervical, asimismo también se observó un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer de endometrio.

Es más probable que los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de anticonceptivos hormonales o en mujeres que los han utilizado durante los últimos 10 años, se localicen en la mama, que aquellos en mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos hormonales. El cáncer de mama es raro en mujeres con una edad inferior a los 40 años, independientemente de que hayan utilizado o no anticonceptivos hormonales. Aun cuando el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, el exceso en el número de casos de cánceres de mama diagnosticados en usuarias recientes o actuales de progestágenos inyectables es pequeño en relación al riesgo general de padecer cáncer de mama, posiblemente de magnitud similar a aquel asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados.

El factor de riesgo más importante de padecer cáncer de mama en usuarias de progestágenos inyectables es la edad en que las mujeres interrumpen el tratamiento con éstos; a medida que la edad en que interrumpen su administración es mayor, se diagnostican más cánceres de mama. La duración del tratamiento es menos importante y el

exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la interrupción del tratamiento con progestágenos inyectables, de manera que transcurridos 10 años, no parece existir tal riesgo en exceso.

Es importante informar a las pacientes de que las usuarias de cualquier tipo de anticonceptivo hormonal parecen presentar un riesgo ligeramente mayor de que se les diagnostique cáncer de mama, en comparación con las no usuarias de anticonceptivos hormonales, si bien este hecho debe sopesarse con los beneficios conocidos.

Aumento de peso:

Existe una tendencia a que aquellas mujeres que se encuentran en tratamiento, aumenten de peso. Hay evidencias que señalan que el aumento de peso se debe al incremento de grasa y no es secundario a un efecto anabólico o a la retención de líquidos.

Anafilaxia:

Se han recibido muy pocas notificaciones de reacciones anafilactoides.

Trastornos tromboembólicos:

Si la paciente experimenta tromboflebitis, embolismo pulmonar, alteraciones cerebrovasculares o trombosis retiniana mientras está en tratamiento, no se le volverá a administrar este medicamento.

Trastornos psiquiátricos:

Se deberá realizar un seguimiento cuidadoso a las pacientes con antecedentes de depresión endógena. Algunas pacientes pueden quejarse de depresión tipo premenstrual mientras están en tratamiento.

Formación de abscesos:

Al igual que ocurre con cualquier inyección intramuscular, especialmente si no se administra de forma correcta, hay riesgo de formación de abscesos en el lugar de la inyección, que pueden requerir una intervención médica y/o quirúrgica.

Efectos indeseables:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: vaginitis

Poco frecuentes: infecciones genitourinarias, absceso en el lugar de la inyección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia, discrasias sanguíneas

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones alérgicas, incluyendo, anafilaxia, reacciones anafilactoides y angioedema

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: cambios en el apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: nerviosismo

Frecuentes: anorgasmia o disminución de la libido, depresión, insomnio

Poco frecuentes: sensación de embarazo

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, mareo

Poco frecuentes: convulsiones, parestesia, somnolencia, parálisis, parálisis facial

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: síncope

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos

Poco frecuentes: venas varicosas, tromboflebitis, trombosis venosa profunda

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea, embolismo pulmonar, ronquera

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: dolor abdominal o malestar

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: alteraciones gastrointestinales, rectorragia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea, alopecia o falta de crecimiento del pelo, acné

Poco frecuentes: melasma, cloasma, prurito, escleroderma

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda, calambres en las piernas

Poco frecuentes: artralgia, osteoporosis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: irregularidades menstruales (hemorragia y/o amenorrea)

Frecuentes: dolor pélvico, dolor en las mamas, leucorrea

Poco frecuentes: galactorrea, dispareunia, quistes vaginales, nódulos mamarios o hemorragia por el pezón, cambios en el tamaño de las mamas, hiperplasia uterina, dismenorrea, ausencia de reaparición de la fertilidad, prevención de la lactancia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: astenia (debilidad o fatiga), cambios en el peso

Frecuentes: edema, hinchazón

Poco frecuentes: dolor de pecho, pirexia, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en la axilas, sed

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: disminución de la tolerancia a la glucosa

Posología y modo de administración:

La medroxiprogesterona acetato inyectable debe agitarse vigorosamente antes de ser utilizada, para asegurar que la dosis que va a ser administrada constituye una suspensión uniforme.

Debe ser administrada mediante inyección intramuscular profunda. El lugar de la inyección debe limpiarse antes de la administración, empleando métodos estándar.

Anticoncepción:

Uso en mujeres adultas:

Primera inyección: con el fin de asegurar una protección anticonceptiva en el primer ciclo de su utilización, se administrará una inyección de 150 mg vía intramuscular dentro de los cinco primeros días del ciclo menstrual normal, con una periodicidad trimestral.

Postparto: con el fin de asegurar que la paciente no está embarazada en el momento de la primera administración, se realizará la primera inyección dentro de los 5 días posteriores al parto, siempre y cuando no esté dando el pecho al niño.

A aquellas mujeres que acaben de dar a luz y estén dando el pecho al niño, se les podrá administrar este medicamento desde la sexta semana tras el parto, que es cuando el

sistema enzimático del niño está más desarrollado. Las administraciones posteriores se realizarán cada 12 semanas.

Dosis posteriores: se administrarán cada 12 semanas. Siempre y cuando la inyección se realice en los cinco días después de estas 12 semanas, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales (p.ej.: métodos de barrera).

Tratamiento coadyuvante del carcinoma de endometrio inoperable, recurrente y metastásico: La dosis inicial es de 400-1000 mg a la semana administrada mediante inyección intramuscular profunda. Si se notara una mejoría en pocas semanas o en algunos meses, y la enfermedad pareciera estabilizarse, se puede establecer una dosis de mantenimiento con dosis inferiores (400 mg al mes)

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando se administra concomitantemente aminoglutetimida puede disminuir significativamente la biodisponibilidad de la medroxiprogesterona acetato.

Se han notificado raramente interacciones con otros medicamentos (incluyendo anticoagulantes orales), pero no se ha determinado la causalidad. El aclaramiento del acetato de medroxiprogesterona es aproximadamente igual a la velocidad del flujo sanguíneo hepático. Por ello, es poco probable que los medicamentos que inducen las enzimas hepáticas afecten significativamente a la cinética del acetato de medroxiprogesterona. Por tanto, no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que se sabe, afectan a las enzimas metabolizadoras hepáticas.

Uso en Embarazo y lactancia:

El uso del acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en mujeres embarazadas.

Si se utilizara el acetato de medroxiprogesterona durante el embarazo, o si la paciente se quedara embarazada mientras está utilizando este medicamento, deberá ser avisada del riesgo potencial para el feto.

El acetato de medroxiprogesterona y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna, no se recomienda administrar durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis:

La interrupción del tratamiento es suficiente, sin necesidad de ninguna medida adicional.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: G03DA02

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos. Derivados del pregneno.

El acetato de medroxiprogesterona presenta propiedades anti-estrogénicas, anti-androgénicas y anti-gonadotróficas., inhibe la secreción de la gonadotropina hipofisaria con la consiguiente inhibición de la maduración folicular y de la ovulación.

Cambios en la DMO en mujeres adultas: En un ensayo clínico controlado en mujeres adultas que estaban utilizando Medroxiprogesterona 150mg/ml suspensión inyectable (150 mg vía intramuscular) durante 5 años, se observó una disminución media del 5-6% en la DMO de la columna vertebral y cadera., en comparación con el grupo control, que no presentó cambios significativos. La disminución en la DMO fue más pronunciada durante los 2 primeros años de su utilización, disminuyendo menos en los años posteriores. Se observaron cambios en la DMO promedio de la columna lumbar de -2,86%, - 4,11%, -4,89%, -4,93% y -5,38%, a los 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Las disminuciones medias en la DMO de la cadera y del cuello del fémur fueron similares.

Tras la interrupción se produjo una recuperación parcial de la DMO durante los dos años posteriores al periodo de tratamiento. Una mayor duración del tratamiento se asoció a un menor índice de recuperación de masa ósea.

Cambios en la DMO en mujeres adolescentes (12-18 años): Los resultados de un ensayo clínico abierto con Medroxiprogesterona 150mg/ml suspensión inyectable (150 mg vía intramuscular cada 12 semanas hasta 5 años), realizado en mujeres adolescentes (12-18 años), también muestran que el uso intramuscular de este se asocia con una disminución significativa de la DMO. La disminución media en la DMO de la columna lumbar fue del 4,2%

después de 5 años; las disminuciones medias en la cadera y en el cuello del fémur fueron del 6,9% y 6,1%, respectivamente. En cambio, en la mayoría de las adolescentes aumentó significativamente la DMO durante el periodo de crecimiento posterior a la menarquía. Los datos preliminares de un pequeño número de adolescentes han mostrado una recuperación parcial de la DMO durante los dos años siguientes de haber interrumpido el tratamiento.

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

El acetato de Medroxiprogesterona para administración parenteral es un esteroide progestágeno de acción prolongada.

La prolongada duración de su acción deriva de su lenta absorción que se va produciendo desde el lugar de la inyección.

Tras la administración de una dosis de 150 mg/ml de acetato de Medroxiprogesterona se alcanzaron niveles plasmáticos de $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Dos semanas después los niveles fueron $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Las concentraciones volvieron a los niveles iniciales a las 12 semanas. A dosis más bajas, los niveles plasmáticos del acetato de Medroxiprogesterona parecen estar relacionados directamente con la dosis administrada. No se demostró la acumulación plasmática en el tiempo.

El acetato de Medroxiprogesterona se elimina vía fecal y por excreción urinaria. La semivida plasmática es de unas seis semanas tras una única inyección intramuscular. Se han observado al menos 11 metabolitos. Todos se excretan en la orina, algunos, aunque no todos, conjugados.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 5 de junio de 2019.