



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12920-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007528-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007528-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: DEPO-PROVERA / MEDROXIPROGESTERONA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL ESTÉRIL, MEDROXIPROGESTERONA ACETATO 150 mg / ml, autorizado por el Certificado N° 42.754.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-29119211-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: DEPO-PROVERA / MEDROXIPROGESTERONA ACETATO, forma farmacéutica y concentración:

SUSPENSIÓN ORAL ESTÉRIL, MEDROXIPROGESTERONA ACETATO 150 mg / ml,
propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.754, cuando
el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega
de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de
Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007528-17-5

mel

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.27 09:36:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117964
Date: 2017.12.27 09:36:41 -0300'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
DEPO-PROVERA, Suspensión Acuosa Estéril

Página 1 de 12



PROYECTO DE PROSPECTO

DEPO-PROVERA MEDROXIPROGESTERONA ACETATO 150 mg/ml Suspensión Acuosa Estéril

Venta Bajo Receta

Industria Belga

COMPOSICIÓN

Cada ml contiene:

Medroxiprogesterona acetato	150,00 mg
Polisorbato 80	2,40 mg
Metilparabeno	1,35 mg
Propilparabeno	0,15 mg
Polietilenglicol 3350	28,50 mg
Cloruro de sodio	8,60 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonceptivo.

INDICACIONES

Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril, está indicado como contraceptivo (anovulatorio).

La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en mujeres de todas las edades y el impacto sobre la masa ósea máxima en adolescentes, además de la disminución de la DMO producida durante el embarazo y /o la lactancia, deben considerarse en la evaluación de riesgos/beneficios de mujeres que utilizan la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato a largo plazo (ver ADVERTENCIAS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril cuando es administrada en mujeres en la dosis recomendada cada 3 meses inhibe la secreción de gonadotrofinas, las cuales previenen la maduración folicular y ovulación que resulta en el adelgazamiento endometrial. Estas acciones producen efecto anticonceptivo.

Tras una dosis única de 150 mg IM de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, las concentraciones de medroxiprogesterona acetato, medidas por un procedimiento de radioinmunoensayo extractivo, aumentan durante aproximadamente 3 semanas hasta alcanzar picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 7 ng/ml.

Estos niveles van disminuyendo exponencialmente hasta tornarse indetectables (< 100 pg/ml) desde los 120 a 200 días luego de la administración. Mediante el uso de un procedimiento de radioinmunoensayo no extractivo para la medroxiprogesterona acetato en suero, la semivida de ésta, tras la administración IM de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, es aproximadamente 50 días.

Luego de discontinuar la administración de Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril, las mujeres de menor peso corporal conciben de manera más rápida que las mujeres de mayor peso.

Se desconoce el efecto de enfermedades hepáticas y/o renales en la farmacocinética de Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril, debe agitarse vigorosamente antes de su uso para asegurar la administración de una suspensión homogénea.

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

M

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2911921-1-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



La dosis recomendada es 150 mg de Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril, cada 3 meses (13 semanas) por vía intramuscular profunda en el glúteo (cuadrante superoexterno) o músculo deltoides (a tres traveses de dedo por debajo del acromion), utilizando estrictas técnicas de asepsia y rotando los sitios de inyección, en cada aplicación. Al igual que con cualquier inyección intramuscular, para evitar una inyección subcutánea inadvertida, se debe evaluar el hábito externo corporal antes de cada inyección para determinar si es necesaria una aguja más larga, en particular para la inyección intramuscular glútea. Previo a la administración, verifique siempre la fecha de vencimiento. Lávese las manos, seleccione el área a aplicar Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, limpie la zona con una torunda de algodón o gasa embebida en alcohol y deje que se seque. No vuelva a tocar la zona antes de la inyección. Utilice siempre jeringas y agujas estériles. Luego de introducida la aguja (siempre a 90°), verificar mediante aspiración que no se está en un vaso sanguíneo. Administrar la medicación en forma lenta. Luego de retirar la aguja, se puede friccionar ligeramente la zona, mediante una suave presión con el algodón o gasa con alcohol. Descartar el material utilizado en forma segura y adecuada según las regulaciones de salud.

Para asegurar que la paciente no está embarazada al recibir la primera dosis, ésta debe administrarse únicamente durante los primeros 7 días de un ciclo menstrual normal o únicamente dentro de los primeros 7 días posteriores al parto si la paciente no está amamantando, y si lo está haciendo, administrarlo a la sexta semana después del parto.

Si la paciente está en amenorrea antes de la primera dosis, o el intervalo entre las dosis es mayor a 13 semanas, un profesional de la salud calificado deberá determinar que la paciente no está embarazada antes de administrar la droga.

La eficacia de Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril, depende del cumplimiento del régimen de dosificación recomendado. Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml es un anticonceptivo a largo plazo cuando es administrado cada 3 meses (13 semanas). No es necesario ajustar la dosificación por peso corporal.

Transición desde Otros Métodos de Contracepción

Al hacer la transición desde otros métodos de contracepción, la inyección de medroxiprogesterona deberá ser administrada de manera tal que asegure una cobertura contraceptiva continua en base al mecanismo de acción de ambos métodos (por ejemplo, las pacientes que hagan la transición de anticonceptivos orales deberán recibir su primera inyección de medroxiprogesterona dentro de los 7 días posteriores a la ingestión de su último comprimido activo).


CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con:

- embarazo o sospecha de embarazo,
- hemorragia vaginal no diagnosticada,
- antecedentes de neoplasia mamaria o enfermedad actual conocida o sospechada,
- tromboflebitis activa, o desórdenes tromboembólicos actuales o antecedentes como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar agudo,
- severa disfunción hepática,
- conocida hipersensibilidad a la medroxiprogesterona acetato y/o a algunos de los excipientes,
- múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular arterial,
- presión arterial sistólica igual o mayor a 160 mmHg,
- presión arterial diastólica igual o mayor a 100 mmHg,
- diagnóstico de hipertensión con enfermedad vascular,
- cardiopatía isquémica actual o pasada,
- accidente cerebrovascular actual o pasado,
- lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos,
- migraña con aura,
- diabetes con cualquiera de las siguientes condiciones: nefropatía, retinopatía, neuropatía, enfermedad vascular o diabetes de más de 20 años de evolución,
- adenoma hepatocelular o hepatocarcinoma,

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

M


IF-2017-20110-1-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Aporerada Legal



- pacientes en lactancia con menos de 6 semanas de posparto.

ADVERTENCIAS

Las mujeres que utilizan la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, pueden sufrir una pérdida significativa de la densidad mineral ósea (DMO). La pérdida ósea es mayor al aumentar la duración del uso y posiblemente no sea totalmente reversible.

Se desconoce si el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, durante la adolescencia o temprana edad adulta, que conforma un periodo crítico para el crecimiento óseo, reduce el pico de masa ósea y aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas en la tercera edad.

La suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, debe utilizarse como un método de control de la natalidad a largo plazo o tratamiento endometrial (p. ej. durante más de 2 años) únicamente si los demás métodos de control de la natalidad o tratamientos endometriales son inadecuados.

Se debe advertir a las pacientes que este producto no ofrece protección contra la infección por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

- Pérdida de densidad mineral ósea (DMO)

El uso de medroxiprogesterona acetato inyectable reduce los niveles séricos de estrógeno y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO ya que el metabolismo óseo se adecúa al menor nivel de estrógeno. Se desconoce si la administración de medroxiprogesterona acetato inyectable durante la adolescencia y la primera etapa de la adultez, un periodo fundamental de crecimiento óseo, reduce la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en adolescentes, la pérdida de DMO parece ser al menos parcialmente reversible una vez que se suspende el tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable y aumenta la producción de estrógenos.

Luego de la suspensión de la medroxiprogesterona acetato inyectable en adolescentes, se requiere para la recuperación total de la DMO, 1 año para la columna lumbar, 4,6 años para la cadera y 3,4 años para el cuello del fémur.

En los adultos, la DMO se observó durante un periodo de 2 años después de la suspensión de medroxiprogesterona acetato inyectable y se observó una recuperación parcial de la DMO media hacia los valores basales en la cadera total, cuello femoral y columna lumbar. Un amplio estudio observacional de las usuarias de anticonceptivos demostró que el uso de la inyección de la medroxiprogesterona acetato inyectable no tiene ningún efecto sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas o no osteoporóticas.

Se deben tener en cuenta otros métodos anticonceptivos cuando se analice la relación entre los riesgos y los beneficios del uso de medroxiprogesterona acetato inyectable en mujeres con factores de riesgo de osteoporosis. La medroxiprogesterona acetato inyectable puede sumar un riesgo adicional en las pacientes con factores de riesgo de osteoporosis (por ej.: osteopatía metabólica, consumo crónico de alcohol y/o tabaco, anorexia nerviosa, importantes antecedentes familiares de osteoporosis o consumo crónico de fármacos capaces de reducir la masa ósea, tales como anticonvulsivante o corticoesteroides).

Aunque no hay estudios que aseguren que el calcio y la vitamina D disminuyan la pérdida de DMO en las mujeres que usan medroxiprogesterona inyectable, se recomienda a todas estas pacientes que tengan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Cambios en la DMO en mujeres adultas

En un estudio clínico controlado y no aleatorizado en el que se comparó a mujeres adultas tratadas con anticonceptivo medroxiprogesterona acetato inyectable (150 mg IM) durante un máximo de 5 años, con mujeres que prefirieron no utilizar anticonceptivos hormonales, en el que 42 usuarias de medroxiprogesterona acetato inyectable completaron 5 años de tratamiento y proporcionaron por lo menos una medición de seguimiento de DMO después que dejaron de usar medroxiprogesterona acetato inyectable. Entre las usuarias de medroxiprogesterona acetato inyectable, la DMO fue más

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2914021-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



pronunciada durante los dos primeros años de tratamiento, con una pérdida menor en los años subsiguientes. Se observaron cambios medios en la DMO de la columna lumbar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% y -5,38% al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. La pérdida media de DMO en la cadera en general y en el cuello del fémur fue similar. Durante el mismo periodo de tiempo, no se observaron cambios significativos en la DMO de las mujeres en el grupo de control.

Recuperación de la DMO posterior al tratamiento en mujeres adultas

En la misma población de estudio hubo una recuperación parcial de la DMO hacia los valores basales durante el segundo año después de suspender el tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable (150 mg IM).

Tras 5 años de tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable (150 mg IM), el % de cambio medio de la DMO desde el valor basal fue de -5,4%, -5,2% y -6,1% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente, mientras que las mujeres del grupo de control las cuales no recibieron tratamiento, presentaron cambios medios a partir del valor basal de +/-0,5% o menos en los mismos lugares del esqueleto. Dos años después de la suspensión de las inyecciones de medroxiprogesterona acetato inyectable, la DMO media había aumentado en esos 3 lugares del esqueleto, pero aún existían déficits: -3,1%, -1,3% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. En el mismo punto temporal, las mujeres del grupo de control presentaron cambios promedios a partir del valor basal de la DMO de 0,5%, 0,9% y -0,1% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente.

Cambios en la DMO en mujeres adolescentes (12-18 años)

Se evaluó el efecto de la administración de la inyección de medroxiprogesterona acetato inyectable (150 mg IM) sobre la DMO durante un periodo de hasta 240 semanas (4,6 años) en un estudio clínico abierto no comparativo realizado a 159 mujeres adolescentes (12-18 años) que prefirieron comenzar un tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable; 114 de las 159 participantes usaron medroxiprogesterona acetato inyectable en forma continua (4 inyecciones durante cada periodo de 60 semanas) y se midió su DMO en la Semana 60. La DMO disminuyó durante los 2 primeros años de administración con pocos cambios en los años sucesivos. Después de 60 semanas de administración de medroxiprogesterona acetato inyectable, los cambios medios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,5%, -2,8% y -3,0% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Un total de 73 sujetos continuó con el uso de medroxiprogesterona acetato inyectable por 120 semanas; los cambios medios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,7%, -5,4% y -5,3% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Un total de 28 sujetos continuó con el uso de medroxiprogesterona acetato inyectable hasta las 240 semanas; los cambios medios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,1%, -6,4% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente.

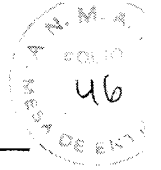
Recuperación de DMO post-tratamiento en adolescentes

En el mismo estudio, 98 participantes adolescentes recibieron al menos 1 inyección de medroxiprogesterona acetato inyectable y proporcionaron al menos 1 medición de seguimiento de DMO después de haber interrumpido el uso de medroxiprogesterona acetato inyectable, con un tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable de hasta 240 semanas (equivalentes a 20 inyecciones de medroxiprogesterona acetato inyectable) y seguimiento post-tratamiento que se extendió durante un máximo de 240 semanas después de la inyección final de medroxiprogesterona acetato inyectable. La mediana de la cantidad de inyecciones que se recibieron durante la fase de tratamiento fue de 9. Al momento de la inyección final de medroxiprogesterona acetato inyectable, los cambios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,7%, -4,1% y -3,9% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Con el paso del tiempo estos déficits de DMO media se recuperaron por completo después de que se suspendió el tratamiento con medroxiprogesterona acetato inyectable. La recuperación total requirió 1 año en la columna lumbar,

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1


 PEIZER S.B.L.
 Verónica Paula Simuna
 Co- Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-2911321-LAPN-DERM#ANMAT



4,6 años en la cadera total y 3,4 años en el cuello femoral. Las recuperaciones más lentas estaban asociadas con una duración más larga del tratamiento y con el tabaquismo.

Relación entre la incidencia de fracturas óseas con el uso de medroxiprogesterona inyectable (150 mg IM) y el no uso, en mujeres en edad reproductiva

Un estudio retrospectivo de cohortes cuya finalidad fue evaluar el efecto de la inyección de medroxiprogesterona sobre la incidencia de fracturas óseas fue realizado con 312.395 usuarias de contraceptivos en el Reino Unido. Las tasas de incidencia de fractura fueron comparadas entre las usuarias de medroxiprogesterona acetato de depósito (DMPA, por sus siglas en inglés) y las usuarias de contraceptivos para las cuales no se tenía registrado el uso de DMPA. Entre las mujeres que usaban medroxiprogesterona acetato inyectable, no se logró relacionar el uso de medroxiprogesterona acetato inyectable con el aumento del riesgo de fracturas (índice de tasa de incidencias = 1,01, IC del 95% 0,92-1,11, al comparar el periodo de seguimiento del estudio con un periodo de hasta dos años de observación antes de la administración de medroxiprogesterona acetato inyectable). Sin embargo, las usuarias de medroxiprogesterona acetato inyectable presentaban más fracturas que aquellas que no utilizaban medroxiprogesterona acetato inyectable, no solamente después de la primera administración del anticonceptivo (IRR= 1,23, IC del 95% 1,16-1,30) sino que también antes de la primera administración del anticonceptivo (IRR= 1,28, IC del 95% 1,07-1,53). Además, las fracturas en lugares óseos específicos característicos de las fracturas relacionadas con la fragilidad osteoporótica (columna, cadera, pelvis) no fueron más frecuentes entre las usuarias de medroxiprogesterona acetato inyectable en comparación con quienes no usaban medroxiprogesterona acetato inyectable (IRR= 0,95, IC del 95% 0,74-1,23), ni tampoco hubo evidencia de que una administración más prolongada de medroxiprogesterona acetato inyectable (2 años o más) representara mayores riesgos de fractura en comparación con periodos de administración menores a 2 años.

Estos datos demuestran que las usuarias de medroxiprogesterona acetato inyectable tienen un perfil de riesgo de fracturas inherentemente distinto a quienes no utilizan medroxiprogesterona acetato inyectable, por razones que no están relacionadas con la administración de medroxiprogesterona acetato inyectable. El seguimiento máximo en este estudio fue de 15 años; por lo tanto, no se pueden determinar los posibles efectos de MPA que se extiendan más allá de los 15 años de seguimiento.

La DMO deberá ser evaluada cuando una paciente necesite continuar el uso de la inyección de medroxiprogesterona a largo plazo. En las mujeres adolescentes, la interpretación de la DMO debe tener en consideración la edad y la madurez esquelética de la paciente.

- Irregularidades en el sangrado

La mayoría de las mujeres bajo tratamiento con Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml experimentan alteración del patrón de sangrado menstrual. Entre los patrones alterados del sangrado menstrual se incluye el sangrado o manchado irregular o impredecible, o raramente, el sangrado profuso o continuo. Si el sangrado anormal persiste o es grave, deberá iniciarse una investigación adecuada a fin de descartar la posibilidad de una patología orgánica, y deberá iniciarse un tratamiento adecuado en caso de ser necesario.

A medida que las mujeres continúan utilizando la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, menor cantidad de ellas experimentan un sangrado irregular, y más de ellas experimentan amenorrea. En el mes 12 se informó amenorrea en el 55% de las mujeres, y en el mes 24 se informó amenorrea en el 68% de las mujeres que utilizaron suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato.

- Riesgos de cáncer

Cáncer de mama

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

M

PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunc
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-29118211-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con las pacientes no usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la farmacovigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de ambas razones.

En un análisis conjunto de dos estudios de control de casos, el estudio de la Organización Mundial de la Salud y el estudio de Nueva Zelanda, se informó que el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama en mujeres que habían utilizado la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, fue de 1,1 (0,97 a 1,4 intervalo de confianza (IC) del 95%). En general, no se registró un aumento del riesgo por una duración aumentada del uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. El RR de cáncer de mama para mujeres de todas las edades que habían iniciado el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, durante los últimos 5 años se estimó como 2,0 (IC del 95% 1,5 a 2,8).

En el estudio de la Organización Mundial de la Salud, un componente del análisis conjunto descripto anteriormente, se registró un incremento del RR de 2,19 (IC del 95% 1,23 a 3,89) de cáncer de mama asociado con el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, en mujeres en las que la primera exposición al medicamento se produjo dentro de los 4 años anteriores, menores de 35 años de edad. No obstante, el RR general para las usuarias anteriores y actuales de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, fue sólo de 1,2 (IC del 95% 0,96 a 1,52).

[NOTA: Un RR de 1,0 no indica un riesgo ni elevado ni disminuido de cáncer asociado con el uso del medicamento, en relación con el no utilizar el medicamento. En el caso de la subpoblación con un RR de 2,19, el IC del 95% es bastante amplio y no incluye el valor de 1,0, por lo que se infiere un riesgo elevado de cáncer de mama en el subgrupo definido en relación con las que no son usuarias. El valor de 2,19 significa que las mujeres en las que la primera exposición ocurrió dentro de los 4 años anteriores que son menores de 35 años de edad tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama 2,19 veces mayor (IC del 95% 1,23 a 3,89 veces mayor) al de aquellas que no son usuarias. El Instituto Nacional del Cáncer informa una tasa de incidencia anual media para el cáncer de mama en mujeres estadounidenses de todos los orígenes étnicos de 30 a 34 años de 26,7 por cada 100.000. Por consiguiente, un RR de 2,19 aumenta el posible riesgo de 26,7 a 58,5 por cada 100.000 mujeres. El riesgo atribuible es, por lo tanto, 31,8 por cada 100.000 mujeres por año.]

Cáncer de cuello uterino

Un aumento estadísticamente insignificativo en los cálculos del RR del cáncer cervicouterino de células escamosas se ha asociado con el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, en mujeres expuestas por primera vez antes de los 35 años de edad (RR 1,22 a 1,28 e IC del 95% 0,93 a 1,70). Se estimó que la tasa general relativa no significativa de cáncer cervicouterino de células escamosas en mujeres que utilizaron la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, fue de 1,11 (IC del 95% 0,96 a 1,29). No se observó ninguna tendencia en el riesgo asociado con la duración del uso o el momento desde la última exposición o la exposición más reciente.

Cáncer de Ovario

El uso actual de productos de estrógeno o de estrógeno más progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco años o más, ha sido asociado con un incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las mujeres que utilizaron productos de estrógeno o de estrógeno más progestágenos en el pasado, no presentaron un incremento de dicho riesgo. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/MPA reportó que la combinación de estrógeno más progestágenos incrementó el riesgo de padecer cáncer de ovario, pero que dicho riesgo no fue estadísticamente significativo. De acuerdo con un estudio, las mujeres que utilizan terapia de reemplazo hormonal presentan un mayor riesgo de padecer cáncer de ovario fatal.

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simóni
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-2919811-APN-DERM#ANMAT

**Otros tipos de cánceres**

Los estudios controlados de vigilancia a largo plazo de usuarias de Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml no han encontrado aumento en el riesgo de padecer cáncer de hígado o cáncer de cuello uterino y se ha encontrado un efecto prolongado y protector de reducción del riesgo de cáncer de endometrio.

- **Trastornos tromboembólicos**

El médico debe estar atento a las manifestaciones más tempranas de trastornos tromboticos (tromboflebitis, embolia pulmonar, trastornos cerebrovasculares y trombosis retiniana). Se recomienda discontinuar el tratamiento con medroxiprogesterona en aquellos pacientes que desarrollen TEV (tromboembolismo venoso) mientras son tratados con medroxiprogesterona. En caso de sospechar o producirse cualquiera de estos, no deberá volver a administrarse el medicamento.

- **Trastornos oculares**

El medicamento no debe administrarse nuevamente mientras esté pendiente un examen en caso de una pérdida repentina parcial o completa de la visión, o en caso de la repentina aparición de proptosis, diplopía o migraña. No deberá volver a administrarse el medicamento si se registra papiloedema o lesiones vasculares retinianas durante el examen.

- **Embarazos inesperados**

A fin de asegurar que no se administre la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, de manera accidental a mujeres embarazadas, la primera inyección debe administrarse SOLAMENTE durante los primeros 5 días de un periodo menstrual normal; SOLAMENTE durante los primeros 5 días posteriores al parto si la mujer no amamanta, y en caso de amamantar únicamente, SOLAMENTE a la sexta semana posterior al parto (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Los neonatos de embarazos inesperados que se producen 1 a 2 meses posteriores a la inyección de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, pueden correr un riesgo elevado de bajo peso al nacer, que a su vez se asocia con un riesgo elevado de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo, puesto que estos embarazos son infrecuentes.

Se observó un aumento significativo en la incidencia de polisindactilia y de anomalías cromosómicas entre los hijos de usuarias de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, este último siendo el más pronunciado en mujeres menores de 30 años. La naturaleza no relacionada de estos defectos, la falta de confirmación de otros estudios, la exposición preconceptual distante a la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato y los efectos casuales debido a comparaciones estadísticas múltiples, hacen la asociación causal poco probable.

Los neonatos expuestos a la medroxiprogesterona acetato in útero, a los que se les realizó un seguimiento hasta la adolescencia no mostraron evidencia de efectos adversos sobre su salud, incluyendo su desarrollo físico, intelectual, sexual o social.

Varios informes sugieren una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre del embarazo y las anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos. El riesgo de hipospadia (de cinco a ocho por cada 1.000 nacimientos de varones en la población general) puede duplicarse aproximadamente por la exposición a estos medicamentos. No hay datos suficientes para cuantificar el riesgo para fetos femeninos, pero puesto que algunos de estos medicamentos inducen una leve virilización de los genitales externos de los fetos femeninos, y debido a la asociación aumentada de hipospadias en los fetos masculinos, es prudente evitar el uso de estos medicamentos durante el primer trimestre del embarazo.

A fin de asegurar que la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, no se administre de manera accidental a mujeres embarazadas, es importante que la primera inyección se administre sólo durante los primeros 5 días posteriores a la aparición del periodo menstrual normal, durante los primeros 5 días posteriores al parto si la mujer no amamanta, y en caso de amamantar únicamente, a la sexta semana posterior al parto (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

- **Embarazo ectópico**

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
 IF-2017-2911021-APN-DERM#ANMAT
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL



Los profesionales de la salud deben estar atentos a la posibilidad de un embarazo ectópico entre las mujeres que utilizan la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato y que quedan embarazadas o se quejan de dolor abdominal grave.

- *Lactancia*

Se han identificado cantidades detectables del medicamento en la leche de madres que reciben la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. La composición, calidad y cantidad de la leche de madres lactantes tratadas con la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, no son afectadas de manera adversa. Se han estudiado neonatos y niños expuestos a la medroxiprogesterona mediante la leche materna para detectar efectos relacionados al desarrollo y a la conducta en la pubertad. No se notó ningún efecto adverso.

- *Anafilaxis y reacciones anafilactoides*

Se informó la anafilaxis y reacciones anafilactoides por el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. Si se produce una reacción anafiláctica deberá iniciarse un tratamiento apropiado. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento médico de emergencia.

- *Reacciones en el sitio de inyección*

Se han notificado reacciones en el sitio de inyección con el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato (ver Reacciones Adversas). Pueden producirse reacciones persistentes en el lugar de inyección después de la administración de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato debido a la administración inadvertida subcutánea o la liberación del fármaco en el espacio subcutáneo mientras se retira la aguja (ver Posología y Modo de administración).

PRECAUCIONES

ASPECTOS GENERALES

Examen físico

Es una buena práctica médica que todas las mujeres se sometan anualmente a un examen físico y una revisión de los antecedentes, incluyendo a las mujeres que utilicen la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. El examen físico anual debe incluir una referencia especial a la presión arterial, las mamas, los órganos abdominales y pélvicos, incluyendo una citología cervical y pruebas de laboratorio relevantes. En caso de sangrado vaginal anormal, no diagnosticado, persistente o recurrente, deberán ejecutarse las medidas apropiadas para descartar una neoplasia maligna. Deberá monitorearse especialmente a las mujeres con marcados antecedentes familiares de cáncer de mama o con nódulos mamarios.

Retención de líquido

Debido a que los medicamentos progestacionales pueden causar algún grado de retención de líquido, requieren una observación cuidadosa las condiciones que pueden ser influenciados por esta condición, como epilepsia, migraña, asma y disfunción cardíaca o renal.

Cambios en el peso

Hay una tendencia a aumentar de peso en las mujeres bajo tratamiento con la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato.

En un estudio clínico a gran escala, el dos por ciento de las mujeres se retiraron debido al aumento excesivo de peso.

Regreso de la fertilidad

La suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato tiene un efecto anticonceptivo prolongado. En un estudio estadounidense extenso de mujeres que interrumpieron el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato para quedar embarazadas, basado en un análisis de la tabla de vida, se estima que el 83% podrá concebir dentro de los 15 meses, y el 93% podrá concebir dentro de los 18 meses posteriores a la última inyección. La mediana del tiempo para

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2910211-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



concebir, para aquellas que conciben, es de 10 meses posteriores a la última inyección con un rango de 4 a 31 meses, y no está relacionado con la duración del uso. No existen datos disponibles para el 39% de las pacientes que interrumpió el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato para quedar embarazada y que se perdió el seguimiento o cambió de opinión.

Trastornos del SNC y convulsiones

Deben observarse cuidadosamente las pacientes que tienen antecedentes de depresión psíquica; si la depresión vuelve a producirse, no se les debe administrar de nuevo el medicamento. Se han registrado algunos casos informados de convulsiones en pacientes que fueron tratadas con la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. La asociación con el uso del medicamento o condiciones preexistentes no está clara.

Metabolismo de los hidratos de carbono

Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en algunas pacientes que recibían tratamiento con la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. El mecanismo de esta disminución es poco claro. Por esta razón, deberán observarse cuidadosamente las pacientes diabéticas mientras reciben este tratamiento.

Función hepática

Si se desarrolla ictericia, debe considerarse no administrar nuevamente el medicamento.

Protección contra las enfermedades de transmisión sexual

Se deberá avisar a las pacientes que este producto no proporciona protección contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Interacciones medicamentosas:

La aminoglutetimida administrada conjuntamente con Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml puede disminuir significativamente la biodisponibilidad del producto. Se deberá advertir a las usuarias de medroxiprogesterona acetato de la posibilidad de una disminución de la eficacia cuando se utiliza aminoglutetimida u otras drogas relacionadas.

La medroxiprogesterona acetato (MPA) se metaboliza *in vitro* principalmente mediante hidroxilación por vía del CYP3A4. No se han realizado estudios específicos de interacción entre medicamentos que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre la MPA y, por ello, se desconocen tales efectos de dichos inductores o inhibidores.

Interacciones en las pruebas de laboratorio:

Se deberá avisar al bioquímico sobre el tratamiento con progestágenos al presentarse muestras relevantes.

Las siguientes pruebas de laboratorio pueden verse afectadas por los progestágenos, incluyendo la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato:

- (a) Disminución de los niveles de esteroides en el plasma y en la orina (p. ej., progesterona, estradiol, pregnandiol, testosterona, cortisol).
- (b) Disminución de los niveles de gonadotrofinas.
- (c) Disminución de las concentraciones de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales.
- (d) Pueden aumentar los valores del yodo unido a proteínas y el yodo unido a proteínas extraíble con butanol. Pueden disminuir los valores de la prueba de captación de T₃.
- (e) Pueden aumentar los valores de las pruebas de coagulación para la protrombina (factor II) y los factores VII, VIII, IX y X.
- (f) Pueden aumentar los valores de sulfobromoftaleína y de otras pruebas de la función hepática.

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

M

PFIZER S.R.L.
IF-2017-20110251-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



- (g) Los efectos de la medroxiprogesterona acetato sobre el metabolismo lipídico no son constantes. En los estudios se han observado tanto aumentos como disminuciones del colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de alta densidad (HDL).

Embarazo y lactancia:

Medroxiprogesterona acetato está contraindicada en las mujeres embarazadas.

Medroxiprogesterona acetato y sus metabolitos son excretados en la leche materna. Ver ADVERTENCIAS.

Uso pediátrico:

El uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato no está indicado antes de la menarca. El uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato se asocia con una pérdida significativa de la DMO. Esta pérdida significativa de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y en la temprana edad adulta, ya que conforman un período crítico de crecimiento óseo (ver ADVERTENCIAS). Se desconoce si el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato por mujeres jóvenes reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fracturas osteoporóticas más tarde en la vida. Se espera que la seguridad y eficacia sea las mismas para las adolescentes postmenárgicas y las mujeres adultas.

REACCIONES ADVERSAS

En el estudio clínico más extenso con la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, se informaron las siguientes reacciones adversas en más de 3.900 mujeres tratadas durante un máximo de 7 años. Estas reacciones pueden o no estar relacionadas con el uso de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. La población estudiada era de un rango de edad entre 15 a 51 años, de las cuales el 46% eran caucásicas, 50% no caucásicas y 4,9% sin raza definida. Las pacientes recibieron 150 mg de medroxiprogesterona acetato cada 3 meses (90 días). La duración media del estudio fue de 13 meses con un rango de entre 1-84 meses. El 58% de las pacientes permanecieron en el estudio luego de 13 meses y, el 34%, luego de 24 meses.

Tabla 1 Reacciones Adversas que fueron informadas por más del 5% de las pacientes

Sistema Corporal	Reacciones Adversas
General	Cefaleas, dolor/malestar abdominal
Metabólico/Nutricional	Cambios en el peso (más de 4 kilos en 24 meses)
Nervioso	Nerviosismo, mareos, libido disminuida
Urogenital	Irregularidades menstruales (sangrado, amenorrea)

Tabla 2 Reacciones Adversas que fueron informadas por el 1% al 5% de las pacientes.

Sistema Corporal	Reacciones Adversas
General	Astenia (debilidad o fatiga), dolor de espalda, sofocos, dismenorrea
Digestivo	Náuseas, hinchazón
Metabólico/Nutricional	Edema
Músculo-esquelético	Calambres en las piernas, artralgia
Nervioso	Depresión, insomnio
Piel y tegumentos	Acné, falta de crecimiento capilar o alopecia, erupción
Urogenital	Leucorrea, vaginitis, dolor de mamas

Experiencia posterior a la comercialización:

Hubo raros casos de osteoporosis que incluyeron fracturas osteoporóticas, reportados en pacientes que recibieron medroxiprogesterona acetato, en la experiencia posterior a la comercialización. Además, fueron reportados, voluntariamente, casos de anafilaxis y reacciones anafilactoides asociados con el uso de medroxiprogesterona acetato.

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simón
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-29140311-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Tabla 3 Reacciones Adversas informadas luego de la experiencia posterior a la comercialización

Sistema Corporal	Reacciones Adversas
General	Dolor de pecho, reacciones alérgicas incluyendo angioedema, fiebre, absceso en sitio de inyección [†] , infección en sitio de inyección [†] , nódulo/bulto en sitio de inyección, sensibilidad/dolor en sitio de inyección, Atrofia/indentación/hoyuelos en sitio de inyección, reacción en sitio de inyección, lipodistrofia adquirida, escalofríos, hinchazón axilar
Cardiovascular	Síncope, taquicardia, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, émbolo pulmonar, venas varicosas
Digestivo	Cambios en el apetito, molestias gastrointestinales, ictericia, sangrado rectal, sed excesiva
Linfático y Hematológico	Anemia, discrasia sanguínea
Músculo-esquelético	Osteoporosis
Nervioso	Parálisis, parálisis facial, parestesia, cansancio
Respiratorio	Disnea y asma, ronquera
Piel y tegumentos	Hirsutismo, sudoración y olor corporal excesivo, piel seca, esclerodermia
Urogenital	Cáncer cervicouterino, cáncer de mamas, falta de retorno a la fertilidad, embarazo inesperado, falta de capacidad de amamantar, cambio en el tamaño de las mamas, nódulos mamarios o sangrado de pezones, galactorrea, melasma, cloasma, aumento de la libido, hiperplasia uterina, infecciones genitourinarias, quistes vaginales, dispareunia

[†] Se han reportado abscesos e infecciones en el sitio de inyección; por lo tanto se debe seguir una estricta técnica de inyección aséptica cuando se administra la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato, para evitar infecciones en el sitio de inyección (ver Posología y Modo de Administración).

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C. No congelar.

PRESENTACIÓN

Medroxiprogesterona acetato 150 mg/ml, Suspensión acuosa estéril se presenta en envases por 25 frascos ampolla x 1 ml, siendo esta presentación para Uso Hospitalario

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.754

Elaborado por Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica.

Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-29110211-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Aporerada Legal

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
DEPO-PROVERA, Suspensión Acuosa Estéril

Página 12 de 12



LPD: 16/Dic/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_USPI_16Dec2016_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2016-07-2011821-1 APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29119211-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Noviembre de 2017

Referencia: 7528-17-5 PROSPECTO DEPO-PROVERA CERT 42754

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.21 15:32:13 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.21 15:32:14 -03'00'