



23709/23112016  
23710/23112016

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PRODASONE® Comprimidos 5 mg y 10 mg (Medroxiprogesterona Acetato)

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRODASONE® Comprimidos 5 mg y 10 mg.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene 5mg de Medroxiprogesterona Acetato.  
Cada comprimido contiene 10 mg de Medroxiprogesterona Acetato.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicaciones Terapéuticas:

##### *Ginecología*

Medroxiprogesterona Acetato (MPA) comprimidos está indicada para:

- Amenorrea secundaria
- Tratamiento del sangrado uterino anormal provocado por un desequilibrio hormonal en ausencia de una patología orgánica.
- Reducción de la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres post menopáusicas no histerectomizadas que reciben estrógenos.

#### 4.2 Posología y Método de Administración:

##### *Amenorrea Secundaria*

Para el diagnóstico la dosis recomendada es 2,5 a 10 mg de MPA por vía oral, diariamente durante 5 a 10 días. La dosis para inducir transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido adecuadamente preparado, ya sea con estrógeno endógeno o exógeno, es de 10 mg de PRODASONE al día, durante 10 días. En caso de amenorrea secundaria, la terapia puede comenzar en cualquier momento. El sangrado por supresión de progestina generalmente ocurre dentro de tres a siete días después de suspenderse la terapia de PRODASONE.

##### *Sangrado Uterino anormal provocado por un desequilibrio hormonal en ausencia de patología orgánica*

Comenzando con el que se calcula ser el día 16 o 21 del ciclo menstrual se puede administrar 5 a 10 días. Para producir una transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido adecuadamente preparado con estrógenos endógenos o exógenos, se sugieren 10 mg de acetato de medroxiprogesterona al día durante 10 días, comenzando en el día 16 del ciclo. El sangrado por supresión de progestina regularmente ocurre dentro de tres a siete días después de suspender la terapia con Prodasone. Los pacientes con antecedentes de episodios recurrentes de sangrado uterino anormal, pueden beneficiarse con ciclos menstruales planeados con PRODASONE.

### ***Reducción de la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres post menopáusicas no histerectomizadas que reciben estrógenos***

Los comprimidos de PRODASONE pueden administrarse en posologías de 5 o 10 mg al día durante 12 a 14 días consecutivos por mes, ya sea comenzando el primer día del ciclo o el 16° día del ciclo.

#### **4.3 Contraindicaciones:**

La MPA está contraindicada en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo conocido o sospechado<sup>66,67,68,69</sup>
- Sangrado vaginal no-diagnosticado<sup>31</sup>
- Disfunción hepática severa<sup>32</sup>
- Hipersensibilidad conocida a MPA o a cualquier componente del medicamento;

Contraindicaciones adicionales para usos específicos

*Anticoncepción/Ginecología:*

- Malignidad mamaria conocida o sospechada<sup>33</sup>

#### **4.4 Advertencias y Precauciones especiales para su uso**

##### **Generales**

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con MPA debe ser investigado<sup>31</sup>.
- La MPA puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, se debe prestar especial atención cuando se trate a algún paciente con una condición médica preexistente que se pueda ver afectada adversamente por la retención de líquidos.
- Los pacientes con una historia de tratamiento por depresión clínica, deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con MPA.
- Algunos pacientes que reciben MPA, pueden presentar una tolerancia a la glucosa disminuida. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente, mientras estén recibiendo dicho tratamiento.
- El patólogo (laboratorio) debe ser informado de que la paciente usa MPA, si se le envía tejido endometrial o endocervical para un examen<sup>34</sup>.
- El médico/laboratorio debe ser informado de que el uso de MPA puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:

- a. Esteroides plasmáticos/urinarios (por ej., cortisol, estrógeno, pregnanodiol, progesterona, testosterona)<sup>35,36</sup>
  - b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH))<sup>36,37</sup>
  - c. Globulina-enlazante-de hormonas sexuales<sup>38,39</sup>
- El medicamento no debe ser readministrado, hasta que se examine, si ocurre una pérdida súbita, parcial o total, de la visión o si se presenta súbitamente un inicio de proptosis, diplopía o migraña. Si la evaluación revelase papiledema o lesiones vasculares en la retina, no se debe readministrar el medicamento<sup>40</sup>.
  - MPA no se ha asociado causalmente con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos<sup>41-43</sup>; sin embargo, no se recomienda MPA en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda la interrupción de MPA en pacientes que desarrollan TEV durante la terapia con MPA.

#### Advertencias y Precauciones específicas para su uso

##### ***Ginecología***

#### Tratamiento de los síntomas vasomotores menopáusicos/Reducción de la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres post menopáusicas no histerectomizadas que reciben estrógenos

En el estudio Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative study, estudio WHI), no se estudiaron otras dosis orales de estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, ni de otras combinaciones y formas de dosificación de terapia hormonal (HT) (véase Sección 5.1-Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudio Iniciativa para la Salud de la Mujer) y, en ausencia de datos comparables, se debería asumir que esos riesgos serían similares<sup>82,88</sup>.

#### Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de la combinación de estrógeno/progestina en mujeres post menopáusicas, aumenta el riesgo del cáncer de mama<sup>82</sup>. Los resultados de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (véase la Sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos), han reportado un riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres que toman las combinaciones de estrógeno/progestina como TH durante varios años. En el estudio WHI, los estrógenos equinos conjugados (CEE) más acetato de medroxiprogesterona (MPA), y en estudios de observación, el exceso del riesgo aumentó con la duración del uso<sup>54,82-87</sup> (véase la Sección 4.2- Posología y método de administración). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina, resulta en el aumento de las mamografías anormales, lo cual requiere investigación adicional<sup>85</sup>.

#### Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos, con o sin progestina, no se deben usar para la prevención de enfermedades cardiovasculares<sup>82,88</sup>. Varios estudios prospectivos aleatorizados, sobre los efectos a largo plazo (véase la Sección 4.2- Posología y método de administración) de un régimen combinado estrógeno/progestina en mujeres post menopáusicas, reportaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, tales como infarto del

miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso<sup>54,58,59</sup>.

### *Enfermedad Arterio-Coronaria*

No existe evidencia de estudios controlados aleatorizados, de algún beneficio cardiovascular por el uso continuo de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA)<sup>54,58,59</sup>. Dos estudios clínicos grandes [WHI CEE/MPA y el Estudio El Corazón y el Reemplazo Estrógeno/Progestina (HERS, por sus siglas en inglés) (véase la Sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos)], evidenciaron un riesgo de morbilidad cardiovascular posiblemente aumentado durante el primer año de uso, sin ningún beneficio en términos generales<sup>54,58,59,89</sup>.

En el subestudio CEE/MPA del WHI, se observó un riesgo aumentado de eventos de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (definidos como infartos del miocardio no-fatales y muerte por CHD) en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (37 vs. 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.2- Posología y método de administración)<sup>54,89</sup>.

### *Accidente Cerebrovascular*

En el mismo subestudio del WHI, se observó un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.2- Posología y método de administración)<sup>54,90</sup>.

### *Tromboembolismo Venoso/ Embolismo pulmonar*

La HT está asociada con un riesgo relativamente alto de desarrollar tromboembolismo venoso (VTE), es decir, una trombosis en una vena profunda o embolismo pulmonar. En el subestudio CEE/MPA del WHI, se observó una frecuencia 2-veces mayor de VTE, incluyendo trombosis en una vena profunda y embolismo pulmonar, en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo. El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase la Sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales para su uso)<sup>54,91</sup>.

### Demencia

La compilación de los datos del Estudio de Iniciativas por la Salud de la Memoria de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, estudio WHIMS) (véase la Sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos), un subestudio del WHI para CEE-solo y CEE/MPA, reportó un riesgo aumentado de desarrollo probable de demencia y de deterioro cognitivo leve (MCI), en mujeres post menopáusicas de 65 años o más<sup>92,93</sup>. Además, la terapia de CEE/MPA no previene el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de HT para prevenir la demencia o el MCI en la mujer de 65 años o más<sup>94,109,118</sup>.

## Cáncer Ovárico

En algunos estudios epidemiológicos, el uso actual de productos de estrógeno solo o estrógeno más progestágeno en mujeres postmenopáusicas durante 5 años o más, se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de ovario<sup>110</sup>. Aquellas pacientes que utilizaron en el pasado productos de estrógeno solo o estrógeno más progestágeno no estuvieron en mayor riesgo de cáncer de ovario<sup>110</sup>. Otros estudios no mostraron una asociación significativa<sup>120-122</sup>. El subestudio CEE/MPA del WHI, reportó que el uso de estrógeno más progestina aumentó el riesgo de cáncer ovárico, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo<sup>111</sup>. En un estudio, las mujeres que usan TRH tienen mayor riesgo de cáncer de ovario mortal<sup>110</sup>.

## Recomendación de Antecedentes y Examen Físico

Antes de iniciar cualquier terapia hormonal, se debe tomar una historia médica y familiar completa. Los exámenes físicos pretratamiento y periódicos, deben incluir especial referencia a la presión sanguínea, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo una citología cervical<sup>82</sup>.

## Disminución en la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO) de MPA administrado oralmente o de MPA administrado parenteralmente en dosis altas (por ej., para uso oncológico).

En algunas pacientes que usen MPA a largo plazo, podría ser apropiada una evaluación de la DMO.<sup>80</sup>

### **4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción:**

La aminoglutetimida, administrada concomitantemente con dosis altas de MPA oral, puede deprimir significativamente las concentraciones séricas de acetato de medroxiprogesterona<sup>72</sup>. Las usuarias de dosis altas de MPA, deben ser advertidas de la posibilidad de una eficacia disminuida con el uso de la aminoglutetimida.

### **4.6. Embarazo y Lactancia**

#### *Embarazo*

El MPA está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes han sugerido una asociación entre la exposición intrauterina a las drogas progestacionales en el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos<sup>66.67</sup>.

Los bebés de embarazos no-intencionales, que se producen 1 a 2 meses después de la inyección de MPA suspensión inyectable, podrían tener un mayor riesgo de presentar un peso bajo al nacer, lo que a su vez se asocia con un mayor riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo, ya que no son comunes los embarazos durante el tratamiento

con el MPA<sup>67-69</sup>. No existe información definitiva para las demás formulaciones de MPA.

Si se usa MPA durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras esté usando este fármaco, se le debe informar del peligro potencial para el feto.

#### *Lactancia*

MPA y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto representa algún peligro para el niño que se está amamantando<sup>70</sup>.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas**

Los Efectos de Medroxiprogesterona Acetato sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria no han sido sistemáticamente evaluados.

#### **4.8 Reacciones Adversas:**

***GINECOLOGÍA - Reacciones adversas y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano y sistema<sup>134,135</sup>***

<b>Clase de órgano y sistema</b>	<b>Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)</b>	<b>Incidencia n/N (%)</b>
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad al medicamento	2,35
	Reacción anafiláctica †	-
	Reacción anafilactoide †	-
	Angioedema †	-
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada †	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión	3,02
	Insomnio	1,68
	Nerviosismo	1,68
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea	12,08
	Mareos	2,35
	Somnolencia †	-
Trastornos vasculares	Embolismo y trombosis †	-
Trastornos gastrointestinales	Nausea	10,40
Trastornos hepatobiliares	Ictericia †, ictericia colestásica	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	4,70
	Urticaria	2,01
	Prurito	2,01
	Alopecia	1,01
	Hirsutismo	0,34
	Lipodistrofia adquirida * †	-
	Rash †	-

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)	Incidencia n/N (%)
Trastornos del Sistema reproductivo y las mamas	Hemorragia uterina disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado)	17,79
	Dolor en las mamas	3,69
	Sensibilidad en las mamas	2,35
	Flujo cervical	1,01
	Galactorrea	0,67
	Amenorrea <sup>†</sup>	-
	Erosión uterina cervical <sup>†</sup>	-
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración	Fatiga	3,69
	Reacciones en el sitio de inyección	2,68
	Atrofia/sangrado/hoyuelos persistente en el sitio de inyección *	1,37
	Fiebre	1,34
	Nódulo/ bulto en el sitio de inyección *	0,69
	Edema, retención de líquidos	0,67
	Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección *	0,34
Investigaciones	Aumento del peso corporal	2,01
	Disminución del peso corporal <sup>†</sup>	-
	Tolerancia a la glucosa disminuida <sup>†</sup>	-
*RAM identificado en los estudios post-comercialización		
<sup>†</sup> RAM no reportado en la base de datos		

RAM = Reacción Adversa al Medicamento; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

#### 4.9 Sobredosis

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

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona), es un derivado de la progesterona.

#### *Mecanismo de Acción*

El MPA es un progestágeno sintético (estructuralmente relacionado con la hormona endógena progesterona) que ha demostrado poseer varias acciones farmacológicas sobre el sistema endocrino.

- Inhibición de las gonadotropinas pituitarias (FSH y LH);
- Disminución de los niveles sanguíneos de la ACTH y la hidrocortisona;
- Disminución de la testosterona circulante;
- Disminución de los niveles circulantes de estrógenos (como un resultado de ambas, la inhibición de la FSH y la inducción enzimática de la reductasa hepática, resultando finalmente en una depuración aumentada de la testosterona y la disminución consecuente de la conversión de andrógenos a estrógenos).

Todas esas acciones se traducen en varios efectos farmacológicos, como los descritos a continuación:

### *Ginecología*

Cuando el acetato de medroxiprogesterona (MPA) es administrado oral o parenteralmente, en las dosis recomendadas, a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endometrio proliferativo en un endometrio secretor. Se han observado efectos androgénicos y anabólicos, pero aparentemente la droga está desprovista de actividad estrogénica significativa. Si bien el MPA administrado parenteralmente inhibe la producción de gonadotropinas, lo que a su vez previene la maduración folicular y la ovulación, la información disponible indica que esto no ocurre cuando se administra la dosis oral recomendada usualmente, como dosis únicas diarias.

### *Oncología*

MPA ha demostrado actividad antitumoral. Cuando MPA es administrado a los pacientes en dosis altas (bien sea por vía oral o por inyección intramuscular), es efectivo en el tratamiento paliativo de los neoplasmas malignos que responden a hormonas.

### *Estudios Clínicos*

#### Estudios de DMO

##### *Cambios de la DMO en las Mujeres Adultas<sup>77,141</sup>*

En un estudio clínico controlado y no aleatorizado en el que se comparó a mujeres adultas usando inyección anticonceptiva de MPA (150mg IM) hasta por 5 años con mujeres que prefirieron no utilizar anticonceptivos hormonales, 42 usuarias de MPA completaron 5 años de tratamiento y proporcionaron por lo menos 1 medición de seguimiento de la DMO después de que dejaron de usar MPA. Entre las usuarias de MPA, la DMO disminuyó durante los primeros 2 años de uso, con disminuciones pequeñas en los años subsiguientes. Se observaron cambios promedios de la DMO en la columna lumbar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% and -5,38% después de 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Las disminuciones promedios en la DMO de la cadera total y el cuello femoral, fueron similares. Durante el mismo periodo de tiempo, no se observaron cambios importantes en la de DMO de las mujeres del grupo control.



### Recuperación de la DMO posterior al tratamiento en mujeres adultas<sup>77,141</sup>

En la misma población del estudio, hubo una recuperación parcial de la DMO hacia los valores basales, durante el período de 2 años después de la suspensión de la administración de la inyección de MPA (150 mg IM).<sup>77,118</sup>

Tras 5 años de tratamiento con la inyección de MPA (150 mg IM), el % de cambio promedio 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 controladas sin tratamiento presentaron cambios medios a partir del valor basal de +/- 0,5% o menos en los mismos lugares esqueléticos. Dos años después de la suspensión de las inyecciones de MPA, la DMO media había aumentado en esos 3 lugares esqueléticos, 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 medios 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 las Adolescentes (12-18 año)<sup>103</sup>

Se evaluó el efecto de la administración de la inyección de MPA (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 MPA; 114 de las 159 participantes usaron MPA 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 MPA, 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 MPA 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 MPA 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<sup>142</sup>

En el mismo estudio, 98 participantes adolescentes recibieron al menos 1 inyección de MPA y proporcionaron al menos 1 medición de seguimiento de DMO después de haber interrumpido el uso de MPA, con un tratamiento con MPA de hasta 240 semanas (equivalentes a 20 inyecciones de MPA) y seguimiento post-tratamiento que se extendió durante un máximo de 240 semanas después de la inyección final de MPA. 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 MPA, 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 MPA. La recuperación total requirió 1 año en la columna lumbar, 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 (véase la Sección 4.4 -

Advertencias y precauciones especiales para su uso - Advertencias y precauciones específicas para su uso).

*Relación de la incidencia de fracturas con la administración o no administración de inyección de MPA (150 mg IM) en mujeres en edad fértil*<sup>141,143,144</sup>

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo para evaluar la relación entre la inyección de MPA y la incidencia de fracturas óseas en 312.395 mujeres que utilizaban anticonceptivos en el Reino Unido. Se compararon las tasas de incidencia de fracturas antes y después del inicio de la administración de MPA y también entre mujeres que utilizaban MPA y mujeres que utilizaban otros anticonceptivos, pero no presentaban registro de haber utilizado MPA. Entre las mujeres que usaban MPA, no se logró relacionar el uso de MPA con el aumento del riesgo de fracturas (índice de tasa de incidencias = 1,01, IC del 95% 0,92-1,11, en la comparación del periodo de seguimiento del estudio con un periodo de hasta dos años de observación antes de la administración de MPA). Sin embargo, las usuarias de MPA presentaban más fracturas que aquellas que no utilizaban MPA, no solamente después de la primera administración del anticonceptivo (IRR= 1,23, IC del 95% 1,16-1,30) sino 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 MPA en comparación con quienes no usaban MPA (IRR= 0,95, IC del 95% 0,74-1,23), ni tampoco hubo evidencia de que una administración más prolongada de MPA (2 años o más) representara mayores riesgos de fractura en comparación con periodos de administración menores a 2 años.

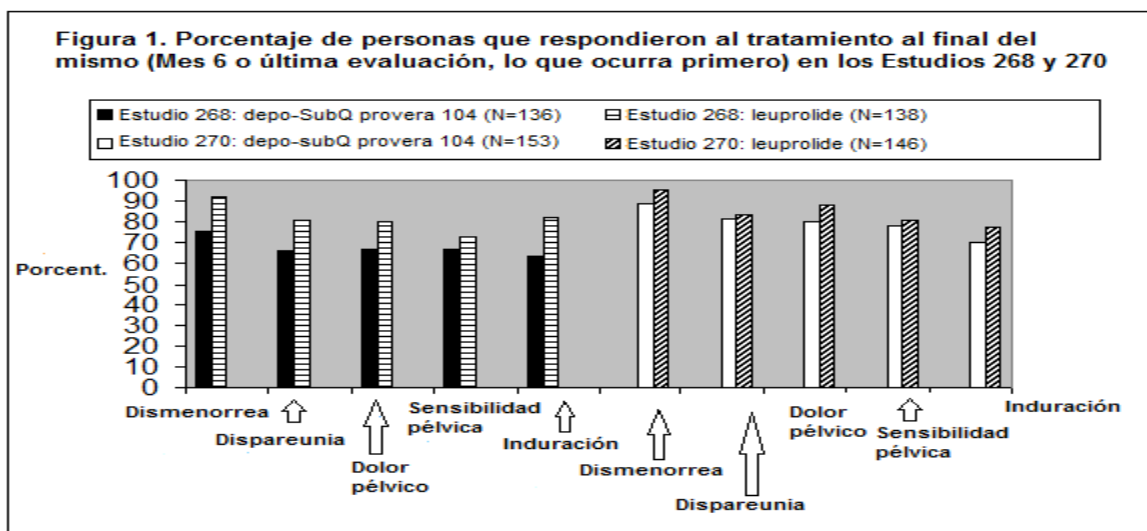
Estos datos demuestran que las usuarias de MPA tienen un perfil de riesgo de fracturas inherentemente distinto a quienes no utilizan MPA, por razones que no están relacionadas con la administración de MPA.

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.

### *Endometriosis*

Se demostró la eficacia de DMPA SC en la reducción del dolor asociado con la endometriosis en mujeres con signos y síntomas de endometriosis en dos estudios controlados con tratamiento activo<sup>99,100</sup>. Cada estudio evaluó la reducción del dolor asociado con la endometriosis a lo largo de 6 meses de tratamiento y la recurrencia de los síntomas durante los 12 meses posteriores al tratamiento. Los sujetos tratados con DMPA SC durante 6 meses recibieron una dosis de 104 mg cada 3 meses (2 inyecciones), mientras que las mujeres tratadas con microesferas de leuprolide durante 6 meses recibieron una dosis de 11,25 mg cada 3 meses (2 inyecciones) o 3,75 mg por mes (6 inyecciones). El estudio 268 se realizó en los EE.UU. y Canadá, e incluyó a 274 sujetos (136 bajo tratamiento con DMPA SC y 138 con leuprolide)<sup>99</sup>. El estudio 270 se llevó a cabo en América del Sur, Europa y Asia, e incorporó a 299 pacientes (153 bajo tratamiento con DMPA SC y 146 con leuprolide).<sup>100</sup>

Se evaluó la reducción del dolor utilizando una escala modificada de Biberoglu y Behrman que constaba de tres síntomas informados por las pacientes (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico no relacionado con la menstruación) y dos señales evaluadas durante el examen pélvico (sensibilidad pélvica e induración). Para cada categoría, una respuesta favorable se definió como la mejoría de al menos 1 unidad (la severidad se evaluó en una escala de 0 a 3) con respecto a la puntuación inicial (Figura 1).



Respuesta favorable = reducción en la severidad de los síntomas o signos de  $\geq 1$  punto en una escala de 0 a 3, en comparación con el valor inicial.

Además, se combinaron las puntuaciones de cada una de las cinco categorías con el total (puntuación compuesta) lo cual se consideró una medición global de la mejoría general de la enfermedad. Para los sujetos con puntuaciones iniciales para cada una de las 5 categorías, se consideró una disminución media de 4 puntos con respecto al valor inicial como una mejoría clínicamente significativa. En los dos estudios, en ambos grupos de tratamiento, los cambios promedio en la puntuación compuesta cumplieron con el protocolo definido por el criterio de mejoría.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con DMPA SC se limitó a seis meses. No están disponibles los datos sobre la persistencia de beneficio con un tratamiento más prolongado.

Los sujetos registraron diariamente la incidencia y severidad de los sofocos. De las usuarias de DMPA SC, el 28,6 % informó haber experimentado sofocos moderados o severos al inicio del estudio, el 36,2 % a los 3 meses y el 26,7 % a los 6 meses. De las usuarias de leuprolide, el 32,8% informó haber experimentado sofocos moderados o severos al inicio del estudio, el 74,2% a los 3 meses y el 68,5% a los 6 meses.

#### *Estudio Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Study, WHI)*

El subestudio CEE (0,625 mg) / MPA (2,5 mg) del WHI<sup>54</sup>, reclutó 16.608 mujeres post menopáusicas, con edades de 50-79 años y útero intacto en línea-base, para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia combinada, en comparación con placebo, para la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El punto final primario fue la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (infarto del miocardio no-fatal y muerte por CHD), siendo el cáncer de mama invasivo el desenlace adverso primario estudiado. El

estudio se suspendió tempranamente, después de un seguimiento promedio por 5,2 años (duración planificada 8,5 años) ya que, de acuerdo con una regla especificada previamente para el término, el riesgo aumentado de cáncer de mama y de eventos cardiovasculares, superó los beneficios especificados, incluyendo el “índice global.” (Véase también la sección 4.4-Advertencias y Precauciones Especiales para su uso)

Para la terapia de combinación CEE/MPA, se reportó una disminución significativa en las fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

#### *Estudio de Un Millón de Mujeres (Million Women Study, MWS)*

El MWS<sup>86</sup> fue un estudio de cohorte prospectivo, que reclutó 1.084.110 mujeres en Inglaterra, con edades de 50-64 años, de las cuales 828.923 con un tiempo desde la menopausia definido, se incluyeron en los principales análisis de riesgo de cáncer de mama, relacionado con la TH. En términos generales, el 50% de la población del estudio había usado TH en alguna oportunidad. La mayoría de las usuarias activas en línea-base, reportaron que usaban preparaciones que contenían estrógenos solamente (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 los análisis de mortalidad (Véase la sección 4.4, Advertencias y Precauciones Especiales para su uso, Cáncer de Mama).

#### *Estudios El corazón y el Reemplazo Estrógeno/Progestina (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies, HERS)*

Los estudios HERS<sup>58</sup> y HERS II<sup>59</sup>, fueron dos estudios de prevención secundaria aleatorizados, prospectivos, sobre los efectos a largo-plazo de un régimen oral combinado de CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA), en mujeres post menopáusicas con CHD ( véase la Sección 4.4- Advertencias y Precauciones Especiales para su uso, Trastornos Cardiovasculares). En este estudio se enrolaron 2.763 mujeres post menopáusicas, con una edad promedio de 66,7 años y con el útero intacto. La duración promedio del seguimiento fue 4,1 años para el HERS y 2,7 años más (para un total de 6,8 años) para el HERS II (Véase la Sección 4.4, Advertencias y Precauciones Especiales para su uso, Trastornos Cardiovasculares).

#### *Estudio de Memoria de las Iniciativas de Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS)*

El WHIMS, un subestudio del WHI<sup>92,93</sup>, reclutó a 4532 mujeres post menopáusicas, predominantemente saludables, con una edad de 65 a 79 años, para evaluar los efectos del CEE/MPA (0,625 CEE más 2,5 mg MPA) o de CEE solo (0,625 mg), sobre la incidencia de demencia probable en comparación con placebo. La duración promedio del seguimiento fue de 4,05 años para CEE/MPA (Véase la sección 4.4, Advertencias y Precauciones Especiales para su uso, Demencia).

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas<sup>98,101,114-116,118</sup>**

**Absorción:** La medroxiprogesterona (MPA) oral se absorbe rápidamente, obteniéndose la concentración máxima entre 2 a 4 horas. La vida media de la MPA oral, es de

aproximadamente 17 horas. Está unido a proteínas en un 90% y se excreta principalmente por la orina.

Efecto de los Alimentos: La administración con los alimentos aumenta la biodisponibilidad de MPA. La ingestión de una dosis de 10 mg de MPA oral, inmediatamente antes o después de una comida, aumentó la  $C_{max}$  (51 a 77%) y el AUC (18 a 33%) de MPA. La vida media de MPA, no resultó afectada por los alimentos<sup>117,118</sup>.

Distribución: MPA se encuentra unido en aproximadamente un 90% a las proteínas, principalmente a la albúmina; MPA no se une a la globulina que enlaza las hormonas sexuales. La MPA no-unido modula las respuestas farmacológicas.

Metabolismo: Después de la dosificación oral, MPA se metaboliza extensamente en el hígado, *vía* hidroxilación del anillo A y/o de la cadena lateral, con conjugación subsiguiente y eliminación en la orina. Se han identificado por lo menos 16 metabolitos de MPA. Los resultados de un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona (MPA), sugirieron que el citocromo P450 3A4 está primariamente involucrado en el metabolismo global de la MPA en los microsomas hepáticos humanos<sup>95</sup>.

Eliminación: La mayoría de los metabolitos de MPA se excretan en la orina como conjugados glucurónidos, con tan solo pequeñas cantidades excretadas como sulfatos. Los porcentajes promedios excretados como MPA intacto, en la orina de 24-horas de pacientes con hígado graso después de una dosis de 10 mg o 100 mg, fueron 7,3% y 6,4% respectivamente. La vida media de eliminación de MPA oral, es 12 a 17 horas.

### **5.3 Datos de Seguridad Preclínica**

#### *Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad*

Se ha observado que la administración intramuscular a largo-plazo del acetato de medroxiprogesterona (MPA), produce tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de algún efecto carcinogénico asociado con la administración oral de MPA oral en ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no resultó mutagénico, en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* de toxicidad genética. El acetato de medroxiprogesterona en dosis altas es una droga antifertilidad y se esperaría con altas dosis un deterioro de la fertilidad hasta la cesación del tratamiento.

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS:**

### **6.1 Lista de Excipientes**

PRODASONE Comprimidos de 5 mg: Aceite mineral, almidón de maíz, colorante FD&C azul # 2, estearato de calcio, hidróxido de aluminio, laca alumínica, lactosa monohidratada, sacarosa, talco, c.s.

PRODASONE Comprimidos 10 mg: Aceite mineral, almidón de maíz, estearato de calcio, lactosa monohidratada, sacarosa, talco, c.s.

## **6.2 Incompatibilidades:**

La Incompatibilidad no es conocida para formulaciones orales.

## **6.3 Período de Eficacia:**

PRODASONE comprimidos 5 mg: 36 meses.

PRODASONE comprimidos 10 mg: 36 meses.

## **6.4 Condiciones de Almacenamiento**

PRODASONE comprimidos 5 mg: Almacenar a no más de 30°C.

PRODASONE comprimidos 10 mg: Almacenar a no más de 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de PVC / Aluminio con comprimidos

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 21.0**

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.**

**Depto. Médico.**

**Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**

**Fono: 2-22412035**

## 7. REFERENCIAS

### Históricas:

1. Schwallie PC, Assenzo JR. Contraceptive use-efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil Steril* 1973;24:331-9.
2. Provera Tablets NDA 11-839, Supplement. CT Provera in Endometriosis. Submitted October 27, 1978.
3. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani, PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68(3):393-401.
4. PROVERA Tablets NDA 11-839, Labeling Supplement. Hypoestrogenic states including the menopause adjunctive therapy with progestational agents. Submitted February 1, 1966.
5. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244(13):1443-5.
6. Albrecht BH, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(6):631-5.
7. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Chapter 11. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
8. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:113-6.
9. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3):788-92.
10. Provera Tablets NDA 11-839. Supplement 8. Provera Tablets: Use of PROVERA to reduce the incidence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in nonhysterectomized postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. Submitted July 31, 1997.
11. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormone replacement therapy. *ACOG Technical Bulletin: An Education Aid to Obstetrician-Gynecologists* 1992;166:1-8.
12. Grady D, Cummings SR, Petitti D, et al. for the Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
13. Woodruff JD, Pickar JH for the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with

- medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5):1213-23.
14. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275(5):370-5.
  15. Nand SL, Webster MA, Baber R, et al. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91(5):678-84.
  16. Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989;74(3):398-402.
  17. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(6):1534-42.
  18. AinMelk Y. Comparison of two continuous combined estrogen progestogen regimens in postmenopausal women: a randomized trial. *Fertil Steril* 1996;66(6):962-8.
  19. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F for the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83(5):686-92.
  20. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. for the Menopause Study Group. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;84:987-95.
  21. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, et al. Continuous low-dose oestrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Aust* 1993;159:102-6.
  22. Halvorson HC, Ogrinc FG, Schoenfeld MJ. The treatment of menopausal patients with sequential and combined estrogen and progestin therapy. The Upjohn Company Technical Report No. 9153-91-001, September 11, 1992.
  23. Webber CE, Blake JM, Chambers LF, Roberts JG. Effects of 2 years of hormone replacement upon bone mass, serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1994;19:13-23.
  24. Kable WT, Gallagher JC, Nachtigall L, Goldgar D. Lipid changes after hormone replacement therapy for menopause. *J Reprod Med* 1990;35(5):512-8.
  25. Della Cuna GR. Breast cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 63-116.



26. Della Cuna GR. Endometrial cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 119-24.
27. Della Cuna GR. Renal cell cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 135-40.
28. Ritchie A, Griffiths G, Parmar M, et al. Interferon- $\alpha$  and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:14-7.
29. Della Cuna GR. Prostate cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 131-4.
30. PROVERA®, FARLUTAL® (Medroxyprogesterone acetate). Abridged application for the use in the treatment of weight loss and cachectic symptoms in advanced cancer patients. Summary of the Dossier.
31. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8 ISS 4. Submitted April 29, 1992.
32. Rautio A. Liver function and medroxyprogesterone acetate elimination in man. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy Biomed-Pharmacotherapy*. 1984; 38(4):199-204.
33. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 14.B. Submitted April 29, 1992.
34. Valente PT, Schantz HD, Trabal JF. Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 1998; 84: 329-34.
35. Turkington VE, Nixon JC, Campbell JS, Hurteau, GD. Effect of a Long-Acting Steroid Contraceptive (Medroxyprogesterone Acetate) on Human Female Subjects. *Clinical Chemistry*. 1971; 17 (7): 667.
36. Sadoff L, Lusk W. The effect of large doses of medroxyprogesterone acetate (MPA) on urinary estrogen levels and serum levels of cortisol, T<sup>4</sup>, LH, and testosterone in patients with advanced cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 1974; 43 (2): 262-7.
37. Mäkäräinen L, Rönnerberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1996; 65(1): 29-34.
38. Telimaa S, Apter D, et al. Placebo-controlled comparison of hormonal and biochemical effects of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Eur J of Obstet & Gynecol and Reproductive Biology*. 1990; 36: 97-105.

39. Dowsett M, Lal A, Smith IE, Jeffcoate SL. The effects of low and high dose medroxyprogesterone acetate on sex steroid and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1987; 55(3): 311-3.
40. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, eds. Hormones and Hormonal Agents. Class: Estrogens and Progestogens. In: *Drug-Induced Ocular Side Effects*. 5<sup>th</sup> Edition. Butterworth, Heinemann, Boston, MA. Pp 368-72.
41. Westhoff C. Expert statement on removing the contraindication to the use of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in patients with venous thromboembolism from core labeling in contraception. November 5, 2001.
42. Berberich-Ross, H, Hughes, GS. Clinical expert statement regarding Farlutal. November 21,2002.
43. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. *Contraception*. 1998; 57: 315-24.
44. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multi-national study. *Lancet*. 1991; 338:833-8.
45. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GFS, Meirik O, Thomas DB. Depot Medroxyprogesterone Acetate And Breast Cancer: A Pooled Analysis From The World Health Organization. *JAMA*. 1995; 273(10):799-804.
46. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:191-5.
47. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxy-progesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:182-5.
48. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous-cell cervical cancer. *Contraception*. 1992; 45:299-312.
49. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:186-190.
50. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.13. Item 8, ISE 8. Submitted April 29, 1992.
51. Paul C, Skegg DCG, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. *Contraception* 1997;56:209-14.
52. Sangi-Haghpeykarh H, et al. Experiences of injectable contraceptive users in an urban setting. *Obstet Gynecol* 1996;88:227-33.

53. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 8.E.3. Submitted April 29, 1992.
54. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2002;288:321-333.
55. Hulley, S, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998;280:605-13.
56. Grady, D, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA*. 2002; 288: 49-57.
57. Shotliff K, Nussey SS. Medroxyprogesterone acetate induced Cushing's syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:304.
58. Donckier JE, et al. Cushing syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990;335:1094.
59. Grenfell A, et al. Cushing's syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990;336:256.
60. Merrin PK, Alexander WD. Cushing's syndrome induced by medroxyprogesterone. *BMJ* 1990;301:345.
61. Siminoski K, et al. The Cushing syndrome induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Intern Med* 1989; 111: 758-60.
62. Blossey HC et.al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for the treatment of metastatic breast cancer with high-dose MPA. *Cancer* 1984;54(6):1208-15.
63. Pannuti F. et al. Prolactin levels and hormonal profile in postmenopausal patients with advanced breast cancer during endocrine treatments. *Chemiotherapia* 1985,4(2):127-34.
64. Van-Veelen H. et al. mechanism of adrenal suppression by high-dose MPA in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1985;15(2):167-70.
65. Papaleo C. et al. ACTH and cortisol plasma levels in cancer patients treated with MPA at high dosages. *Chemiotherapia* 1984; 3(4):220-2.
66. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB, Chandacham A. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology*. 1988;38:51-58.
67. Pardthaisong T, Yenchit C, Gray R. The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception* 1992;45:313-324.
68. Gray, RH, Pardthaisong T. In Utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol*. 1991;134:804-11.

69. Pardthaisong T, Gray RH. In Utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1991;134:795-803.
70. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 8.E.13. Submitted April 29, 1992.
71. Polvani MF, Wajszczuk CP, Bode FR, Lowery C, Diani AR. Adverse events on medroxyprogesterone acetate. Memo to Core Data Sheet Committee. July 22, 2002. Nota: LA REFERENCIA NO DEBE USARSE PARA PRESENTACIONES EXTERNAS.
72. Van Deijk WA, Blijham GH, Mellink WAM, and Meulenberg PMM. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate: its correlation with serum cortisol. *Cancer Treat Rep.* 1985;69(1):85-90.
73. US Preventative Services Task Force. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions. AHRG Pub. No. 03-513A; August 2002.
74. Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative Trial of Hormone Replacement Therapy. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100(6):1344-53.
75. Report of the Expert Committee. July 11, 2002. Therapeutic Goods Administration PO Box 100, Woden ACT 2606 Australia.
76. Looker AC. Dietary Supplement Use in Women: Current Status and Future Directions. *Amer Soc of Nutr Sci* 002213166/2003 1987S-1991S.
77. Skillern L, Hilton C. Final Study Report Protocol M5400/0234: Assessment of Bone Mineral Density in Women Receiving Depo-Provera Contraceptive Injection. 18 February 04 Pfizer Inc.
78. Gupta A, Donaldson A. A Review of Medroxyprogesterone Cases Reporting Decreased Bone Mineral Density-Events. 18 August 2004. Pfizer Inc
79. Gupta A, Donaldson A. A Review of Medroxyprogesterone Cases Reporting Fracture-Events. 18 August 2004 Pfizer Inc
80. Wolter KD. Clinical Expert Report: Recent Study Findings on Bone Mineral Density. Medroxyprogesterone Acetate, Dated 4 November 2004, Pfizer Inc.
81. Gupta A, Donaldson A. A Review of Pfizer's Legacy Safety Database for Non-Clinical Medroxyprogesterone Cases Reporting Fractures-Events or Decreased Bone Mineral Density-Events, Dated 7 October 2004 Pfizer Inc.
82. Bell, D. *Hormone Therapy in Postmenopausal Women.* Clinical Expert Report, dated February 2005. Pfizer Inc.
83. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52705 Women with Breast Cancer and 108411 Women without Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

84. Beral et al. Evidence From Randomised Trial On The Long-Term Effects Of Hormone Replacement Therapy. *Lancet* 2002;360:942-4.
85. Chlebowski et al. Influence Of Estrogen Plus Progestin On Breast Cancer And Mammography In Healthy Postmenopausal Women: The WHI Randomised Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
86. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
87. Core SPC for Hormone Replacement Therapy (Revision 2), dated 27 February 2004.
88. FDA Guidance for Industry: Labeling for Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling, dated 4 February 2004. US Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration Center for Drug and Evaluation and Research (CDER).
89. Manson, et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *NEJM* 2003;349:523-34.
90. Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-84.
91. Cushman M, et al. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-80.
92. Shumaker et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-62.
93. Rapp et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-72.
94. Shumaker et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-58.
95. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H et al: Role Of Human Cytochrome P450 3A4 In Metabolism Of Medroxyprogesterone Acetate. *Clin Cancer Res* 2000;6:3297-303.
96. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
97. Study 839FEH0012-265, (PNU-8839/DMPA-SC), “Medroxyprogesterone-acetate injectable sterile suspension: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study after

single subcutaneous administration of a 50-mg, 75-mg, 100-mg, or 150-mg dose in women with menstrual-ovulatory cycle”, 20 February 2001

98. Study 839-FEH-0012-272: “A Prospective, Evaluator-blinded, Randomized, Single-center Trial Comparing Suppression of Ovulation, Duration of Ovulation Suppression, and Return of Ovulation Following a Single Injection of DMPA-SC or DMPA-IM”
99. Study 839-FEH-0012-268 : “Phase III Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women with Endometriosis in the United States and Canada (Final Report: 6 Months of Treatment and 12 Months of Follow-up)”, 27 February 2004.
100. Study 839-FEH-0012-270: “Depot Medroxyprogesterone Acetate vs. Leuprolide Acetate Subcutaneous Injections for Reduction of Endometriosis-Associated Pain in European, Latin American and Asian Women. A Phase III, Randomized, Parallel Group, Multinational, Multicenter Study Including Assessments of Bone Mineral Density and Coagulation and Lipid Profiles Substudies (Final Report: 6 Months of Treatment and 12 Months of Follow-Up)”, 16 March 2004.
101. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (8) :3297-303.
102. Study M5400/0234: “Assessment of Bone Mineral Density in Women Receiving DEPO-PROVERA ® Contraceptive Injection”
103. Study A6791022 (Z-5400-0261): “DEPO PROVERA: Evaluation of Bone Mineral Density and Total Body Calcium in Adolescent DP150C1 Users and Non Hormonal Contraceptive Users” 17 July 2008
104. Integrated Summary Report: The Association of Bone Fractures and Use of Depo-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) in Women in the General Practice Research Database (GPRD), (Appendices I-IV) 12 June 2008.
105. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004;69(5):353-60.
106. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273(10):799-804.
107. Calle EE, Heath CW Jr, Miracle-McMahill HL, et al. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
108. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;151(4):396-403.

109. Shumaker, S.A, Legault C, Rapp SR, et al., Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women, The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial," J. Amer Med Assoc. 2003;289(20):2651-62.
110. Beral V, Vull D, Green J, et al., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007;369(9574):1703-10.
111. Anderson, G.L, Judd, H.L, Kaunitz AM, et. al, Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures, The Women's Health Initiative Randomized Trial," JAMA, 2003;290(10):1739-48.
112. Study 839-FEH-0012-267BMD: Phase III Contraception Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women of Childbearing Potential in the Americas: Substudy Comparing the Effects of DMPA-SC and DMPA-Intramuscular (IM) in Subjects Scheduled for Bone Mineral Density and Hormone Measurements (3-Year Final Report), 17 March 2005.
113. Module 2.7 Clinical Summary; Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (MPAASC-0012-274-SU), 04 October 2006.
114. Jain J, Dutton C, Nicosia A, et al. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. Contraception 2004;70(1):11-8.
115. Study 839-FEH-0012-271: "A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study After a Single Administration of Depot-Medroxyprogesterone-Acetate Subcutaneous (DMPA-SC; 104 mg/0.65 mL) in Asian Women With Menstrual-Ovulatory Cycles"
116. Study 839-FEH-0012-267: "Phase III Contraception Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women of Childbearing Potential in the Americas"
117. Study 7835-79-9122-013, "The Effect of Food on the Absorption of C.T. Provera"
118. 2.5 Clinical Overview, Medroxyprogesterone acetate: Reference Safety Document updated 3Q08.
119. Chilvers CED. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A review of current knowledge. Drug Safety 1996;15:212-8.
120. Hildreth NG, et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. Am J Epidemiol 1981;114:398-405
121. Wu ML, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1988;128:1216-27.
122. Hulley S, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66.

123. Module 2.7 Clinical Summary; Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (MPAASC-0012-274-SU1), 26 November 2003.
124. 2.5 Clinical Overview; Sayana (depot-Medroxyprogesterone Acetate) Suspension for Subcutaneous Injection, An Analysis of Injection Site Reactions.
125. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. Clin Cancer Res 2000; 6(8):3297-303.
126. Zhang JW, Liu Y, Zhao JY, et al. Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. Drug Metab Dispos 2008; 36(11):2292–8.
127. 2.5 Clinical Overview; To support Changes to Section 4.5, Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction of the Core Data Sheet: September 2013
128. 2.5 Clinical Overview: To Support Addition of Adverse Drug Reaction Erectile Dysfunction to Section 4.8 of Core Data Sheet Under Oncology Indication: October 2014
129. 2.5 Clinical Overview To Support the Addition of Injection Site Reactions as an ADR to Section 4.8 Undesirable Effects of the MPA CDS August 2015
130. 2.5 Clinical Overview to Support the Update to Mechanism of Action in Section 5.1 Pharmacodynamic Properties of the MPA CDS August 2015
131. 2.5 Clinical Overview to Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Contraception Indication (Intramuscular [IM] Formulation) in Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet September 2015
132. Depo-Provera C-150, NDA 20-246. Integrated Summary of Safety Information. 13 May 2011
133. 2.5 Clinical Overview to Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Contraception Indication for Subcutaneous Formulation in Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet September 2015
134. 2.5 Clinical Overview to Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Gynecology Indication in Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet November 2015
135. Safety Summary Report for Studies 839-FEH-0012-268 & 270 (Date of data cut-off: 09 October 2002): Table T15.2 - Treatment Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term Intent to Treat Patients
136. 2.5 Clinical overview To Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Gynecology-Endometriosis Associated Pain Indication in Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet September 2015



137. 2.5 Clinical Overview: To Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Oncology Indication in the Core Data Sheet November 2014
138. 2.5 Clinical Overview: To Support Updates To The Core Data Sheet - Self-Injection Of Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) Subcutaneous (SC) Formulation By Patients October 2015
139. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Anaphylactic Reaction, Anaphylactoid Reaction, Angioedema and Drug Hypersensitivity Reactions as ADRs to Section 4.8 Undesirable Effects of the MPA CDS for All Indications of DMPA-SC
140. 2.7.4 Summary of Clinical Safety Update Prefilled Syringe, 2012 Update. 2.7.4. SCS Appendix Tables
141. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to the Core Data Sheet (CDS) related to Bone Effects of Depo-Provera February 2016
142. Harel Z, Johnson CC, Gold MA. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010; 81:289-91. et al (2010) *Contraception* **81**:281-291
143. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol* 2013;121:593–600
144. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Comment on journal review of ‘Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture’. *J Fam Plann Health Care* 2013;39:306