



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAYANA PRESS

Medroxiprogesterona acetato
Suspensión Inyectable 104 mg/0,65 mL

Envase de dosis única

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SAYANA PRESS Suspensión inyectable 104 mg/0,65 mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión para Inyección

Medroxiprogesterona Acetato suspensión inyectable está disponible como sistema de inyección prellenado de 104 mg/0,65 mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Inyectable: Suspensión para inyección subcutánea.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Anticoncepción

Medroxiprogesterona Acetato (MPA) suspensión inyectable subcutánea está indicada para:

- Prevención del embarazo

Ginecología

Medroxiprogesterona Acetato (MPA) suspensión inyectable subcutánea está indicada para:

- Tratamiento de la endometriosis con dolor asociado

Uso a largo plazo

Debido a que puede ocurrir pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres premenopáusicas que usen MPA inyectable a largo plazo (**ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos, Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables, Pérdida de Densidad Mineral Ósea [DMO] y Sección 5.1 Propiedades**



farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO), se debe considerar una evaluación riesgo/beneficio, que también tome en cuenta la disminución en la DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños

MPA no está indicado antes de la menarquia. Hay datos disponibles en mujeres adolescentes (12-18 años) (ver **Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO, Cambios de la DMO en Mujeres Adolescentes [12-18 años]**). Se espera que la seguridad y la eficacia del MPA IM sean iguales para adolescentes postmenárgicas y mujeres adultas.

Sayana Press puede ser usada en adolescentes, sólo cuando previamente se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente.

4.2 Posología y método de administración

La suspensión inyectable se debe agitar bien antes de usar.

Prevención del embarazo

MPA suspensión inyectable subcutánea, debe ser agitada vigorosamente inmediatamente antes de su uso, para garantizar que la dosis administrada representa una suspensión uniforme.

Subcutánea (SC)

La dosis recomendada es un sistema de inyección prellenado de 104 mg. MPA inyección SC debe ser administrada por inyección subcutánea en la cara anterior del muslo o en abdomen, cada 12-14 semanas (3 meses). La dosis no necesita ser ajustada al peso corporal, (ver **sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas**). La suspensión subcutánea (SC) no está formulada para inyección intramuscular).

Autoinyección:

MPA inyección SC 104 mg/0,65 mL sistema de inyección prellenado en envase de dosis única puede ser administrada por el profesional de la salud, o cuando se considere apropiado, puede ser autoinyectada por la paciente.

La administración de MPA inyección SC 104 mg/0,65 mL sistema de inyección prellenado en envase de dosis única debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud. Después de que se ha entrenado en la técnica de inyección y esquema de administración apropiados, las pacientes podrían autoinyectarse si su proveedor de atención médica determina que es conveniente, y siempre que se realice el seguimiento necesario.



Primera inyección

La inyección inicial SC debe ser administrada durante los primeros 5 días siguientes al inicio de un período menstrual normal; dentro de los 5 días posteriores al parto si no está amamantando o las mujeres que estén amamantando pueden tener su primera inyección después de 6 semanas postnatales (posparto).

Segunda y siguientes inyecciones

Si han transcurrido más de 14 semanas desde la última inyección SC, se debería descartar un embarazo antes de administrar la siguiente inyección SC.

Cambio desde otros métodos de anticoncepción

Cuando se hace el cambio desde otros métodos anticonceptivos, MPA (SC) se deberá dar de manera que asegure una cobertura anticonceptiva continua basada en el mecanismo de acción de ambos métodos, (p.ej., las pacientes que cambien de anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de MPA entre los 7 días siguientes a la toma de su última píldora activa).

Ginecología

El uso de terapia combinada de estrógeno/progesterona en mujeres posmenopáusicas, se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la duración más corta posible, que sea consistente con las metas del tratamiento y los riesgos individuales para cada mujer y deben ser evaluados periódicamente (**ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Se recomiendan revisiones periódicas de una frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer (**ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no es recomendable añadir un progestágeno en una mujer que no tiene un útero intacto.

Endometriosis

MPA inyectable vía subcutánea 104 mg cada 3 meses por al menos 6 meses.

Insuficiencia hepática

No se han realizados estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del MPA. Sin embargo, el MPA se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave (**ver sección 4.3 Contraindicaciones**).

Insuficiencia renal



No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del MPA. Sin embargo, dado que el MPA se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se debiera necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

El MPA está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo conocido o sospechado
- Hemorragia vaginal no-diagnosticada
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida al MPA o a cualquier componente del medicamento

Contraindicación (es) adicional (es) para uso específico

Anticoncepción/Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Generales

- Todo sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con MPA debe ser investigado.
- El 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 disminuida a la glucosa. Las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, mientras estén recibiendo dicho tratamiento.
- El patólogo (laboratorio) debe ser informado si la paciente usa el MPA, si se le remite tejido endometrial o endocervical para un examen.
- El médico/laboratorio debe ser informado de que el uso de MPA puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:
 - Esteroides plasmáticos/urinarios (p. ej., cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH))
 - Globulina fijadora de hormonas sexuales
- El medicamento no debe ser readministrado, pendiente de evaluación, si ocurre 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.



- MPA no ha sido asociado causalmente con la inducción de trastornos tromboticos o tromboembolicos, sin embargo, no se recomienda el uso de MPA en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de MPA en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con MPA.
- Se han informado meningiomas después de la administración prolongada de progestágenos, incluido MPA. Se debe suspender el MPA si se diagnostica un meningioma. Se recomienda precaución al recomendar medroxiprogesterona a pacientes con antecedentes de meningioma.

Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos

Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables

Pérdida de Densidad Mineral Ósea (DMO)

El uso de inyección de MPA disminuye los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y está asociado con pérdida significativa, a nivel estadístico, de DMO, a medida que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógeno inferior. La pérdida ósea puede ser mayor, a medida que aumenta la duración del uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de inyecciones de MPA durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico de acreción ósea, reducirá el máximo de masa ósea. Tanto en mujeres adultas como en adolescentes, la disminución de DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de MPA y la producción de los estrógenos ováricos aumenta (ver **Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO**). Después de discontinuar la inyección de Sayana Press en adolescentes, la recuperación completa de la DMO promedio requirió 1,2 años en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 4,6 años en el cuello femoral (ver **Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO, Recuperación de DMO postratamiento en adolescentes**).

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de la discontinuación de la inyección de MPA y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor basal en la cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar (ver **Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO, Cambios de la DMO en Mujeres Adultas**). Un estudio observacional a gran escala realizado a usuarias de anticonceptivos demostró que la administración de la inyección de Sayana Press no tiene efecto sobre el riesgo de las mujeres de sufrir fracturas osteoporóticas o no osteoporóticas (ver **Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO, Relación de la incidencia de fracturas con la administración o no administración de inyección de MPA (150 mg IM) en mujeres en edad fértil**).

Se deberán considerar otros métodos de control de la natalidad o de tratamiento endometrial en el análisis riesgo/beneficio para el uso de MPA inyectable, en mujeres con factores de riesgo de osteoporosis tales como:



- Uso crónico de alcohol y/o tabaco
- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsivantes o corticosteroides.
- Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- Enfermedad del metabolismo óseo
- Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda que todas las pacientes mantengan una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D.

Anticoncepción

1. La mayoría de las mujeres que usan el MPA suspensión inyectable, experimentan una interrupción de sus patrones de sangrado menstrual (por ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, que rara vez es un sangrado fuerte o continuo). A medida que las mujeres siguen usando el MPA suspensión inyectable, experimentan menos sangrados irregulares y más experiencias de amenorrea.
2. La vigilancia de casos-contróles a largo plazo de usuarias del MPA suspensión inyectable, evidenció poco o ningún aumento del riesgo de cáncer de mama y ningún aumento en el riesgo de cáncer ovárico, hepático o cervical y un efecto prolongado y protector en la reducción del riesgo del cáncer endometrial.
3. Se evidenció una tendencia a la ganancia de peso de las mujeres, mientras estuvieron en tratamiento con el MPA.
4. Si se desarrolla ictericia, se debe considerar no readministrar el medicamento.

Infecciones de Transmisión Sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de MPA no protege contra las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo infección por VIH (SIDA). Las prácticas sexuales más seguras, incluyendo el uso correcto y consistente de condones, reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluyendo VIH. MPA es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no expondrá a las pacientes a infecciones tales como VIH.

Cáncer de mama

Véase a continuación.

Ginecología

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que son tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal):



En el estudio Women's Health Initiative (WHI, por sus siglas en inglés) no fueron estudiadas otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones y formas de dosificación de terapia hormonal (TH) (**ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudio Women's Health Initiative**) y, en ausencia de datos comparables, se debería asumir que esos riesgos serían similares.

Cáncer de mama

Se ha reportado que el uso de la combinación oral de estrógeno/progesterona por mujeres posmenopáusicas, aumenta el riesgo del cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (**ver 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/progesterona como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (CEE) más acetato de medroxiprogesterona (MPA), y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (**ver sección 4.2 Posología y método de Administración**). También se ha reportado que el uso de estrógeno más progesterona, resulta en un aumento de mamografías anormales, lo cual requiere investigación adicional.

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 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 de la tasa de diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables o una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos, con o sin progestágenos, no se deben usar para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Varios estudios prospectivos aleatorizados, sobre los efectos a largo plazo (**ver sección 4.2 Posología y método de administración**) de un régimen combinado estrógeno/progesterona en mujeres posmenopáusicas, reportaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, tales como infarto del miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- Enfermedad Coronaria

No existe evidencia de estudios controlados aleatorizados, de beneficio cardiovascular por el uso continuo combinado de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA).



Dos estudios clínicos grandes [WHI CEE/MPA y Estudio Reemplazo Estrógeno/Progestina y el Corazón (HERS, por sus siglas en inglés) (**ver 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.

En el estudio WHI CEE/MPA, se observó un riesgo aumentado de eventos de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (definidos como infartos de 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 (**ver Sección 4.2 Posología y método de administración**).

- **Accidente Cerebrovascular (ACV)**

En el estudio del WHI CEE/MPA, 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 (**ver Sección 4.2 Posología y método de administración**).

- **Tromboembolismo venoso/Embolia pulmonar**

La TH está asociada con un riesgo relativo alto de desarrollar tromboembolismo venoso (VTE), es decir, una trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/MPA, se observó una frecuencia 2 veces mayor de VTE, incluyendo trombosis venosa 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 (**ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Demencia

El estudio Compilación de Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) (**ver Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos**), un estudio complementario del WHI CEE/MPA, informó un aumento del riesgo de desarrollo probable de demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años y mayores. Además, la terapia con CEE/MPA no impidió el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o DCL en mujeres de 65 años y mayores.

Cáncer Ovárico

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestina en mujeres posmenopáusicas durante 5 o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer ovárico en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestina no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/MPA informó que los estrógenos con progestina aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no



fue estadísticamente significativo. En un estudio, las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace fatal.

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 una especial referencia a la presión sanguínea, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo una citología cervical.

Ginecología-Formulaciones Inyectables

Una anovulación prolongada, con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos, puede seguir a la administración de inyecciones de dosis única o múltiples del MPA.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medroxiprogesterona acetato (MPA) es metabolizado *in vitro* principalmente por hidroxilación vía CYP3A4. Estudios específicos de interacción fármaco-farmacoevaluando los efectos clínicos de inductores e inhibidores de CYP3A4 en MPA no se han llevado a cabo y por lo tanto los efectos clínicos de inductores e inhibidores de CYP3A4 son desconocidos.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

MPA está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes indican bajo determinadas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en el feto.

Los infantes de embarazos no intencionales, que se producen 1 a 2 meses después de la inyección del 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.

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 son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto presenta algún peligro para el niño que se amamanta.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Los efectos de medroxiprogesterona acetato sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria no han sido sistemáticamente evaluados.

4.8 Reacciones Adversas

ANTICONCEPCIÓN - Formulación Subcutánea (SC) - Reacciones adversas y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano y sistema

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)	Frecuencia n/N (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad al medicamento*	0,9
	Reacción anafiláctica*	-
	Reacción anafilactoide*	-
	Angioedema*	-
Trastornos metabólicos y nutricionales	Apetito aumentado	0,68
	Retención de líquidos	0,58
	Apetito disminuido	0,39
Trastornos psiquiátricos	Libido disminuida	3,36
	Depresión	3,17
	Insomnio	1,61
	Trastorno afectivo	1,46
	Ansiedad	1,07
	Irritabilidad	1,12
	Anorgasmia	0,34
	Trastorno emocional	0,29
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	8,87
	Mareos	1,32
	Migraña	0,97
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	0,54
Trastornos vasculares	Hipertensión	0,93
	Bochornos	0,68
	Venas varicosas	0,24
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	3,85
	Náuseas	2,63
	Distensión abdominal	0,93
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	3,46
	Dermatitis	0,97
	Alopecia	0,58
	Erupción	0,49

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)	Frecuencia n/N (%)
	Equimosis	0,34
	Hirsutismo	0,24
	Cloasma	0,15
	Lipodistrofia adquirida*	0,05
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	2,44
	Dolor en las extremidades	1,17
	Espasmos musculares	0,63
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Metrorragia	7,06
	Amenorrea	6,33
	Menometrorragia	2,48
	Menorragia	1,61
	Vaginitis	1,41
	Dolor en las mamas	1,32
	Dismenorrea	1,12
	Sensibilidad en las mamas	0,93
	Flujo vaginal	0,88
	Dispareunia	0,63
	Sequedad vulvovaginal	0,58
	Quiste ovárico	0,44
	Dolor pélvico	0,39
	Síndrome premenstrual	0,29
Aumento de las mamas	0,24	
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración	Fatiga	2,24
	Nódulo/bulto en el sitio de inyección*	1,85
	Atrofia/sangrado/hoyuelos persistente en el sitio de inyección*	1,41
	Reacciones en el sitio de inyección*	1,36
	Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*	1,36
	Decoloración en el sitio de inyección*	0,05
Investigaciones	Aumento del peso corporal	6,82
	Frotis cervical anormal	1,85
	Enzimas hepáticas anormales	0,54
	Disminución del peso corporal	0,09
*RAM identificado en los estudios poscomercialización		

**GINECOLOGÍA - Dolor asociado a Endometriosis -, Formulación Subcutánea (SC) -
Reacciones adversas y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia
dentro de cada clase de órgano y sistema**

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 17.1 (cuando aplica)	Incidencia n/N (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad al medicamento*	2,4
	Reacción anafiláctica*	-
	Reacción anafilactoide*	-
	Angioedema*	-
Trastornos psiquiátricos	Libido disminuida	3,36
	Depresión	3,02
	Insomnio	1,68
	Trastorno afectivo	1,34
	Ansiedad	1,68
	Irritabilidad	1,01
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	12,08
	Mareos	2,35
	Hipersomnia	2,35
	Migraña	2,01
	Hormigueo	1,34
	Parestesia	0,67
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	0,34
Trastornos vasculares	Bochornos	4,03
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	10,40
	Distensión abdominal	2,01
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	4,70
	Dermatitis	2,35
	Alopecia	1,01
	Lipodistrofia adquirida*†	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	6,04
	Dolor en las extremidades	2,68
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado)	16,78
	Metrorragia	10,07
	Dolor en las mamas	3,69
	Dolor pélvico	3,02
	Vaginitis	2,35
	Sensibilidad en las mamas	2,35
	Menorragia	1,01
	Sequedad vulvovaginal	1,01

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 17.1 (cuando aplica)	Incidencia n/N (%)
	Quiste Ovárico	0,67
	Galactorrea	0,67
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración	Fatiga	3,69
	Reacciones en el sitio de inyección*	2,68
	Atrofia/sangrado/hoyuelos persistentes en el sitio de inyección*	1,37
	Nódulo/bulto en el sitio de inyección *	0,69
	Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*	0,34
	Decoloración en el sitio de la inyección*	0,05
Investigaciones	Aumento del peso corporal	2,01
	Disminución del peso corporal	-
*RAM identificado en los estudios poscomercialización		
†RAM no reportado en la base de datos		

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

4.9 Sobredosis

Dosis orales mayores a 3 g al día han sido bien toleradas. El tratamiento de una sobredosis es sintomático y de soporte.

• PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de Acción

El MPA es un progestágeno sintético (estructuralmente relacionado con la progesterona endógena hormonal) del que se ha demostrado que ejerce varias acciones farmacológicas sobre el sistema endocrino:

- Inhibición de las gonadotropinas pituitarias (FSH y LH);
- Disminución de los niveles sanguíneos de ACTH e hidrocortisona;
- Disminución de la testosterona circulante;
- Disminución de los niveles de estrógenos circulantes (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 estas acciones se traducen en varios efectos farmacológicos, como los descritos a continuación.

Anticoncepción

Cuando se administra MPA por vía parenteral a la dosis recomendada en mujeres, inhibe la secreción de las gonadotropinas la cual, a su vez, impide la maduración folicular y la ovulación y causa un espesamiento del moco cervical lo cual inhibe la entrada de espermatozoides en el útero.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (MPA), administrado por vía oral o parenteral en las dosis recomendadas a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han observado efectos androgénicos y anabolizantes, pero el medicamento en apariencia está desprovisto de actividad estrogénica significativa. Aunque el MPA administrado por vía parenteral inhibe la producción de gonadotropinas, lo cual a su vez impide la maduración folicular y la ovulación, los datos disponibles indican que esto no ocurre cuando la dosificación oral usualmente recomendada es administrada como una dosis única diaria.

Endometriosis

La supresión de las concentraciones séricas de estradiol y una posible acción directa de MPA-SC en las lesiones endometriales podrían ser responsables del efecto terapéutico en el dolor asociado a endometriosis.

Estudios Clínicos

Estudios de DMO

Cambios de la DMO en Mujeres Adultas

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 promedio 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 usadas como control.

Recuperación de la DMO posterior al tratamiento en mujeres adultas

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).

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 de la DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)

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 postratamiento en adolescentes

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 postratamiento 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 promedio se recuperaron por completo después de que se suspendió el tratamiento con MPA. La recuperación total requirió 1,2 años en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 4,6 años en el cuello femoral. Las recuperaciones más lentas estaban asociadas con una duración más larga del tratamiento y con el tabaquismo (**ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Advertencias y precauciones adicionales para uso o formulación específicos, Anticoncepción/Endometriosis - Formulaciones Inyectables, Pérdida de Densidad Mineral Ósea [DMO]**).

Relación de la incidencia de fracturas con la administración o no administración de inyección de MPA (150 mg IM) en mujeres en edad fértil

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 el uso prolongado 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.

Estudio Women's Health Initiative

En el estudio WHI CEE (0,625mg)/MPA (2,5mg) se enrolaron 16.608 mujeres posmenopáusicas con edades entre 50-79 años con útero intacto en condiciones iniciales,



para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia combinada comparada con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El punto final primario fue la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad cardíaca coronaria), con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario estudiado. El estudio se detuvo prematuramente después de un promedio de seguimiento de 5,2 años (la duración programada era de 8,5 años) debido a que, según la regla predefinida para detener el estudio, el aumento del riesgo de cáncer de mama y eventos cardiovasculares superó a los beneficios especificados incluidos en el “índice global” (ver **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Cáncer de mama**).

Con la terapia combinada CEE/MPA se reportaron disminuciones significativas de las fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

MillionWomen Study (MWS)

El MWS fue un estudio prospectivo de cohorte en el que se enrolaron 1.084.110 mujeres del Reino Unido con edades entre 50-64 años, de las cuales 828.923 tenían definido el tiempo desde la menopausia, fueron incluidas en los principales análisis de riesgo de cáncer de mama en relación con la TH. En general, 50% de la población en estudio había usado TH en algún momento. La mayoría de las usuarias actuales de TH en condiciones basales, reportaron el uso de preparaciones que contenían sólo estrógenos (41%) o combinaciones estrógeno/progestágeno (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2,6 años para los análisis de incidencia del cáncer y de 4,1 años para los análisis de mortalidad (ver **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Cáncer de mama**).

Estudios Reemplazo de estrógenos/progesterona y el Corazón (HERS)

Los estudios HERS y HERS II fueron aleatorizados, prospectivos de prevención secundaria sobre los efectos a largo plazo del régimen oral combinado continuo CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria (ver **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Trastornos cardiovasculares**). Se enrolaron en el estudio 2763 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 66,7 años y con el útero intacto. La duración promedio del seguimiento fue de 4,1 años para el HERS y 2,7 años adicionales (para un total de 6,8 años) para el HERS II (ver **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Trastornos cardiovasculares**).

Estudio Women’s Health Initiative Memory

En el estudio WHIMS, un estudio derivado del WHI, se reclutaron 4532 mujeres postmenopáusicas predominantemente sanas con edades de 65 a 79 años para evaluar los efectos de CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) o CEE solo (0,625 mg) sobre la incidencia de probable demencia comparada con placebo. La duración promedio del seguimiento fue de 4,05 años para el CEE/MPA (ver **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Demencia**).



5.2 Propiedades farmacocinéticas

Formulaciones Subcutáneas

Absorción

La absorción de MPA desde el sitio de la inyección subcutánea para alcanzar niveles terapéuticos es relativamente rápida. La $T_{\text{máx}}$ promedio es alcanzada aproximadamente una semana después de la inyección. El pico de la concentración ($C_{\text{máx}}$) de MPA generalmente varía desde 0,5 a 3,0 ng/mL con una $C_{\text{máx}}$ promedio de 1,5 ng/mL después de una inyección SC única.

Efectos en el Sitio de Inyección

MPA subcutáneo fue administrado en la cara anterior del muslo o en el abdomen para evaluar los efectos en el perfil concentración-tiempo de MPA. Las concentraciones mínimas de MPA ($C_{\text{mín}}$; Día 91) fueron similares para los dos sitios de inyección, esto sugiere que el sitio de la inyección no afecta negativamente la eficacia del anticonceptivo.

Distribución

La unión de MPA a proteínas plasmáticas es 86% promedio. La unión del MPA ocurre principalmente en la albúmina sérica; No ocurre la unión de MPA con globulina fijadora de hormonas sexuales.

Metabolismo

MPA es extensamente metabolizado en el hígado.

Eliminación

Las concentraciones residuales al final del intervalo de dosificación (3 meses) de MPA subcutáneo son generalmente por debajo de 0,5 ng/mL, coherente con su vida media terminal aparente de 40 días después de la administración SC. La mayoría de los metabolitos del MPA son excretados en la orina como glucurónidos conjugados con sólo pequeñas cantidades excretadas como sulfatos.

Poblaciones Especiales

Raza

No hubo diferencias aparentes en la farmacocinética y/o dinámica del MPA después de la administración SC entre los antecedentes estudiados de mujeres de todas las etnias. La farmacocinética/dinámica de MPA ha sido evaluada en mujeres asiáticas en un estudio por separado.



Efectos en el Peso Corporal

No es necesario un ajuste de dosis de MPA subcutáneo basado en el peso corporal. El efecto del peso corporal en la farmacocinética del MPA fue evaluado en un subconjunto de mujeres (n=42, Índice de Masa Corporal (IMC) desde 18,2 a 46,0 kg/m²).

Los valores de ABC₀₋₉₁ para el MPA fueron 68,5 – 74,8 y 61,8 ng-día/mL en mujeres con IMC de categorías ≤ 25 kg/m², >25 a ≤ 30 kg/m², y >30 kg/m², respectivamente. El promedio de la C_{máx} de MPA fue 1,65 ng/mL en mujeres con IMC ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/mL en mujeres con IMC >25 a ≤ 30 kg/m², y 1,40 ng/mL en mujeres con IMC >30 kg/m², respectivamente. El intervalo de MPA fue comparable para los 3 grupos de IMC a través de la C_{min} y la vida media.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona (MPA) produce tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de MPA a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona en dosis altas es un medicamento antifertilidad y es de esperar que las dosis altas afecten la fertilidad hasta la cesación del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Macrogol 3350, cloruro de sodio, povidona K17 PF, polisorbato 80, metilparabeno, metionina, fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato disódico dodecahidratado, propilparabeno, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Las formas inyectables no deberían ser mezcladas con algún otro agente.

6.3 Período de Eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

No refrigerar ni congelar.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.



6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Sistema de inyección prellenado de plástico, con cánula de acero inoxidable.

Sayana Press es una suspensión de color blanco a blancuzco para inyección subcutánea (una inyección que se aplica debajo de la piel). Se suministra en un envase de dosis única en forma de inyección en un inyector precargado. Sayana Press está disponible con tamaño de empaque de un envase de dosis única.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v26.0

Para más información, se puede contactar con:

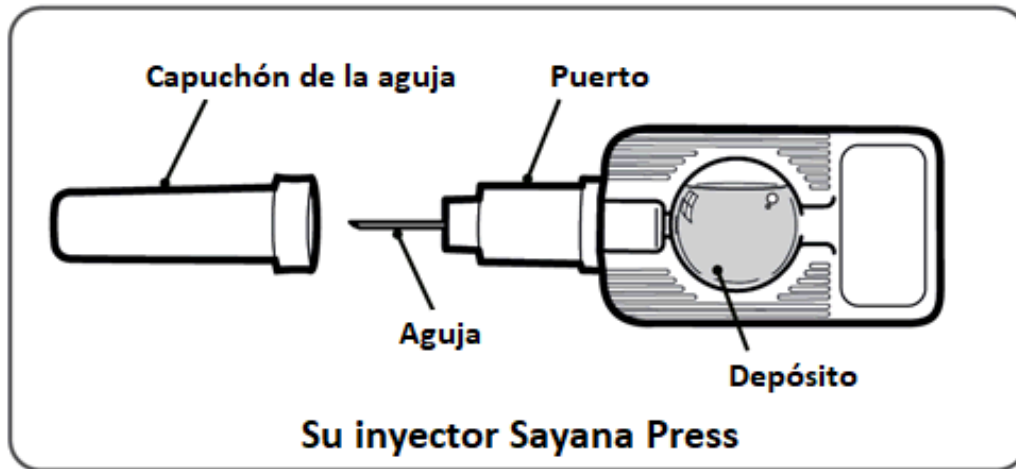
Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348

SAYANA PRESS
Suspensión inyectable 104 mg/0,65 mL Envase de dosis única
MEDROXIPROGESTERONA ACETATO

SAYANA PRESS puede ser suministrado por un proveedor de atención médica o el paciente.



Introducción

Sayana Press es un inyector desechable que contiene una dosis única del medicamento sellado en un envase. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y aplicar la inyección.

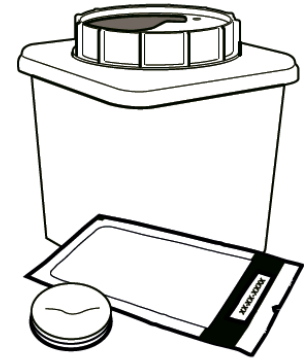
Almacenamiento

Mantener Sayana Press a **temperatura ambiente** inferior a 30 °C. **No** refrigere ni congele Sayana Press. **No** use Sayana Press después de la fecha de caducidad indicada en el inyector, la bolsa de aluminio y la caja. Mantener siempre fuera de la vista y del alcance de los niños.

Reúna sus suministros

Reúna los siguientes suministros en una superficie limpia y plana:

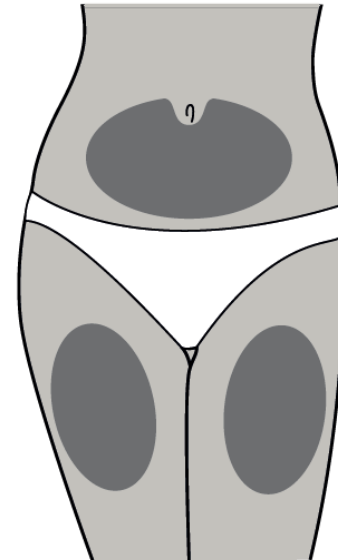
- Un inyector Sayana Press (en su bolsa de aluminio sellada).
- Un contenedor adecuado para el inyector usado.
- Una almohadilla de algodón limpia o un pañuelo de papel limpio.



Paso 1: Selección del área de inyección

- Lávese y séquese bien las manos antes de comenzar.
- Elija un área adecuada para la inyección, ya sea el abdomen (vientre) o la parte superior delantera del muslo
 - **No** inyecte en áreas con hueso o cerca del ombligo.
 - **No** inyecte en la piel que tenga cicatrices o donde haya afecciones de la piel como eccema o psoriasis.
- Cambie el sitio de inyección para cada nueva inyección.

Limpie el área de la piel según las instrucciones de su proveedor de atención médica.



Paso 2: Preparación para el uso

- Verifique que la bolsa no esté abierta o que no parezca estar dañada.
- Verifique que no haya pasado la fecha de expiración.

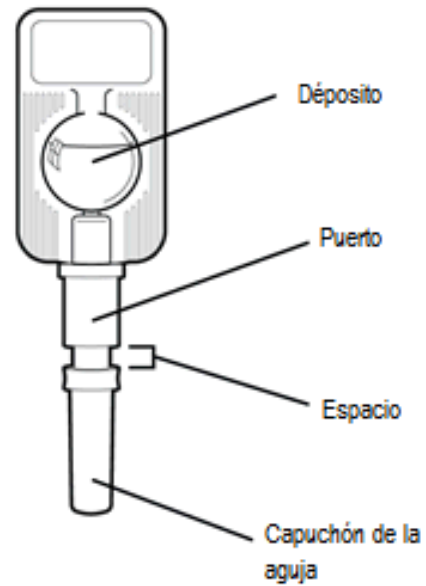
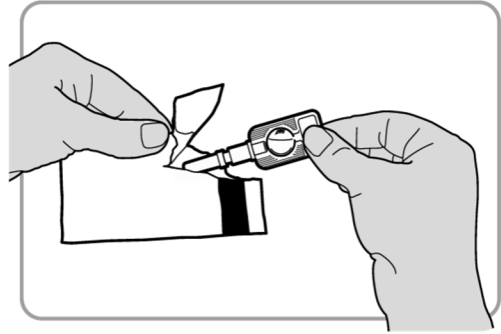
Asegúrese de que la bolsa esté a temperatura ambiente por debajo de 30 °C.



Verifique la fecha de expiración y rasgue el corte

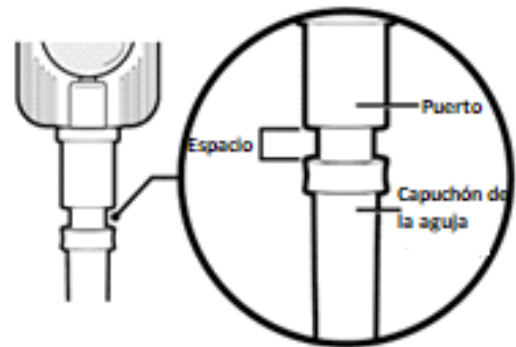
Paso 3: Retire el inyector de la bolsa

- Abra con cuidado la bolsa de aluminio desde la muesca.
- Retire el inyector
 - Aún no quite el capuchón de la aguja del inyector.



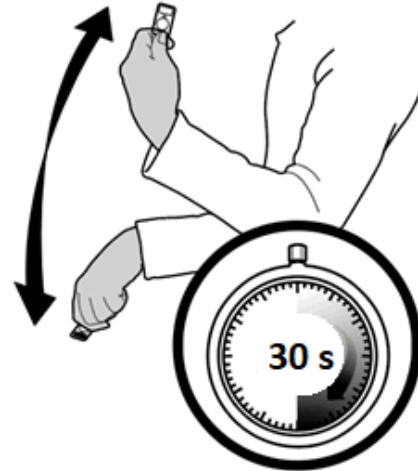
Paso 4: Verifique el inyector

- Verifique el inyector. Debe haber un espacio entre el capuchón de la aguja y el puerto.
 - Deseche el inyector y use uno nuevo en los siguientes casos:
 - No hay un espacio entre el capuchón y el puerto.
 - El inyector está dañado.
 - Se salió o falta el capuchón de la aguja.

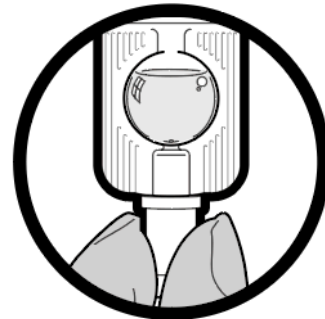


Paso 5: Mezcla y verificación del medicamento

- Sujete el inyector con firmeza desde el puerto.
- Agite el inyector enérgicamente durante al menos **30 segundos** para mezclar el medicamento.



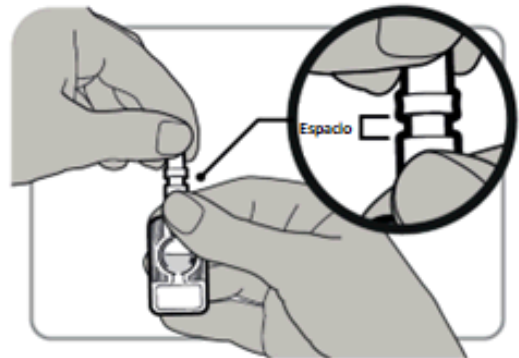
- Después de agitar, verifique el medicamento en el depósito. Debe tener un aspecto blanco y uniforme.
- Deseche el inyector y use uno nuevo si:
 - El medicamento no es blanco y uniforme.
 - El medicamento gotea.



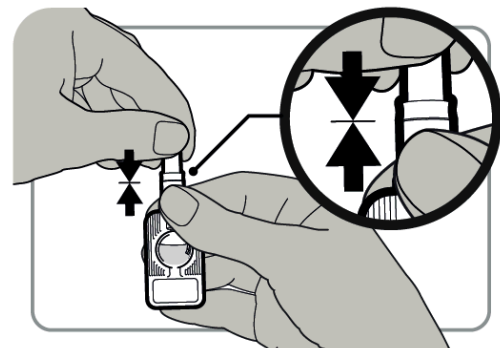
Si se demora en aplicar la inyección, debe repetir el paso de mezcla del medicamento.

Paso 6: Activación del inyector

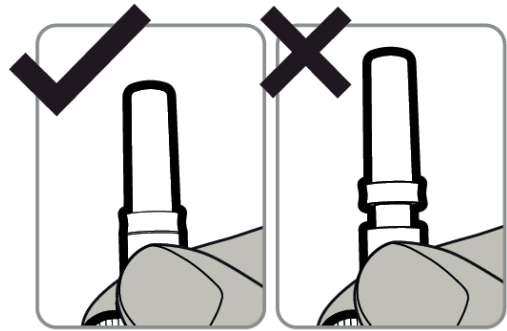
- Sujete el inyector con firmeza desde el puerto con una mano.
- Asegúrese de que el capuchón de la aguja apunte hacia arriba.
 - **No** presione el depósito.



- Sostenga el capuchón de la aguja con la otra mano.
- Empuje el capuchón de la aguja con firmeza hacia el puerto, hasta que no se desplace más.

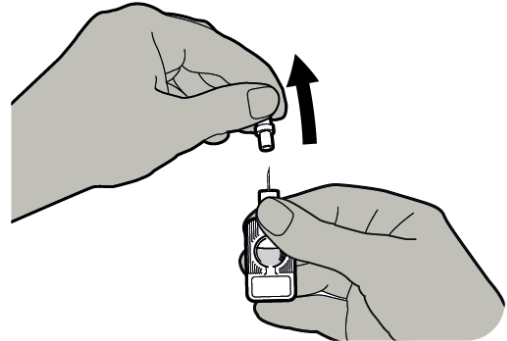


- Confirme que no quede espacio libre. Esto significa que ha activado el inyector correctamente.



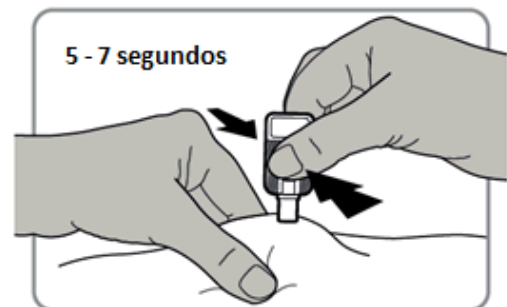
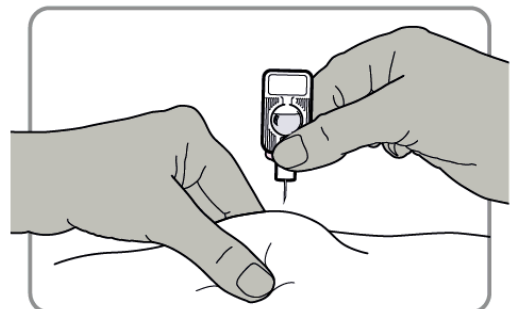
Paso 7: Retiro del capuchón de la aguja

- Cuando esté listo para inyectarse, retire el capuchón de la aguja.



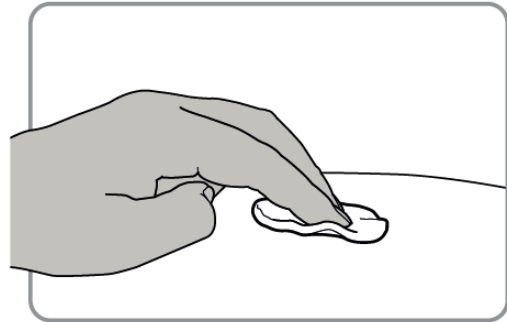
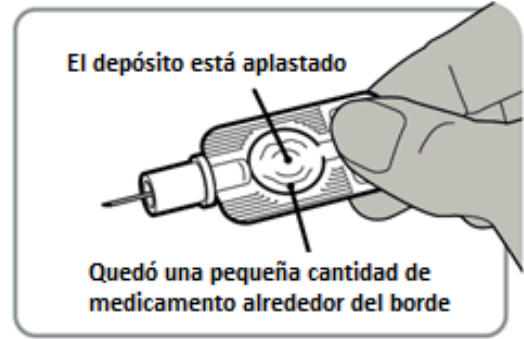
Paso 8: Inyección de la dosis

- Pellizque con suavidad un área amplia de piel. Mantenga la piel pellizcada durante todo este paso.
- Con la otra mano, sostenga el inyector desde el puerto con la aguja en posición derecha hacia abajo.
- Inserte la aguja en la piel, de modo que el puerto apenas toque la piel.
- Apriete el depósito **lentamente** para inyectar el medicamento. Esta acción debería llevar entre **5 y 7 segundos**.
- Retire la aguja de la piel con suavidad. Suelte la piel.
- Compruebe si se produjo alguna pérdida del medicamento desde el inyector o si quedó algo de líquido en la piel. Si es así, ha ocurrido un problema. (Consulte la información al dorso).



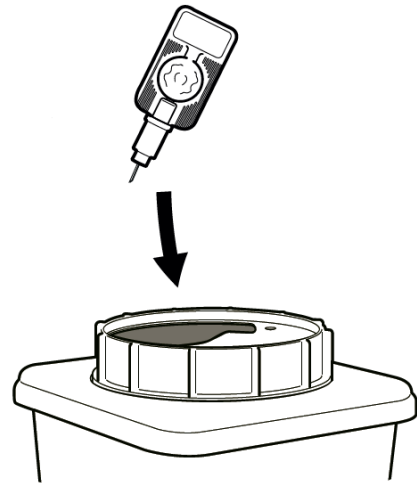
- Después de aplicar la inyección, quedará una pequeña cantidad de medicamento alrededor del borde interno del depósito. Esto es normal.
- Si cree que, por algún motivo, no se ha suministrado la dosis completa, consulte a su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos alternativos hasta que se aplique la próxima inyección programada.
- **No** inyecte una dosis adicional.

- Use una almohadilla de algodón limpia para presionar ligeramente el área de inyección durante unos segundos.
 - **No** frote la zona.



Paso 9: Desecho del inyector

- Deseche inmediatamente el inyector usado en un recipiente adecuado.
- No vuelva a colocar el capuchón de la aguja en la aguja para evitar lesionarse.
- El inyector sirve para una sola inyección.
 - **No** reutilizar el inyector.





<p>Cuidados después de la inyección</p> <ul style="list-style-type: none">• Supervise el aspecto del lugar de la inyección hasta la próxima inyección. <p>Si nota alguna hendidura en la piel o hoyuelos en el lugar de la inyección, informe a su proveedor de atención médica.</p> <ul style="list-style-type: none">• Si experimenta algún síntoma de reacción alérgica (consulte la Sección 4.8), busque atención médica de inmediato.	
<p>Registrar la fecha</p> <p>Registre la fecha de su inyección y, si desea continuar, calcule la fecha de su próxima inyección programada de Sayana Press.</p>	<p>Fecha</p> <p>_____</p> <p>Fecha de la próxima inyección (agregar 3 meses)</p> <p>_____</p>

Documento de referencia utilizado para la actualización: IFU EMA 10Nov2022