

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Provera[®]
Medroxiprogesterona
Tableta
5 mg y 10 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PROVERA[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Acetato de medroxiprogesterona	5 mg	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), tabletas, está indicado para:

- Tratamiento de endometriosis
- Tratamiento de síntomas vasomotores menopáusicos
- Diagnóstico de la amenorrea primaria
- Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea secundaria
- Tratamiento del sangrado uterino disfuncional (anovulatorio)
- Oposición de efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógeno (terapia hormonal [TH])

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

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

Mecanismo de Acción

AMP es una progestina sintética (estructuralmente relacionada con la hormona progesterona endógena) que ha demostrado tener varias acciones farmacológicas en el sistema endocrino:

- Inhibición de gonadotropinas de la pituitaria (hormona folículo estimulante (HFE) y hormona luteinizante (HL));
- Disminución de los niveles sanguíneos de hidrocortisona y HACT;
- Disminución de la testosterona circulante;

- Disminución de los niveles de estrógeno circulante (como resultado de la inhibición de HFE y la inducción enzimática de reductasa hepática que produce mayor depuración de testosterona y menor conversión de andrógenos a estrógenos).

Todas estas acciones producen varios efectos farmacológicos, como se describe a continuación.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrado oralmente o parenteralmente a las dosis recomendadas en mujeres con estrógeno endógeno adecuado, transforma el endometrio de proliferativo a secretor. Se han reportado efectos androgénicos y anabólicos, pero el medicamento aparentemente carece de actividad estrogénica significativa. Mientras que administrado parenteralmente AMP inhibe la producción de gonadotropina, lo que eventualmente previene la ovulación y maduración folicular; información disponible indica que esto no ocurre cuando se administra la dosis recomendada usualmente en forma de una dosis única diaria.

Oncología

AMP ha demostrado actividad anti-tumoral. Cuando AMP es administrado a pacientes a altas dosis (por vía oral o inyección intramuscular) es efectivo en el tratamiento paliativo de que neoplasias malignas responden a hormonas.

Estudios Clínicos

Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer

El estudio WHI ECE (0.625mg)/AMP (2.5mg) reclutó 16,608 mujeres post-menopáusicas de 50-79 años con útero intacto al inicio, para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia combinada en comparación con el placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El desenlace primario fue la incidencia de Cardiopatía Isquémica (CHD) (infarto al miocardio no-fatal y muerte CHD), donde el Cáncer Invasivo de Mama fue el efecto primario adverso estudiado. El estudio fue suspendido antes de lo programado después de un seguimiento promedio de 5.2 años (duración planeada de 8.5 años) porque de acuerdo con la regla predefinida de discontinuación, el mayor riesgo de eventos de Cáncer de mama y eventos cardiovasculares excedió los beneficios especificados incluidos en el “índice global.” (ver sección Precauciones generales, Cáncer de mama).

La terapia combinada ECE/AMP reportó una disminución considerable en fracturas osteoporóticas (23%) y fracturas totales (24%).

Estudio con un Millón de Mujeres

El MWS fue un estudio cohorte prospectivo que reclutó 1,084,110 mujeres en el Reino Unido de 50-64 años de las cuales 828,923, con un periodo definido desde la menopausia, fueron incluidas en el análisis principal de riesgo de cáncer de mama con respecto al HT. En total, 50% de la población del estudio había usado HT en algún momento. Las usuarias más recientes de HT al inicio reportaron el uso de preparaciones que contenían sólo estrógeno (41%) o combinaciones de estrógeno-progestina (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2.6 años para el análisis de la incidencia de cáncer y 4.1 años para el análisis de la mortalidad. (ver sección Precauciones generales, Cáncer de Mama).

Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina

Los estudios HERS y HERS II fueron dos estudios aleatorizados de prevención secundaria prospectivos sobre los efectos a largo-plazo del régimen oral continuo combinado ECE/AMP (0.625 mg ECE más 2.5mg AMP) en mujeres menopáusicas con CHD. (ver sección Precauciones generales, Trastornos cardiovasculares). 2,763 mujeres menopáusicas con una edad promedio de 66.7 años y con útero intacto fueron reclutadas en este estudio. La duración promedio del seguimiento fue 4.1 años para HERS y 2.7 años adicionales (para un total de 6.8 años) para HERS II. (ver sección Precauciones generales, Trastornos Cardiovasculares.)

Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer

El WHIMS, un sub-estudio de WHI, reclutó 4,532 mujeres menopáusicas básicamente sanas de 65 a 79 años para evaluar los efectos de ECE/AMP (0.625 mg ECE más 2.5 mg AMP) o

ECE-solo (0.625 mg) en la incidencia de demencia probable en comparación con un placebo. La duración promedio del seguimiento fue 4.05 años para el ECE/AMP. (ver sección Precauciones generales, Demencia.)

Propiedades Farmacocinéticas

Formulaciones Orales

Absorción: La medroxiprogesterona (AMP) oral es absorbida rápidamente obteniendo una concentración máxima entre 2 a 4 horas. La vida media de AMP oral es aproximadamente 17 horas. Se liga a la proteína en un 90%, y es excretada principalmente en la orina.

La administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad de AMP. Una dosis de 10 mg AMP vía oral, tomada inmediatamente antes o después de un alimento, aumentó el C_{max} promedio de AMP (51 y 77%, respectivamente) y el ABC promedio (18 y 33%, respectivamente). La vida media de AMP no cambió con alimentos.

Distribución: Aproximadamente 90% de AMP es fijado a la proteína, principalmente a la albúmina; no ocurre liga de AMP con la globulina fijadora de hormona sexual. El AMP no ligado modula las respuestas farmacológicas.

Metabolismo: Después de la dosis oral, AMP es metabolizado extensamente en el hígado vía el anillo A y/o hidroxilación de la cadena lateral, con la conjugación y eliminación subsecuente en la orina. Se han identificado al menos 16 metabolitos AMP. En un estudio diseñado para medir el metabolismo del acetato de medroxiprogesterona (AMP), los resultados sugieren que el citocromo humano P450 3A4 está principalmente involucrado en el metabolismo general de AMP en los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación: La mayor parte de los metabolitos AMP son excretados en la orina como conjugados glucurónidos donde sólo pequeñas cantidades son excretadas como sulfatos. La dosis porcentual promedio excretada en la orina de 24-horas de pacientes con hígado graso intacto de AMP después de una dosis de 10-mg o 100-mg fue 7.3% y 6.4%, respectivamente. La vida media de eliminación de AMP oral es 12 a 17 horas.

6. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo comprobado o sospecha de embarazo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida a AMP o a algún componente del medicamento

Contraindicación(es) adicional(es) para el Uso Específico

- Malignidad conocida o sospecha de malignidad en mamas

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.
- AMP puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, debemos tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas pre-existentes que podría ser afectado adversamente por una retención de líquidos.
- Los pacientes con historia de tratamiento de depresión clínica deben ser monitoreados

- cuidadosamente mientras reciban tratamiento con AMP.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar menor tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciban dicha terapia.
 - El patólogo (laboratorio) debe ser notificado del uso del paciente de AMP si se somete tejido endometrial o endocervical a análisis.
 - El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:
 - a. Esteroides urinarios/plasma (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas urinarias/plasma (por ejemplo: HL y HFE)
 - c. Globulina ligada a la hormona sexual
 - El medicamento no debe ser administrado de nuevo hasta realizar el análisis para confirmar si existe una pérdida súbita parcial o total de visión o si existe un inicio repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.
 - No se ha asociado AMP con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda discontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV al ser tratados con AMP.

Advertencias y Precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal) – Todas las Formulaciones:

Otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal (TH) no fueron analizadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y, en ausencia de información comparable, debemos asumir que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de progestina/estrógeno oral por mujeres menopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) han reportado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinaciones de estrógeno/progestina como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios de observación, el riesgo relativo aumentó con la duración del uso (vea la sección Dosis y vía de administración). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

En varios estudios epidemiológicos no se reportó mayor riesgo general de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables en depósito en comparación con las no-usuarias. Sin embargo, se reportó un mayor riesgo relativo (por ejemplo: 2.0 en un estudio) en mujeres que usaban en ese momento progestágenos inyectables en depósito o que los habían usado unos años antes. No podemos inferir a partir de estos datos si este mayor índice de diagnósticos de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a una mayor supervisión entre dichas usuarias actuales a los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o a una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestinas no deben ser usados para la prevención de enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria

No existe evidencia con base en estudios aleatorizados controlados, de beneficio cardiovascular con estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinados continuos. Dos estudios clínicos extensos [WHI ECE/MPA y Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) reportó un posible mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso sin beneficios generales.

En el estudio WHI ECE/AMP, un mayor riesgo de eventos de Cardiopatía Isquémica (CHD) (definidos como infarto al miocardio no fatal y muerte CHD) fue reportado en mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10,000 persona-años). El aumento en el riesgo TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Accidente cardiovascular

En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó un mayor riesgo de accidente cardiovascular en las mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10,000 persona-años). El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Tromboembolismo venoso / Embolismo pulmonar

La Terapia hormonal (TH) está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó una tasa del doble de casos de VTE, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres que tomaban ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron un placebo.

El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Precauciones generales).

Demencia

El Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS, por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un mayor riesgo de probable demencia en mujeres menopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, el tratamiento ECE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (MCI) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir demencia o MCI en mujeres de 65 años o mayores

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógeno sólo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con mayor riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Usuarios previos de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina no reportaron mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no reportaron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el estrógeno junto con la progestina aumentó el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio, mujeres que usan HRT reportan mayor riesgo de cáncer de ovario fatal.

Recomendación de Historia y Examen Físico

Debemos realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pre-tratamiento y exámenes físicos periódicos deben incluir una referencia especial a la presión sanguínea, las mamas, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Oncología

- AMP puede producir síntomas similares al Cushing.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar supresión de la función adrenal. AMP puede disminuir ACTH y los niveles sanguíneos de hidrocortisona.
- El médico/laboratorio debe ser notificado de que además de los biomarcadores endócrinos mencionados en la sección Precauciones Generales, el uso de AMP en las indicaciones de oncología puede causar también insuficiencia adrenal parcial (disminución en la respuesta del eje-pituitaria-adrenal) durante la prueba con metirapona. Así pues, la capacidad de la corteza adrenal de responder a ACTH debe ser demostrada antes de administrar metirapona.

Formulaciones Orales y Formulaciones Parenterales a Dosis Altas (por ejemplo: uso en Oncología en mujeres pre-menopáusicas)

Disminución de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios sobre los efectos en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración oral de AMP. Podría ser apropiado evaluar DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo-plazo.

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto del acetato de medroxiprogesterona en la habilidad para manejar y usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

AMP está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes sugieren, bajo ciertas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre de gestación y anomalías genitales en los fetos.

No existe información definitiva (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Si la paciente se embaraza al estar usando este medicamento, esa paciente debe ser notificada de inmediato sobre el peligro potencial al feto.

Lactancia

AMP y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto representa un riesgo para el niño lactante, (ver sección Propiedades farmacocinéticas, *Formulaciones intramusculares: Distribución*).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan en base al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clases de órgano sistema (SOC por sus siglas en inglés).

GINECOLOGÍA-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, Ictericia colestática
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido,
Trastornos del sistema reproductivo y en mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor en las mamas, sensibilidad de mamas
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso
*RAM identificada después de la comercialización	

ONCOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Efectos de corticoesteroides, anovulación prolongada
Trastornos del metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus exacerbada, hipercalcemia, fluctuación del peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión, confusión, nerviosismo, insomnio, euforia, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	Infarto cerebral, dolor de cabeza, mareos, pérdida de concentración, somnolencia, efectos adrenérgicos temblores
Trastornos oculares	Embolia y trombosis de retina, catarata diabética, discapacidad visual
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estreñimiento, náuseas y sequedad bucal

Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido e hiperhidrosis
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y del Sistema urinario	Glucosuria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado) amenorrea, erosiones cervicales uterinas, flujo cervical, galactorrea, dolor en las mamas, disfunción eréctil
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la presión arterial, recuento de las pruebas de función hepática anormal, aumento de glóbulos blancos, aumento del recuento plaquetario.
* RAM identificada después de la comercialización	

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La aminoglutetimida, administrada simultáneamente con altas dosis de AMP oral puede disminuir considerablemente las concentraciones de acetato de medroxiprogesterona en el suero. Los usuarios de altas dosis de AMP oral deben ser informados sobre la posibilidad de una disminución de la eficacia con el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza principalmente in vitro por hidroxilación a través de CYP3A4. No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores de CYP3A4 sobre el AMP y, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de estos últimos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Los siguientes resultados de laboratorio pueden ser alterados por el uso de la terapia con estrógeno más progestina:

1. Tiempo acelerado de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria; incremento en la cuenta plaquetaria; incremento en los factores II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo VII-X, IX, X, XII, complejo II-VII-X, y beta-tromboglobulina; disminución en los niveles de anti-factor Xa y antitrombina III, disminución en la actividad de antitrombina III; incremento en los niveles de fibrinogeno y en la actividad del fibrinogeno; incremento en el antígeno del plasminogeno y su actividad.
2. Incremento en los niveles de la globulina enlazada a la tiroidea (TBG) para incrementar los niveles de circulación total de la hormona tiroidea, de acuerdo a las mediciones de yodo ligado a proteínas (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radio inmuno ensayo, la disminución en la absorción de la resina T3 se refleja por la elevación de TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres permanecen sin alteración. Los pacientes bajo terapia de reemplazo tiroideo pueden requerir altas dosis de hormona tiroidea.
3. Otras proteínas enlazadas pueden incrementarse en suero (p. ej., globulina enlazada a corticosteroide (CBG), globulina enlazada a hormona sexual (SHBG) que conlleva a incrementar el corticosteroide y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas

permanecen sin alteración. Otras proteínas plasmáticas pueden incrementarse (sustrato de angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

4. Incremento en plasma de las concentraciones de subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción en las concentraciones de colesterol LDL, incremento en los niveles de triglicéridos.

Trastorno del Metabolismo de la glucosa

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogenesis, Mutagenesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo-plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) produce tumores mamarios en perros *beagle*. No se reportó evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de AMP oral a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de estudios de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona a altas dosis es un medicamento anti-fertilidad y se esperaría que altas dosis alteren la fertilidad hasta suspender el tratamiento.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: ORAL

Ginecología

El uso del tratamiento combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la menor duración de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos para cada caso individual, y debe ser evaluado periódicamente (ver sección Precauciones generales).

La frecuencia y naturaleza de los reconocimientos médicos periódicos recomendados dependerá de cada mujer. (ver sección Precauciones generales.)

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar una progestina a mujeres sin un útero intacto.

Endometriosis

- 10 mg de AMP oral tres veces al día por 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

- 10 a 20 mg de AMP oral al día administrada continuamente.

Diagnóstico de Amenorrea Primaria y Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día durante 5 a 10 días.

Tratamiento de Amenorrea Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral diariamente durante 5 a 10 días, durante 3 ciclos consecutivos. En pacientes con hipotrofia de endometrio debemos usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Sangrado Uterino Disfuncional (Anovulatorio)

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días durante 2 a 3 ciclos y posteriormente discontinuar para observar si la disfunción ha disminuido. Si ocurre sangrado de un endometrio con proliferación deficiente debemos usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Oposición de los efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal [HT])

En mujeres que toman 0.625 mg de estrógeno conjugado o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP puede administrarse en alguno de estos dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP - 2.5 a 5.0 mg de AMP oral diariamente.
- Régimen de AMP en secuencia - 5 a 10 mg de AMP oral diariamente por 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28-días o un ciclo mensual.

Insuficiencia Hepática

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de AMP. Sin embargo, AMP es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático y las hormonas esteroideas pueden ser metabolizadas deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Contraindicaciones).

Insuficiencia Renal

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de AMP. Sin embargo, debido a que AMP es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático, no es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia renal.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 12 ó 24 tabletas de 5 mg en envase de burbuja.
Caja de cartón con 10 tabletas de 10 mg en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se use en embarazo y lactancia.
No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Pfizer México
LLD_Mex_CDSv17_25Sep15_v1

Registro Número: 59797 SSA IV.

Clave de IPP: 153300415D0275

Fecha de aprobación: 15 de febrero del 2016.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	5 de noviembre del 2015
Médico que revisó y aprobó:	GUILLERMO L. CARPIO PERTIERRA
Fecha de Aprobación:	06/NOV/2015
Referencia:	CDS 17 (26Sep15)
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en el rubro de Reacciones secundarias y adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Provera[®]
Medroxiprogesterona
Tableta
5 mg y 10 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PROVERA[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Medroxiprogesterona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Acetato de medroxiprogesterona	5 mg	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. CONTRAINDICACIONES

El acetato de medroxiprogesterona está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo comprobado o sospecha de embarazo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida a AMP o a algún componente del medicamento

Contraindicación(es) adicional(es) para el Uso Específico

- Malignidad conocida o sospecha de malignidad en mamas

5. PRECAUCIONES GENERALES

General

- El sangrado vaginal inesperado durante el tratamiento con AMP debe ser investigado.
- AMP puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, debemos tener precaución al tratar a cualquier paciente con condiciones médicas pre-existentes que podría ser afectado adversamente por una retención de líquidos.
- Los pacientes con historia de tratamiento de depresión clínica deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con AMP.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar menor tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos deben ser observados cuidadosamente mientras reciban dicha terapia.
- El patólogo (laboratorio) debe ser notificado del uso del paciente de AMP si se somete tejido endometrial o endocervical a análisis.

- El médico/laboratorio debe ser notificado de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endócrinos:
 - a. Esteroides urinarios/plasma (por ejemplo: cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas urinarias/plasma (por ejemplo: HL y HFE)
 - c. Globulina ligada a la hormona sexual
- El medicamento no debe ser administrado de nuevo hasta realizar el análisis para confirmar si existe una pérdida súbita parcial o total de visión o si existe un inicio repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones retinales vasculares, el medicamento no debe ser administrado de nuevo.
- No se ha asociado AMP con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo no se recomienda AMP en pacientes con historia de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda discontinuar AMP en pacientes que desarrollan TEV al ser tratados con AMP.

Advertencias y Precauciones Adicionales para Formulación o Uso Específico

Ginecología

Tratamiento de Síntomas Vasomotores Menopáusicos/Oposición de Efectos Endometriales del Estrógeno en Mujeres Menopáusicas Tratadas con Estrógeno (Terapia Hormonal) – Todas las Formulaciones:

Otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosis de Terapia Hormonal (TH) no fueron analizadas en el estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer) y, en ausencia de información comparable, debemos asumir que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha reportado que el uso de progestina/estrógeno oral por mujeres menopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) han reportado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman combinaciones de estrógeno/progestina como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y estudios de observación, el riesgo relativo aumentó con la duración del uso (vea la sección Dosis y vía de administración). Se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina produjo un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación más profunda.

En varios estudios epidemiológicos no se reportó mayor riesgo general de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables en depósito en comparación con las no usuarias. Sin embargo, se reportó un mayor riesgo relativo (por ejemplo: 2.0 en un estudio) en mujeres que usaban en ese momento progestágenos inyectables en depósito o que los habían usado unos años antes. No podemos inferir a partir de estos datos si este mayor índice de diagnósticos de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a una mayor supervisión entre dichas usuarias actuales a los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o a una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestinas no deben ser usados para la prevención de enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos a largo plazo (ver sección Dosis y vía de administración), de un régimen combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas reportaron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, y tromboembolismo venoso.

Arteriopatía coronaria

No existe evidencia con base en estudios aleatorizados controlados, de beneficio cardiovascular con estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinados continuos. Dos estudios clínicos extensos [WHI ECE/MPA y Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/Progestina (HERS)] (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*) reportó un posible mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso sin beneficios generales.

En el estudio WHI ECE/AMP, un mayor riesgo de eventos de Cardiopatía Isquémica (CHD) (definidos como infarto al miocardio no fatal y muerte CHD) fue reportado en mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10,000 persona-años). El aumento en el riesgo TEV fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Accidente cardiovascular

En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó un mayor riesgo de accidente cardiovascular en las mujeres que recibían ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10,000 persona-años). El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Dosis y vía de administración).

Tromboembolismo venoso / Embolismo pulmonar

La Terapia hormonal (TH) está asociada con un mayor riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI ECE/AMP, se reportó una tasa del doble de casos de VTE, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres que tomaban ECE/AMP en comparación con las mujeres que recibieron un placebo. El mayor riesgo fue observado en el año uno y persistió durante el periodo de observación (ver sección Precauciones generales).

Demencia

El Estudio sobre la Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS, por sus siglas en inglés) (ver sección Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*), un estudio secundario de WHI, ECE/AMP reportó un mayor riesgo de probable demencia en mujeres menopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, el tratamiento ECE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (MCI) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir demencia o MCI en mujeres de 65 años o mayores.

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógeno sólo o de estrógeno con productos de progestina en mujeres postmenopáusicas por cinco años o más, ha sido asociado con mayor riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Usuarios previos de estrógeno solo o de estrógeno con productos de progestina no reportaron mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no reportaron una asociación significativa. El estudio WHI ECE/AMP reportó que el estrógeno junto con la progestina aumentó el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio, mujeres que usan HRT reportan mayor riesgo de cáncer de ovario fatal.

Recomendación de Historia y Examen Físico

Debemos realizar una historia médica y familiar completa antes de iniciar cualquier terapia hormonal. El pre-tratamiento y exámenes físicos periódicos deben incluir una referencia especial a la presión sanguínea, las mamas, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Oncología

- AMP puede producir síntomas similares al Cushing.
- Algunos pacientes que reciben AMP pueden presentar supresión de la función adrenal. AMP puede disminuir ACTH y los niveles sanguíneos de hidrocortisona.
- El médico/laboratorio debe ser notificado de que además de los biomarcadores endócrinos mencionados en la sección Precauciones Generales, el uso de AMP en las

indicaciones de oncología puede causar también insuficiencia adrenal parcial (disminución en la respuesta del eje-pituitaria-adrenal) durante la prueba con metirapona. Así pues, la capacidad de la corteza adrenal de responder a ACTH debe ser demostrada antes de administrar metirapona.

Formulaciones Orales y Formulaciones Parenterales a Dosis Altas (por ejemplo: uso en Oncología en mujeres pre-menopáusicas)

Disminución de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios sobre los efectos en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración oral de AMP. Podría ser apropiado evaluar DMO en algunos pacientes que usan AMP a largo-plazo.

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto del acetato de medroxiprogesterona en la habilidad para manejar y usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

6. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

AMP está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes sugieren, bajo ciertas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre de gestación y anomalías genitales en los fetos.

No existe información definitiva (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Si la paciente se embaraza al estar usando este medicamento, esa paciente debe ser notificada de inmediato sobre el peligro potencial al feto.

Lactancia

AMP y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto representa un riesgo para el niño lactante, (ver sección Propiedades farmacocinéticas, *Formulaciones intramusculares: Distribución*).

7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se reportan en base al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA por sus siglas en inglés) por clases de órgano sistema (SOC por sus siglas en inglés).

GINECOLOGÍA–

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos endócrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náusea
Trastornos hepato-biliares	Ictericia, Ictericia colestática
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido,
Trastornos del sistema reproductivo y en mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, flujo cervical, erosión cervical uterina, dolor en las mamas, sensibilidad de mamas
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de peso, disminución de peso
*RAM identificada después de la comercialización	

ONCOLOGÍA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endócrinos	Efectos de corticoesteroides, anovulación prolongada
Trastornos del metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus exacerbada, hipercalcemia, fluctuación del peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión, confusión, nerviosismo, insomnio, euforia, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	Infarto cerebral, dolor de cabeza, mareos, pérdida de concentración, somnolencia, efectos adrenérgicos temblores
Trastornos oculares	Embolia y trombosis de retina, catarata diabética, discapacidad visual
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estreñimiento, náuseas y sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, acné, hirsutismo, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, salpullido e hiperhidrosis
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y del Sistema urinario	Glucosuria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Sangrado uterino disfuncional (irregular, aumento, disminución, manchado) amenorrea, erosiones cervicales uterinas, flujo cervical, galactorrea, dolor en las mamas, disfunción eréctil
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la presión arterial, recuento de las pruebas de función hepática anormal, aumento de glóbulos blancos, aumento del recuento plaquetario.
* RAM identificada después de la comercialización	

8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La aminoglutetimida, administrada simultáneamente con altas dosis de AMP oral puede disminuir considerablemente las concentraciones de acetato de medroxiprogesterona en el suero. Los usuarios de altas dosis de AMP oral deben ser informados sobre la posibilidad de una disminución de la eficacia con el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza principalmente *in vitro* por hidroxilación a través de CYP3A4. No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores de CYP3A4 sobre el AMP y, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de estos últimos.

9. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo-plazo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) produce tumores mamarios en perros *beagle*. No se reportó evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de AMP oral a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de estudios de toxicidad genética *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona a altas dosis es un medicamento anti-fertilidad y se esperaría que altas dosis alteren la fertilidad hasta suspender el tratamiento.

10. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: ORAL

Ginecología

El uso del tratamiento combinado de estrógeno/progestina en mujeres menopáusicas debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la menor duración de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos para cada caso individual, y debe ser evaluado periódicamente (ver sección Precauciones generales).

La frecuencia y naturaleza de los reconocimientos médicos periódicos recomendados dependerá de cada mujer. (ver sección Precauciones generales.)

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar una progestina a mujeres sin un útero intacto.

Endometriosis

- 10 mg de AMP oral tres veces al día por 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Síntomas Vasomotores Menopáusicos

- 10 a 20 mg de AMP oral al día administrada continuamente.

Diagnóstico de Amenorrea Primaria y Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día durante 5 a 10 días.

Tratamiento de Amenorrea Secundaria

- 2.5 a 10 mg de AMP oral diariamente durante 5 a 10 días, durante 3 ciclos consecutivos. En pacientes con hipotrofia de endometrio debemos usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Sangrado Uterino Disfuncional (Anovulatorio)

- 2.5 a 10 mg de AMP oral al día por 5 a 10 días durante 2 a 3 ciclos y posteriormente discontinuar para observar si la disfunción ha disminuido. Si ocurre sangrado de un endometrio con proliferación deficiente debemos usar estrógenos simultáneamente con el tratamiento con AMP.

Oposición de los efectos endometriales del estrógeno en mujeres menopáusicas tratadas con estrógeno (Terapia Hormonal [HT])

En mujeres que toman 0.625 mg de estrógeno conjugado o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP puede administrarse en alguno de estos dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP - 2.5 a 5.0 mg de AMP oral diariamente.
- Régimen de AMP en secuencia - 5 a 10 mg de AMP oral diariamente por 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28-días o un ciclo mensual.

Insuficiencia Hepática

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de AMP. Sin embargo, AMP es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático y las hormonas esteroideas pueden ser metabolizadas deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Contraindicaciones).

Insuficiencia Renal

No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de AMP. Sin embargo, debido a que AMP es eliminado casi exclusivamente a través del metabolismo hepático, no es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia renal.

11. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

12. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 12 ó 24 tabletas de 5 mg en envase de burbuja.
Caja de cartón con 10 tabletas de 10 mg en envase de burbuja.

13. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se use en embarazo y lactancia.
No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

14. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

15. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número: 59797 SSA IV.

Clave de IPP: 153300415D0275

Fecha de aprobación: 15 de febrero del 2016.

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	5 de noviembre del 2015
Médico que revisó y aprobó:	GUILLERMO L. CARPIO PERTIERRA
Fecha de Aprobación:	06/NOV/2015
Referencia:	CDS 17 (26Sep15)
Motivo y descripción del cambio:	Cambios en el rubro de Reacciones secundarias y adversas