

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 pre-menopáusicas que usen MPA inyectable a largo-plazo (**véase 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 la Densidad Mineral Ósea y Sección 5.1 –**

Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de Densidad Mineral Ósea), 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.⁸⁰

Uso en Niños

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

Sayana 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)^{97,98,118}

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).

Autoinyección¹³⁸: 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 auto inyectada 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 auto inyectarse si su proveedor de atención médica determina que es conveniente, y siempre que se realice el seguimiento necesario.

Primera inyección^{97,98,118}

La inyección inicial SC debe ser administrada durante los primeros 5 días siguientes al inicio de un período menstrual normal; las mujeres que estén amamantando pueden tener su primera inyección después de 6 semanas postnatales (post parto).

Segunda y siguientes inyecciones^{97,98,118}

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^{97,98,118}

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^{54,82-88} 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.^{73,74,75} **(véase Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso.)**

Se recomiendan revisiones periódicas de una frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer^{82,87} **(ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el 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.^{87,96}

Endometriosis^{2,3}

MPA inyectable vía subcutánea 104 mg cada 3 meses por al menos 6 meses.^{99,100}

Insuficiencia hepática^{101,118}

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, (**véase la sección 4.3 - Contraindicaciones**).

Insuficiencia renal^{101,118}

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^{66,67,68,69}
- Hemorragia vaginal no-diagnosticada³¹
- Disfunción hepática severa³²
- Hipersensibilidad conocida al MPA o a cualquier componente del medicamento

Contraindicación (es) adicional (es) para uso específico

Anticoncepción/Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado³³.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso:**Generales**

- Toda hemorragia vaginal inesperada durante el tratamiento con MPA debe ser investigada³¹.
- 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 examen³⁴.

- El médico/laboratorio debe ser informado de que el uso de MPA puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:
 - a. Esteroides plasmáticos/urinarios (por ej., cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)^{35,36}
 - b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH))^{36,37}
 - c. Globulina fijadora de hormonas sexuales^{38,39}
- 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 medicamento⁴⁰.
- MPA no ha sido asociado causalmente con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos^{41,42,43}, 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.

Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos ***Anticoncepción/Endometriosis. - Formulaciones Inyectables***

Pérdida de Densidad Mineral Ósea (DMO)¹⁴¹

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 la acumulación ósea, reducirá el máximo de masa ósea. Tanto en mujeres adultas^{102,118} como en adolescentes^{103,118}, 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 aumenta⁸⁰ (véase **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 año en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 3,4 años en el cuello femoral (véase **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudios de DMO – Recuperación de DMO post-tratamiento en mujeres 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 (véase la **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 (véase la **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) a mujeres en edad fértil).^{104,118,141}

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, anticonvulsivos o corticosteroides.
- Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- Enfermedad del metabolismo óseo
- Antecedentes familiares significativos de osteoporosis⁸⁰

Se recomienda que todas las pacientes mantengan una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D.⁷⁶

Anticoncepción

- 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 amenorrea¹.
- 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^{44,45} y ningún aumento en el riesgo de cáncer ovárico⁴⁶, hepático⁴⁷ o cervical⁴⁸ y un efecto prolongado y protector en la reducción del riesgo del cáncer endometrial⁴⁹.
- Se evidenció una tendencia a la ganancia de peso de las mujeres, mientras estuvieron en tratamiento con el MPA^{1,51,52}.
- Si se desarrolla ictericia, se debe considerar no readministrar el medicamento⁵³.

Infecciones de Transmisión Sexual^{145,146}

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), igualmente, el MPA es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. 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.

Algunos estudios observacionales han descrito una asociación entre el contagio de la infección del VIH y el uso de anticonceptivos inyectables de progestágeno solo, incluyendo MPA, en mujeres expuestas a VIH a través de relaciones sexuales. Teniendo

en cuenta la totalidad de la información disponible y que los estudios reportados tienen múltiples limitaciones metodológicas, no es claro si la asociación descrita es causal o si es debida a otros factores. Las mujeres que consideren el uso de anticonceptivos inyectables de progestágeno solo deben ser informadas acerca de estos hallazgos, acerca de la incertidumbre si existe una relación causal, y acerca de cómo minimizar el riesgo de adquirir VIH.

Los beneficios de las opciones anticonceptivas y sus riesgos deben ser evaluados individualmente para cada mujer.

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) – Todas las formulaciones:

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) (véase 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.^{82,88}

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 mama⁸². Los resultados de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (véase 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^{54,82-87} (véase sección 4.2 **Posología y método de Administración**). También se ha reportado que el uso de estrógeno más progestágeno, resulta en un aumento de mamografías anormales, lo cual requiere investigación adicional.⁸⁵

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^{105,106,108,119}. 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 antes⁴⁴. 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.^{105,106,108,118,119}

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos, con o sin progestágenos, no se deben usar para la prevención de enfermedades cardiovasculares^{82,88}. Varios estudios prospectivos aleatorizados, sobre los efectos a largo-plazo (**véase 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)^{54,58,59}.

- 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)^{54,58,59}.

Dos estudios clínicos grandes [WHI CEE/MPA y Estudio Reemplazo Estrógeno/Progestina y el Corazón (HERS, por sus siglas en inglés) (**véase 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.^{54,58,59,89}

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 (**véase Sección 4.2 Posología y método de administración**).^{54,89}

- 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 (**véase Sección 4.2 Posología y método de administración**).^{54,90}

- 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 (**véase Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).^{54,91}

Demencia

El estudio Compilación de Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) (**véase 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 o más.^{92,93} 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 o más.^{94,109,118}

Cáncer Ovárico

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante 5 o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer ovárico en algunos estudios epidemiológicos¹¹⁰. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario¹¹⁰. Otros estudios no mostraron una asociación significativa.¹²⁰⁻¹²² El estudio WHI CEE/MPA informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo.¹¹¹ En un estudio, las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace fatal.¹¹⁰

Recomendación de Antecedentes y Examen Físico

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

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:

La aminoglutetimida, administrada conjuntamente con dosis altas de MPA, puede deprimir significativamente las concentraciones séricas de acetato de Medroxiprogesterona⁷². Las usuarias de dosis altas de MPA oral, deben ser advertidas de la posibilidad de una eficacia disminuida con el uso de la aminoglutetimida.

Medroxiprogesterona acetato (MPA) es metabolizado in-vitro principalmente por hidroxilación vía CYP3A4.^{125,126} Estudios específicos de interacción droga-droga evaluando 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.¹²⁷

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^{66,67}.

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^{67,68,69}. No existe información definitiva para las otras formulaciones del 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 amamanta⁷⁰.

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^{133,139,140}

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

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)	Frecuencia n/N (%)
	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
	Rash	0,49
	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	Fatiga	2,24

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 18.0 (cuando aplica)	Frecuencia n/N (%)
las condiciones del sitio de administración	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
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 post-comercialización		

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^{135,136,139}

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

Clase de órgano y sistema	Termino de RAM en MedRA 17.1 (cuando aplica)	Incidencia n/N (%)
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	Hemorragia uterina 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
	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 persistente 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
Investigaciones	Aumento del peso corporal	2,01
	Disminución del peso corporal	-
*RAM identificado en los estudios post-comercialización		
†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.

5. 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 esperma en el útero.¹³⁰

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.^{99,100}

Estudios Clínicos

Estudios de DMO

Cambios de la DMO en Mujeres Adultas^{77,141}

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

Recuperación de la DMO posterior al tratamiento en mujeres adultas^{77,141}

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).^{77,118} Tras 5 años de tratamiento con la inyección de MPA (150 mg IM), el % de cambio promedio de la DMO desde el valor basal fue de -5,4%, -5,2% y -6,1% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente, mientras que las mujeres controladas sin tratamiento presentaron cambios medios a partir del valor basal de +/-0,5% o menos en los mismos lugares esqueléticos. Dos años después de la suspensión de las inyecciones de MPA, la DMO media había aumentado en esos 3 lugares esqueléticos, pero aún existían déficits: -3,1%, -1,3% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. En el mismo punto temporal, las mujeres del grupo de control presentaron cambios medios a partir del valor basal de la DMO de 0,5%, 0,9% y -0,1% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente.

Cambios en la DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)¹⁰³

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

sujetos continuó con el uso de MPA por 120 semanas; los cambios medios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,7%, -5,4% y -5,3% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Un total de 28 sujetos continuó con el uso de MPA hasta las 240 semanas; los cambios medios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,1%, -6,4% y -5,4% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente.

Recuperación de DMO post-tratamiento en adolescentes¹⁴²

En el mismo estudio, 98 participantes adolescentes recibieron al menos 1 inyección de MPA y proporcionaron al menos 1 medición de seguimiento de DMO después de haber interrumpido el uso de MPA, con un tratamiento con MPA de hasta 240 semanas (equivalentes a 20 inyecciones de MPA) y seguimiento post-tratamiento que se extendió durante un máximo de 240 semanas después de la inyección final de MPA. La mediana de la cantidad de inyecciones que se recibieron durante la fase de tratamiento fue de 9. Al momento de la inyección final de MPA, los cambios del % de DMO a partir de los valores basales fueron -2,7%, -4,1% y -3,9% en la columna, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Con el paso del tiempo estos déficits de DMO promedio se recuperaron por completo después de que se suspendió el tratamiento con MPA. La recuperación total requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en la cadera total y 3,4 años en el cuello femoral. Las recuperaciones más lentas estaban asociadas con una duración más larga del tratamiento y con el tabaquismo. Véase la **sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de administración - Advertencias y precauciones adicionales de administración o anticoncepción/endometriosis de formulaciones específicas – 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^{141,143,144}

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)⁵⁴ 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” (véase 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%).

Million Women Study (MWS)

El MWS⁸⁶ 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. (Véase Sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso, Cáncer de Mama**).

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

Los estudios HERS⁵⁸ y HERS II⁵⁹ 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. (**Véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso, Trastornos cardiovasculares**). Se enrolaron en el estudio 2.763 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. (**Véase Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares**.)

Estudio Women’s Health Initiative Memory

En el estudio WHIMS, un estudio derivado del WHI^{92,93}, se reclutaron 4.532 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. (**Véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso, Demencia**.)

5.2 Propiedades farmacocinéticas: ^{98,101,114-116,118}

Formulaciones Subcutáneas

Absorción

La absorción de MPA desde el sitio de la inyección subcutánea para alcanzar niveles terapéuticos es relativamente rápida. La $T_{máx}$ promedio es alcanzada aproximadamente una semana después de la inyección. El peak de la concentración ($C_{máx}$) de MPA generalmente varía desde 0,5 a 3,0 ng/mL con una $C_{máx}$ 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 ($C_{mín}$; 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 AUC₀₋₉₁ 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_{mín} 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 Versión 23.0
y SmPC vigente desde marzo de 2016**

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

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.

INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN: PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA DE SAYANA PRESS®

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.

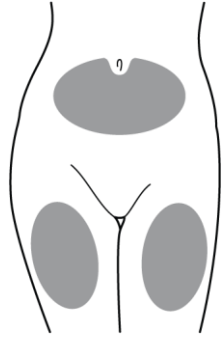
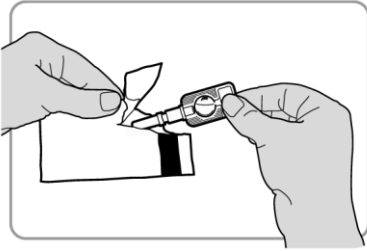
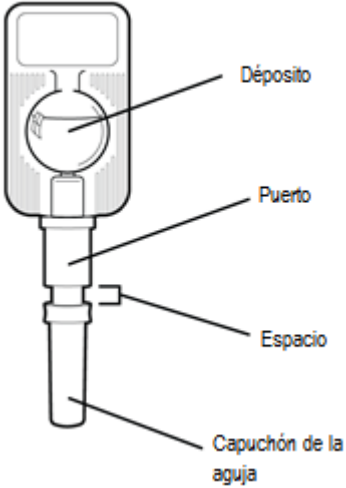
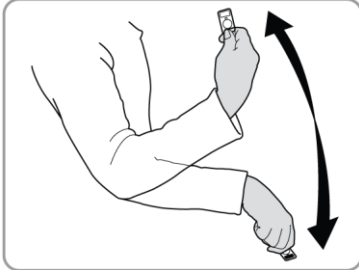
Paso 1: Preparación

Necesitará lo siguiente:

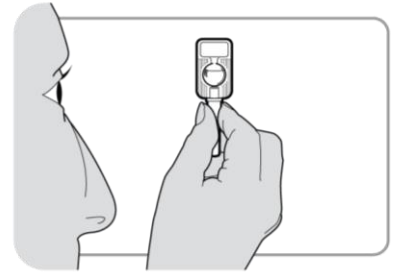
- Un inyector Sayana Press (en la bolsa de aluminio sellada).
- Un envase adecuado para el inyector utilizado.
- Una almohadilla de algodón limpia o un pañuelo descartable limpio.

- Lávese y séquese bien las manos antes de comenzar.
- Compruebe que la bolsa no parezca estar dañada.
- Verifique que no haya pasado la fecha de vencimiento.
- Asegúrese de que la bolsa esté a temperatura ambiente.



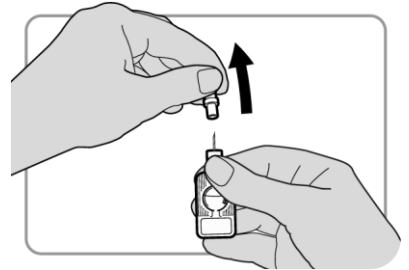
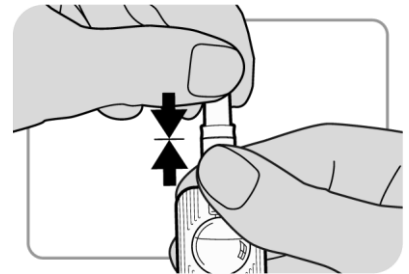
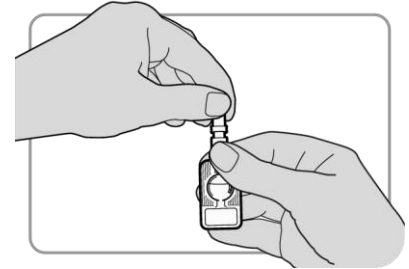
<p>Paso 2: Selección del área de inyección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elija un área adecuada para la inyección, ya sea el abdomen o la parte delantera superior del muslo. Evite las áreas con hueso y el ombligo. • El área de piel no debe presentar cicatrices ni enfermedades de la piel, como eccema o psoriasis. • Cambie de lugar con cada inyección. • Limpie el área de piel como se lo indicó su proveedor de atención médica. 	 <p>Diagrama que muestra el abdomen y la parte superior de los muslos con áreas sombreadas que indican las zonas adecuadas para la inyección, evitando el ombligo y las zonas con hueso.</p>
<p>Paso 3: Preparación del inyector</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra con cuidado la bolsa de aluminio desde la muesca. • Retire el inyector. Aún no quite el capuchón de la aguja del 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: <ul style="list-style-type: none"> – No hay un espacio entre el capuchón y el puerto. – El inyector está dañado. – Se salió o falta el capuchón de la aguja. 	  <p>Ilustración de la preparación del inyector. La parte superior muestra manos desempaquetando el inyector. La parte inferior es un diagrama detallado del inyector con las siguientes etiquetas: Déposito, Puerto, Espacio y Capuchón de la aguja.</p>
<p>Paso 4: Mezcla del medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inyector con firmeza desde el puerto. • Agite el inyector enérgicamente durante al menos 30 segundos para mezclar el medicamento. 	 <p>Ilustración que muestra a una persona agitando el inyector enérgicamente. Una flecha curva indica el movimiento de agitación.</p>

- El medicamento debe tener un aspecto blanco y uniforme. De lo contrario, deseche el inyector y use uno nuevo.
- Si observa que gotea o algún otro problema, deseche el inyector y use uno nuevo.
- Si se demora en aplicar la inyección, debe repetir el paso de mezcla del medicamento.



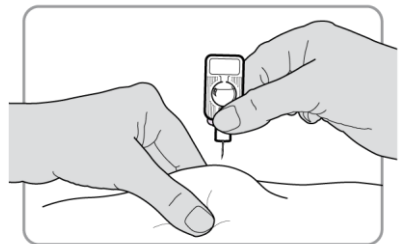
Paso 5: Activación del inyector

- Sujete el inyector con firmeza desde el puerto, asegurándose de que la aguja apunte hacia arriba. Tenga cuidado de no apretar 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. De esta manera se activa el inyector.
- Retire el capuchón de la aguja y deséchelo.



Paso 6: Inyección de la dosis

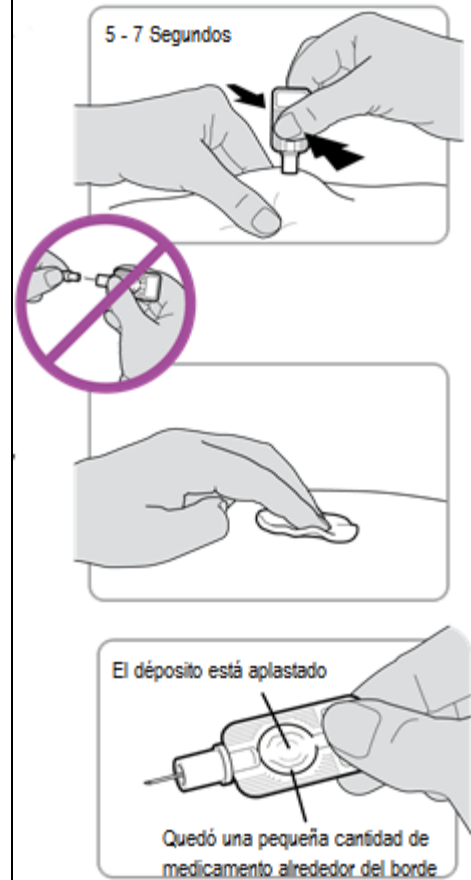
- Pellizque con suavidad un área amplia de piel y sosténgala durante todo este paso.
- Sostenga el inyector desde el puerto con la aguja en posición derecha hacia abajo.
- Inserte la aguja en la piel, de modo que el puerto apenas toque la piel.



- 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 y suelte la piel.
- Compruebe si se produjo alguna pérdida del medicamento desde el inyector o si quedó algo de líquido en la piel.
- **No vuelva a colocar el capuchón de la aguja.**
- Use una almohadilla de algodón limpia para presionar suavemente sobre el área de la inyección durante algunos segundos. No frote el área.

Consejo importante

- Después de aplicar la inyección, quedará una pequeña cantidad de medicamento alrededor del borde interno del depósito. Esto es normal.
- Sin embargo, si se produjo una pérdida de medicamento del inyector o si quedó algo sobre la piel, puede haber sucedido un problema.
- **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.**
- **Atención después de la inyección:**
- Si experimenta algún síntoma de una reacción alérgica (consulte la Sección 4.8 del folleto anterior) busque ayuda médica de inmediato.
- Controle el aspecto del lugar de la inyección hasta el momento de aplicar la inyección siguiente. Si observa una hendidura en la piel o un hoyuelo en el lugar de la inyección, comuníquese a su proveedor de atención médica.



<p>Paso 7: Desecho del inyector</p> <ul style="list-style-type: none">• Deseche inmediatamente el inyector usado en un recipiente adecuado que cumpla con los requisitos de su autoridad local o como se lo haya indicado su proveedor de atención médica.• El inyector sirve para una sola inyección y no se debe reutilizar. <p>Paso 8: Anote la fecha de la inyección y, si lo desea, calcule la fecha para programar su próxima inyección de Sayana Press</p> <p>Conserve este folleto como referencia.</p>	<p>Fecha _____</p> <p>Fecha de la Próxima Inyección (<i>sume 3 meses</i>)</p> <p>_____</p>
--	--

7. REFERENCIAS

Históricas:

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

12. Grady D, Cummings SR, Petitti D, et al. for the Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
13. Woodruff JD, Pickar JH for the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5):1213-23.
14. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275(5):370-5.
15. Nand SL, Webster MA, Baber R, et al. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91(5):678-84.
16. Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989;74(3):398-402.
17. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(6):1534-42.
18. AinMelk Y. Comparison of two continuous combined estrogen progestogen regimens in postmenopausal women: a randomized trial. *Fertil Steril* 1996;66(6):962-8.
19. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F for the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83(5):686-92.
20. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. for the Menopause Study Group. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;84:987-95.
21. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, et al. Continuous low-dose oestrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Aust* 1993;159:102-6.
22. Halvorson HC, Ogrinc FG, Schoenfeld MJ. The treatment of menopausal patients with sequential and combined estrogen and progestin therapy. The Upjohn Company Technical Report No. 9153-91-001, September 11, 1992.

23. Webber CE, Blake JM, Chambers LF, Roberts JG. Effects of 2 years of hormone replacement upon bone mass, serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1994;19:13-23.
24. Kable WT, Gallagher JC, Nachtigall L, Goldgar D. Lipid changes after hormone replacement therapy for menopause. *J Reprod Med* 1990;35(5):512-8.
25. Della Cuna GR. Breast cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 63-116.
26. Della Cuna GR. Endometrial cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 119-24.
27. Della Cuna GR. Renal cell cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 135-40.
28. Ritchie A, Griffiths G, Parmar M, et al. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:14-7.
29. Della Cuna GR. Prostate cancer. In: *Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Medroxyprogesterone Acetate in Oncology*. Farmitalia Carlo Erba S.p.A & Erbamont Group, Montedison Health Care; Italy: 1988: 131-4.
30. PROVERA®, FARLUTAL® (Medroxyprogesterone acetate). Abridged application for the use in the treatment of weight loss and cachectic symptoms in advanced cancer patients. Summary of the Dossier.
31. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8 ISS 4. Submitted April 29, 1992.
32. Rautio A. Liver function and medroxyprogesterone acetate elimination in man. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy Biomed-Pharmacotherapy*. 1984; 38(4):199-204.
33. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 14.B. Submitted April 29, 1992.
34. Valente PT, Schantz HD, Trabal JF. Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 1998; 84: 329-34.
35. Turkington VE, Nixon JC, Campbell JS, Hurteau, GD. Effect of a Long-Acting Steroid Contraceptive (Medroxyprogesterone Acetate) on Human Female Subjects. *Clinical Chemistry*. 1971; 17 (7): 667.

36. Sadoff L, Lusk W. The effect of large doses of medroxyprogesterone acetate (MPA) on urinary estrogen levels and serum levels of cortisol, T⁴, LH, and testosterone in patients with advanced cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 1974; 43 (2): 262-7.
37. Mäkäräinen L, Rönberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1996; 65(1): 29-34.
38. Telimaa S, Apter D, et al. Placebo-controlled comparison of hormonal and biochemical effects of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Eur J of Obstet & Gynecol and Reproductive Biology*. 1990; 36: 97-105.
39. Dowsett M, Lal A, Smith IE, Jeffcoate SL. The effects of low and high dose medroxyprogesterone acetate on sex steroid and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1987; 55(3): 311-3.
40. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, eds. Hormones and Hormonal Agents. Class: Estrogens and Progestogens. In: *Drug-Induced Ocular Side Effects*. 5th Edition. Butterworth, Heinemann, Boston, MA. Pp 368-72.
41. Westhoff C. Expert statement on removing the contraindication to the use of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in patients with venous thromboembolism from core labeling in contraception. November 5, 2001.
42. Berberich-Ross, H, Hughes, GS. Clinical expert statement regarding Farlutal. November 21,2002.
43. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. *Contraception*. 1998; 57: 315-24.
44. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multi-national study. *Lancet*. 1991; 338:833-8.
45. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GFS, Meirik O, Thomas DB. Depot Medroxyprogesterone Acetate And Breast Cancer: A Pooled Analysis From The World Health Organization. *JAMA*. 1995; 273(10):799-804.
46. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:191-5.

47. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxy-progesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:182-5.
48. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous-cell cervical cancer. *Contraception*. 1992; 45:299-312.
49. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 1991; 49:186-190.
50. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.13. Item 8, ISE 8. Submitted April 29, 1992.
51. Paul C, Skegg DCG, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. *Contraception* 1997;56:209-14.
52. Sangi-Haghpeykarh H, et al. Experiences of injectable contraceptive users in an urban setting. *Obstet Gynecol* 1996;88:227-33.
53. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 8.E.3. Submitted April 29, 1992.
54. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2002;288:321-333.
55. Hulley, S, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998;280:605-13.
56. Grady, D, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA*. 2002; 288: 49-57.
57. Shotliff K, Nussey SS. Medroxyprogesterone acetate induced Cushing's syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:304.
58. Donckier JE, et al. Cushing syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990;335:1094.
59. Grenfell A, et al. Cushing's syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990;336:256.
60. Merrin PK, Alexander WD. Cushing's syndrome induced by medroxyprogesterone. *BMJ* 1990;301:345.

61. Siminoski K, et al. The Cushing syndrome induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Intern Med* 1989; 111: 758-60.
62. Blossey HC et.al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for the treatment of metastatic breast cancer with high-dose MPA. *Cancer* 1984;54(6):1208-15.
63. Pannuti F. et al. Prolactin levels and hormonal profile in postmenopausal patients with advanced breast cancer during endocrine treatments. *Chemiotherapia* 1985,4(2):127-34.
64. Van-Veelen H. et al. mechanism of adrenal suppression by high-dose MPA in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1985;15(2):167-70.
65. Papaleo C. et al. ACTH and cortisol plasma levels in cancer patients treated with MPA at high dosages. *Chemiotherapia* 1984; 3(4):220-2.
66. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB, Chandacham A. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology.* 1988;38:51-58.
67. Pardthaisong T, Yencht C, Gray R. The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception* 1992;45:313-324
68. Gray, RH, Pardthaisong T. In Utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol.* 1991;134:804-11.
69. Pardthaisong T, Gray RH. In Utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1991;134:795-803.
70. Depo Provera Contraceptive Injection NDA 20-246, Vol 1.14. Item 8, ISS 8.E.13. Submitted April 29, 1992.
71. Polvani MF, Wajszczuk CP, Bode FR, Lowery C, Diani AR. Adverse events on medroxyprogesterone acetate. Memo to Core Data Sheet Committee. July 22, 2002. Nota: LA REFERENCIA NO DEBE USARSE PARA PRESENTACIONES EXTERNAS.
72. Van Deijk WA, Blijham GH, Mellink WAM, and Meulenberg PMM. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate: its correlation with serum cortisol. *Cancer Treat Rep.* 1985;69(1):85-90.
73. US Preventative Services Task Force. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions. AHRG Pub. No. 03-513A; August 2002.
74. Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative Trial of Hormone Replacement Therapy. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100(6):1344-53.

75. Report of the Expert Committee. July 11, 2002. Therapeutic Goods Administration PO Box 100, Woden ACT 2606 Australia.
76. Looker AC. Dietary Supplement Use in Women: Current Status and Future Directions. Amer Soc of Nutr Sci 002213166/2003 1987S-1991S.
77. Skillern L, Hilton C. Final Study Report Protocol M5400/0234: Assessment of Bone Mineral Density in Women Receiving Depo-Provera Contraceptive Injection. 18 February 04 Pfizer Inc.
78. Gupta A, Donaldson A. A Review of Medroxyprogesterone Cases Reporting Decreased Bone Mineral Density-Events. 18 August 2004. Pfizer Inc
79. Gupta A, Donaldson A. A Review of Medroxyprogesterone Cases Reporting Fracture-Events. 18 August 2004 Pfizer Inc
80. Wolter KD. Clinical Expert Report: Recent Study Findings on Bone Mineral Density. Medroxyprogesterone Acetate, Dated 4 November 2004, Pfizer Inc.
81. Gupta A, Donaldson A. A Review of Pfizer's Legacy Safety Database for Non-Clinical Medroxyprogesterone Cases Reporting Fractures-Events or Decreased Bone Mineral Density-Events, Dated 7 October 2004 Pfizer Inc.
82. Bell, D. *Hormone Therapy in Postmenopausal Women*. Clinical Expert Report, dated February 2005. Pfizer Inc.
83. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52705 Women with Breast Cancer and 108411 Women without Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
84. Beral et al. Evidence From Randomised Trial On The Long-Term Effects Of Hormone Replacement Therapy. *Lancet* 2002;360:942-4.
85. Chlebowski et al. Influence Of Estrogen Plus Progestin On Breast Cancer And Mammography In Healthy Postmenopausal Women: The WHI Randomised Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
86. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
87. Core SPC for Hormone Replacement Therapy (Revision 2), dated 27 February 2004.
88. FDA Guidance for Industry: Labeling for Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling, dated 4 February 2004. US Department of Health and Human

Services and Food and Drug Administration Center for Drug and Evaluation and Research (CDER).

89. Manson, et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *NEJM* 2003;349:523-34.
90. Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-84.
91. Cushman M, et al. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-80.
92. Shumaker et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-62.
93. Rapp et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-72.
94. Shumaker et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-58.
95. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H et al: Role Of Human Cytochrome P450 3A4 In Metabolism Of Medroxyprogesterone Acetate. *Clin Cancer Res* 2000;6:3297-303.
96. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
97. Study 839FEH0012-265, (PNU-8839/DMPA-SC), "Medroxyprogesterone-acetate injectable sterile suspension: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study after single subcutaneous administration of a 50-mg, 75-mg, 100-mg, or 150-mg dose in women with menstrual-ovulatory cycle", 20 February 2001
98. Study 839-FEH-0012-272: "A Prospective, Evaluator-blinded, Randomized, Single-center Trial Comparing Suppression of Ovulation, Duration of Ovulation Suppression, and Return of Ovulation Following a Single Injection of DMPA-SC or DMPA-IM"
99. Study 839-FEH-0012-268 : "Phase III Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women with Endometriosis in the United States and Canada (Final Report: 6 Months of Treatment and 12 Months of Follow-up)", 27 February 2004.

100. Study 839-FEH-0012-270: “Depot Medroxyprogesterone Acetate vs. Leuprolide Acetate Subcutaneous Injections for Reduction of Endometriosis-Associated Pain in European, Latin American and Asian Women. A Phase III, Randomized, Parallel Group, Multinational, Multicenter Study Including Assessments of Bone Mineral Density and Coagulation and Lipid Profiles Substudies (Final Report: 6 Months of Treatment and 12 Months of Follow-Up)”, 16 March 2004.
101. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (8) :3297-303.
102. Study M5400/0234: “Assessment of Bone Mineral Density in Women Receiving DEPO-PROVERA ® Contraceptive Injection”
103. Study A6791022 (Z-5400-0261): “DEPO POVERA: Evaluation of Bone Mineral Density and Total Body Calcium in Adolescent DP150C1 Users and Non Hormonal Contraceptive Users” 17 July 2008
104. Integrated Summary Report: The Association of Bone Fractures and Use of Depo-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) in Women in the General Practice Research Database (GPRD), (Appendices I-IV) 12 June 2008.
105. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004;69(5):353-60.
106. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273(10):799-804.
107. Calle EE, Heath CW Jr, Miracle-McMahill HL, et al. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
108. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;151(4):396-403.
109. Shumaker, S.A, Legault C, Rapp SR, et al., Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women, The Women’s Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial,” *J. Amer Med Assoc.* 2003;289(20):2651-62.
110. Beral V, Vull D, Green J, et al., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-10.

111. Anderson, G.L, Judd, H.L, Kaunitz AM, et. al, Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures, The Women's Health Initiative Randomized Trial," JAMA, 2003;290(10):1739-48.
112. Study 839-FEH-0012-267BMD: Phase III Contraception Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women of Childbearing Potential in the Americas: Substudy Comparing the Effects of DMPA-SC and DMPA-Intramuscular (IM) in Subjects Scheduled for Bone Mineral Density and Hormone Measurements (3-Year Final Report), 17 March 2005.
113. Module 2.7 Clinical Summary; Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (MPAASC-0012-274-SU), 04 October 2006.
114. Jain J, Dutton C, Nicosia A, et al. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. Contraception 2004;70(1):11-8.
115. Study 839-FEH-0012-271: "A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study After a Single Administration of Depot-Medroxyprogesterone-Acetate Subcutaneous (DMPA-SC; 104 mg/0.65 mL) in Asian Women With Menstrual-Ovulatory Cycles"
116. Study 839-FEH-0012-267: "Phase III Contraception Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate Subcutaneous Injection (DMPA-SC) in Women of Childbearing Potential in the Americas"
117. Study 7835-79-9122-013, "The Effect of Food on the Absorption of C.T. Provera"
118. 2.5 Clinical Overview, Medroxyprogesterone acetate: Reference Safety Document updated 3Q08.
119. Chilvers CED. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A review of current knowledge. Drug Safety 1996;15:212-8.
120. Hildreth NG, et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. Am J Epidemiol 1981;114:398-405
121. Wu ML, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1988;128:1216-27.
122. Hulley S, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66.
123. Module 2.7 Clinical Summary; Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (MPAASC-0012-274-SU1), 26 November 2003.

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

- 137.2.5 Clinical Overview: To Assign Adverse Drug Reaction Frequency Categories to the Terms under Oncology Indication in the Core Data Sheet November 2014
138. 2.5 Clinical Overview: To Support Updates To The Core Data Sheet - Self Injection Of Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) Subcutaneous (SC) Formulation By Patients October 2015
139. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Anaphylactic Reaction, Anaphylactoid Reaction, Angioedema and Drug Hypersensitivity Reactions as ADRs to Section 4.8 Undesirable Effects of the MPA CDS for All Indications of DMPA-SC
140. 2.7.4 Summary of Clinical Safety Update Prefilled Syringe, 2012 Update. 2.7.4. SCS Appendix Tables.
141. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to the Core Data Sheet (CDS) related to Bone Effects of Depo-Provera September 2016.
142. Harel Z, Johnson CC, Gold MA. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010; 81:289-91. et al (2010) *Contraception* 81:281-291.
143. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol* 2013;121:593–600.
144. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Comment on journal review of ‘Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture’. *J Fam Plann Health Care* 2013;39:306.
145. 2.5 Clinical Overview To Support the Update of existing information on Sexually Transmitted Infections in Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of the Medroxyprogesterone Acetate Core Data Sheet July 2017
146. WHO Hormonal contraceptive eligibility for women at high risk of HIV, March 2017. Accessed on 15 March 2017 at:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254662/1/WHO-RHR-17.04-eng.pdf?ua=1>