



DEPO-PROVERA®

Suspensão Injetável

50 mg/ml



**Depo® Provera® 50 mg
acetato de medroxiprogesterona**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Depo® Provera® 50 mg

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

APRESENTAÇÕES

Depo® Provera® suspensão injetável 50 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Depo® Provera® suspensão injetável contém 50 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: macrogol, polissorbato 80, cloreto de sódio, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio^a, ácido clorídrico^a e água para injetáveis.

a = para ajuste de pH.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Depo® Provera® 50 mg (acetato de medroxiprogesterona) suspensão injetável é indicado como medicação gestacional e para endometriose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de Eficácia

Provera® apresenta eficácia no tratamento da hemorragia uterina disfuncional. Um estudo observacional que fez o seguimento de mulheres após a ressecção do endométrio por sangramento uterino disfuncional mostrou aumento da satisfação das pacientes a longo prazo. (Jacobs & Blumenthal, 1994).

Provera® é indicado para induzir o sangramento uterino em mulheres com amenorreia secundária. (Prod Info PROVERA(R) oral tablets, 2007).

Provera® apresenta eficácia no tratamento dos sintomas da menopausa quando utilizado como complemento à terapia estrogênica em mulheres com menopausa natural ou cirúrgica. (Lobo et al, 1984).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona) é um derivado da progesterona.

Mecanismo de Ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionado ao hormônio progesterona endógeno) que demonstrou possuir várias ações farmacológicas sobre o sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas pituitárias (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e de hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrogênio circulante (como resultado da inibição de FSH e indução enzimática de redutase hepática, resultando em aumento do *clearance* de testosterona e consequente redução de conversão de androgênios para estrogênios).

Todas essas ações resultam em um número de efeitos farmacológicos descritos a seguir.

Ginecologia

O acetato de medroxiprogesterona na dose recomendada, administrado por via oral ou parenteral, a mulheres com estrogênio endógeno adequado, transforma o endométrio proliferativo em secretório. Notaram-se efeitos androgênicos e anabólicos, mas o fármaco é aparentemente livre de atividade estrogênica significativa. Quando o acetato de medroxiprogesterona é administrado parenteralmente, ocorre inibição da produção de gonadotrofina, que, por sua vez, previne a maturação folicular e ovulação; dados disponíveis indicam que isto não ocorre quando a dose oral geralmente recomendada é administrada em doses únicas diárias.

Estudos Clínicos

Estudos de Densidade Mineral Óssea

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Mulheres Adultas

Um estudo clínico controlado em mulheres adultas usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) para contracepção por até 5 anos, mostrou uma diminuição média de 5-6% da densidade mineral



óssea na coluna lombar e no quadril, comparado à mudança não significativa da densidade mineral óssea no grupo controle. A redução na densidade mineral óssea foi mais pronunciada durante os dois primeiros anos de uso, com declínios menores nos anos subsequentes. Foram observadas alterações médias na densidade mineral óssea da coluna lombar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% e -5,38% após 1, 2, 3, 4 e 5 anos, respectivamente. As reduções médias na densidade mineral óssea do quadril total e colo femoral foram semelhantes.

Após a interrupção do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM), houve recuperação progressiva da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos pós-tratamento. Após 2 anos sem tratamento, o déficit da densidade mineral óssea caiu para aproximadamente 2,1% na coluna e quadril. Um tratamento de maior duração foi associado a uma taxa mais lenta de recuperação da densidade mineral óssea (vide item 05. Advertências e Precauções Especiais – Perda da Densidade Mineral Óssea).

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Meninas Adolescentes (12-18 anos de idade)

Um estudo clínico aberto não randomizado em meninas adolescentes (12-18 anos) usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM a cada 3 meses por até 240 semanas (4,6 anos) para contracepção, também mostrou um declínio significativo na densidade mineral óssea em relação ao basal. Entre os pacientes que receberam ≥ 4 injeções por um período de 60 semanas, a diminuição média da densidade mineral óssea na coluna lombar foi de -2,1%; após 240 semanas, a diminuição média total no quadril e colo femoral foi de -6,4% e -5,4%, respectivamente. Com base na média das alterações, o acompanhamento pós-tratamento demonstrou que a densidade mineral óssea da coluna lombar recuperou-se ao nível basal aproximadamente 1 ano após a descontinuação do tratamento e a densidade mineral óssea do quadril recuperou-se ao nível basal aproximadamente 3 anos após a descontinuação do tratamento. Em contrapartida, pacientes não-tratados demonstraram aumento da densidade mineral óssea média nas 240 semanas de 6,4%, 1,7% e 1,9% para coluna lombar, quadril total e colo femoral, respectivamente (vide item 05. Advertências e Precauções Especiais - Perda da Densidade Mineral Óssea).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular, o acetato de medroxiprogesterona é lentamente liberado, resultando em um nível baixo, mas persistente na circulação. Imediatamente após uma injeção intramuscular de 150 mg/mL de acetato de medroxiprogesterona, as concentrações séricas foram de $1,7 \pm 0,3$ nmol/L. Duas semanas mais tarde, os níveis foram de $6,8 \pm 0,8$ nmol/L. O tempo médio para o pico é de aproximadamente 4 a 20 dias após uma dose intramuscular. Os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona são reduzidos gradualmente e permanecem relativamente constantes por volta de 1 ng/mL por 2-3 meses. Os níveis na circulação podem ser detectados por 7 a 9 meses após uma injeção intramuscular.

Distribuição

Aproximadamente 90 a 95% do acetato de medroxiprogesterona estão ligados às proteínas. O volume de distribuição relatado é de 20 ± 3 litros. O acetato de medroxiprogesterona atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (vide item 05. Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação). Baixos níveis de acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (vide item 05. Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação) que receberam 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular.

Metabolismo

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

Eliminação

A meia-vida de eliminação após uma injeção intramuscular única é de cerca de 6 semanas. O acetato de medroxiprogesterona é excretado principalmente nas fezes, via secreção biliar. Aproximadamente 30% de uma dose intramuscular são excretados na urina após 4 dias.



Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade

Administração intramuscular a longo prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça *beagle*. Não há evidência de efeitos carcinogênicos associados com a administração oral de acetato de medroxiprogesterona em ratos e camundongos. O acetato de medroxiprogesterona não foi mutagênico numa série de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*. O acetato de medroxiprogesterona em altas doses é um fármaco antifertilidade e, em caso de altas doses, pode-se esperar diminuição da fertilidade até que o tratamento termine.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Depo® Provera® 50 mg é contraindicado a pacientes grávidas ou com suspeita de gravidez; a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da fórmula, vasculopatias tromboembólicas ou não, disfunção hepática grave, a pacientes com sangramento vaginal de causa não-diagnosticada e a pacientes com suspeita ou comprovação de neoplasia mamária ou da genitália.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso de perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg, aconselha-se investigação diagnóstica.

Depo® Provera® 50 mg pode causar algum grau de retenção hídrica, portanto, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com condições médicas pré-existentes que possam ser agravadas pelo acúmulo de líquidos.

Pacientes com história de tratamento para depressão devem ser monitoradas cuidadosamente durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Portanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com Depo® Provera® 50 mg.

Havendo necessidade de exame histológico endometrial ou endocervical, o patologista (ou laboratório) deve ser informado de que a paciente está sob tratamento com Depo® Provera® 50 mg.

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de Depo® Provera® 50 mg pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides plasmáticos/urinários (cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas plasmáticas/urinárias (LH e FSH);
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser readministrada até realização de exames. Se os exames revelarem papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

O acetato de medroxiprogesterona não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos (tromboflebite, embolia pulmonar, alterações cerebrovasculares e trombose da retina), entretanto, Depo® Provera® 50 mg não é recomendado a pacientes com história de tromboembolismo venoso. A descontinuação de medicamento é recomendada a pacientes que desenvolverem tromboembolismo venoso durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg.



O uso de estrogênios conjugados em combinação com medroxiprogesterona pode aumentar o risco de provável demência em mulheres na pós-menopausa com 65 anos ou mais e não deve ser utilizado.

Pode ocorrer aumento do risco de ataque cardíaco, derrame, TVP (Trombose Venosa Profunda), embolia pulmonar e câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa (50 a 79 anos de idade) na terapia com estrogênio e progesterona. Interromper imediatamente quando há suspeita.

Pode ocorrer gravidez ectópica (gravidez fora do útero) em mulheres que engravidam enquanto estiverem usando acetato de medroxiprogesterona.

O uso de Depo-Provera pode exacerbar (agravar) os sinais e sintomas das seguintes patologias: asma, lupus eritematoso, epilepsia e porfiria.

Uma pequena quantidade da suspensão pode aderir à parede do frasco-ampola. Por isso, cada frasco-ampola é preenchido com quantidade suficiente do produto, levando-se em conta essa possibilidade, para fornecer o volume e a potência corretos e declarados.

Advertências e Precauções Especiais

Perda da Densidade Mineral Óssea

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrógeno sérico em mulheres na pré-menopausa e está associado à perda significativa da densidade mineral óssea devido ao ajuste do metabolismo ósseo para um nível mais baixo de estrógeno. Esta perda da densidade mineral óssea é particularmente preocupante durante a adolescência e início da fase adulta, um período crítico do crescimento ósseo. A perda óssea é maior com o aumento da duração do uso e pode não ser completamente reversível. Não se sabe se o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável irá reduzir o pico de massa óssea em mulheres mais jovens e aumentar o risco de fraturas osteoporóticas ao longo da vida. Tanto em mulheres adultas e adolescentes, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento parece ser substancialmente reversível após a descontinuação de injeções de acetato de medroxiprogesterona e o aumento da produção de estrógeno ovariano (vide item 03. Características Farmacológicas – Estudos de Densidade Mineral Óssea).

Um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o efeito do acetato de medroxiprogesterona injetável na incidência de fraturas ósseas foi conduzido com 312.395 mulheres que utilizam contraceptivos no Reino Unido. As taxas de incidência de fraturas foram comparadas entre pacientes que utilizavam acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) e pacientes que utilizam contraceptivos, mas que nunca haviam usado DMPA. A razão da taxa de incidência (RTI) para qualquer fratura durante o período de acompanhamento (média = 5,5 anos) foi de 1,41 (IC 95% 1,35, 1,47). Entre a sub-coorte de dados antes e após o primeiro relato de tratamento com contraceptivo (n = 166.367), comparações foram realizadas para o período de acompanhamento e também para o período de 6 meses antes do primeiro relato de tratamento com contraceptivo. Comparando as pacientes que utilizam DMPA com as pacientes que não utilizam, a RTI para qualquer fratura pré-tratamento (RTI 1,28, IC 95% 1,07, 1,53) foi comparável ao RTI pós-tratamento (RTI 1,37, IC 95% 1,29, 1,45). Os resultados gerais dão suporte à conclusão de que a alta incidência de fraturas entre pacientes que utilizam DMPA neste estudo ocorre principalmente devido ao resultado de outros fatores do que à exposição ao DMPA.

O acetato de medroxiprogesterona injetável deve ser utilizado como método contraceptivo (na concentração de 150 mg) ou no tratamento para endometriose (na concentração de 50 mg) a longo-prazo (mais do que 2 anos), apenas se outros métodos contraceptivos ou tratamentos para a endometriose forem inadequados. A densidade mineral óssea deve ser avaliada quando uma mulher precisar continuar o uso do acetato de medroxiprogesterona injetável a longo-prazo. Nas adolescentes, a interpretação dos resultados de densidade mineral óssea deve ser feita levando em conta a idade da paciente e a maturidade esquelética.



Outro tratamento para a endometriose deve ser considerado na análise risco/benefício do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável em mulheres com fatores de risco para osteoporose, tais como:

- Uso crônico de álcool e/ou tabaco;
- Uso crônico de medicamentos que podem reduzir a massa óssea como anticonvulsivantes ou corticosteroides;
- Baixo índice de massa corpórea e distúrbios alimentares, por exemplo, anorexia nervosa e bulimia;
- Doença do metabolismo ósseo;
- História familiar importante de osteoporose.

É recomendado que todas as pacientes tenham uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Anovulação prolongada com amenorreia e/ou padrões menstruais erráticos podem ocorrer após a administração de dose única ou doses múltiplas de Depo® Provera® 50 mg.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Uso durante a Gravidez

Depo® Provera® 50 mg é contraindicado a mulheres grávidas. Quando indicado em fase de amenorreia, é aconselhável proceder, previamente, a testes imunológicos para a gravidez.

Alguns relatos sugerem uma associação entre exposição intrauterina e fármacos progestacionais durante o primeiro trimestre da gravidez e anormalidades genitais em fetos.

Crianças nascidas de mães com gravidez acidental um a dois meses após a injeção de acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável, podem estar sob risco aumentado de baixo peso ao nascer, que, por sua vez, está associado ao risco aumentado de morte neonatal. O risco atribuível é baixo, uma vez que tais gestações são incomuns (vide item 03. Características Farmacológicas).

Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando o fármaco, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Depo® Provera® é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso durante a Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente (vide item 03. Características Farmacológicas).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Depo® Provera® 50 mg na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



Alguns medicamentos ou produtos naturais que podem diminuir a eficácia de Depo® Provera® incluem: barbitúricos, bosentana, carbamazepina, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, fenitoína, rifampicina, Erva de São João e topiramato.

Inibidores da protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa: Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de co-administração de inibidores da protease do HIV. Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de co-administração com inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

Aminoglutetimida: Aminoglutetimida administrada concomitantemente com Depo® Provera® pode deprimir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. Usuários de Depo-Provera devem ser advertidos da possibilidade de eficácia diminuir com o uso deste ou de qualquer drogas afins.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado *in vitro* primariamente por hidroxilação via CYP3A4. Estudos específicos de interação entre medicamentos avaliando os efeitos clínicos com indutores ou inibidores de CYP3A4 em acetato de medroxiprogesterona não foram conduzidos e, portanto, os efeitos clínicos dos inibidores ou indutores de CYP3A4 são desconhecidos.

Interações com testes laboratoriais

O médico/laboratório deve ser avisado de que a terapia com Depo® Provera® pode alterar os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos: a) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de esteróides (por exemplo, a progesterona, estradiol, pregnanodiol, testosterona, cortisol); b) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de gonadotrofinas; c) Diminuição dos níveis de globulina ligada aos hormônios sexuais; d) Aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG (globulina de ligação ao hormônio tireoideano), diminuição da captação de T3 livre; e) Os valores do teste de coagulação para protrombina (Fator II), e Fatores VII, VIII, IX e X podem aumentar; f) Sulfobromoftaleína e outros valores dos testes da função hepática podem ser aumentados; g) Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona no metabolismo lipídico são inconsistentes. Aumentos e diminuições do colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) têm sido observados em estudos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Depo® Provera® 50 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto: suspensão branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O frasco-ampola de Depo® Provera® 50 mg deve ser vigorosamente agitado antes do uso para homogeneizar a suspensão.

Doenças Ginecológicas

Tratamento da endometriose

50 mg por via intramuscular semanalmente ou 100 mg a cada 2 semanas por pelo menos 6 meses.

Medicação Progestacional

Caberá ao médico avaliar a dose, posologia e a duração do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS



Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): edema / retenção de líquidos, alteração do peso, nervosismo, cefaleia, sangramento uterino anormal (irregular, aumentado, diminuído) e amenorreia.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, insônia, tontura, náusea, acne, alopecia, *rash*, mastodínia, fadiga e sensibilidade.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, icterícia colestática, icterícia, hirsutismo, prurido, urticária e galactorreia.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pirexia.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações de hipersensibilidade (p.ex. anafilaxia, reações anafilactoides, angioedema), anovulação prolongada, distúrbios tromboembólicos, erosões cervicais, reações no local da injeção, alteração da secreção cervical e diminuição da tolerância à glicose.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdosagem deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0213

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs - Bélgica

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



DEP50SUI_03



DEPO-PROVERA®

Suspensão Injetável

150 mg/ml



**Depo® Provera® 150 mg
acetato de medroxiprogesterona**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Depo® Provera® 150 mg

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

APRESENTAÇÕES

Depo® Provera® suspensão injetável 150 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1 mL.

Depo® Provera® suspensão injetável 150 mg/mL em embalagem contendo 1 seringa descartável preenchida estéril com 1 mL + 1 agulha descartável.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAMUSCULAR
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Depo® Provera® suspensão injetável contém 150 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: macrogol, polissorbato 80, cloreto de sódio, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio^a, ácido clorídrico^a, água para injetáveis.

a = para ajuste de pH



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Depo® Provera® 150 mg (acetato de medroxiprogesterona) suspensão injetável é indicado como contraceptivo (supressão da ovulação). É um anticoncepcional injetável de ação prolongada, que deve ser administrado em intervalos de 12 a 13 semanas, sendo no máximo a cada 13 semanas (91 dias). Se passados mais de 91 dias da última aplicação, deve-se excluir gravidez através de um teste sorológico antes de realizar uma nova aplicação de Depo® Provera® 150 mg.

Uso por Longo Prazo

Uma vez que a perda da densidade mineral óssea pode ocorrer em mulheres na pré-menopausa, que utilizam acetato de medroxiprogesterona injetável a longo-prazo (vide item 05. Advertências e Precauções Especiais – Perda da Densidade Mineral Óssea e item 03. Características Farmacológicas – Estudos Clínicos – Estudos de Densidade Mineral Óssea), uma avaliação do risco/benefício, que também considere a diminuição da densidade mineral óssea ocorrida durante a gravidez e lactação, deve ser considerada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de Eficácia

Depo® Provera® apresenta eficácia como agente contraceptivo. (Schwallie & Assenzo, 1973; Anon, 1986).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona) é um derivado da progesterona.

Mecanismo de Ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionado ao hormônio progesterona endógeno) que demonstrou possuir várias ações farmacológicas sobre o sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas pituitárias (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e de hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrogênio circulante (como resultado da inibição de FSH e indução enzimática de redutase hepática, resultando em aumento do *clearance* de testosterona e consequente redução de conversão de androgênios para estrogênios).

Todas essas ações resultam em um número de efeitos farmacológicos descritos abaixo:

Quando o acetato de medroxiprogesterona é administrado por via parenteral à paciente na posologia recomendada, inibe a secreção das gonadotrofinas, que, por sua vez, evitam a maturação do folículo e a ovulação, determinando a redução da espessura do endométrio. Como resultado, há uma atividade contraceptiva.

Estudos Clínicos

Estudos de Densidade Mineral Óssea

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Mulheres Adultas

Um estudo clínico controlado, em mulheres adultas, usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) para contracepção por até 5 anos, mostrou uma diminuição média de 5-6% da densidade mineral óssea na coluna lombar e no quadril, comparado à mudança não significativa da densidade mineral óssea no grupo controle. A redução na densidade mineral óssea foi mais pronunciada durante os dois primeiros anos de uso, com declínios menores nos anos subsequentes. Foram observadas alterações médias na densidade mineral óssea da



coluna lombar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% e -5,38% após 1, 2, 3, 4 e 5 anos, respectivamente. As reduções médias na densidade mineral óssea do quadril total e colo femoral foram semelhantes.

Após a interrupção do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM), houve recuperação progressiva da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos pós-tratamento. Após 2 anos sem tratamento, o déficit da densidade mineral óssea caiu para aproximadamente 2,1% na coluna e quadril. Um tratamento de maior duração foi associado a uma taxa mais lenta de recuperação da densidade mineral óssea (vide item 05. Advertências e Precauções Especiais – Perda da Densidade Mineral Óssea).

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Meninas Adolescentes (12-18 anos de idade)

Um estudo clínico aberto não randomizado em meninas adolescentes (12-18 anos) usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM a cada 3 meses por até 240 semanas (4,6 anos) para contracepção, também mostrou um declínio significativo na densidade mineral óssea em relação ao basal. Entre os pacientes que receberam ≥ 4 injeções por um período de 60 semanas, a diminuição média da densidade mineral óssea na coluna lombar foi de -2,1% após 240 semanas, a diminuição média total no quadril e colo femoral foi de -6,4% e -5,4%, respectivamente. Com base na média das alterações, o acompanhamento pós-tratamento demonstrou que a densidade mineral óssea da coluna lombar recuperou-se ao nível basal aproximadamente 1 ano após a descontinuação do tratamento e a densidade mineral óssea do quadril recuperou-se ao nível basal aproximadamente 3 anos após a descontinuação do tratamento. Em contrapartida, pacientes não-tratados demonstraram aumento da densidade mineral óssea média nas 240 semanas de 6,4%, 1,7% e 1,9% para coluna lombar, quadril total e colo femoral, respectivamente (vide item 05. Advertências e Precauções Especiais - Perda da Densidade Mineral Óssea).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após administração intramuscular, o acetato de medroxiprogesterona é lentamente liberado, resultando em um nível baixo mas persistente na circulação. Imediatamente após uma injeção intramuscular de 150 mg/mL de acetato de medroxiprogesterona, as concentrações séricas foram de $1,7 \pm 0,3$ nmol/L. Duas semanas mais tarde, os níveis foram de $6,8 \pm 0,8$ nmol/L. O tempo médio para o pico é de aproximadamente 4 a 20 dias após uma dose intramuscular. Os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona são reduzidos gradualmente e permanecem relativamente constantes por volta de 1 ng/mL por 2-3 meses. Os níveis na circulação podem ser detectados por 7 a 9 meses após uma injeção intramuscular.

Distribuição: aproximadamente 90 a 95% do acetato de medroxiprogesterona estão ligados às proteínas. O volume de distribuição relatado é de 20 ± 3 litros. O acetato de medroxiprogesterona atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (vide item 05. Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação). Baixos níveis de acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (vide item 05. Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação) que receberam 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular.

Metabolismo: o acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

Eliminação: a meia-vida de eliminação após uma injeção intramuscular única é de cerca de 6 semanas. O acetato de medroxiprogesterona é excretado principalmente nas fezes, via secreção biliar. Aproximadamente 30% de uma dose intramuscular é excretado na urina após 4 dias.

Após a descontinuação da medicação, as mulheres com peso corpóreo mais baixo engravidam mais rapidamente que aquelas com peso maior. Não se conhece o efeito de doença hepática e/ou renal na farmacocinética do Depo® Provera® 150 mg.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade

Administração intramuscular a longo-prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça *beagle*. Não há evidência de efeitos carcinogênicos associados com a administração oral de acetato de medroxiprogesterona em ratos e camundongos. O acetato de medroxiprogesterona não foi



mutagênico numa série de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*. O acetato de medroxiprogesterona em altas doses é um fármaco antifertilidade e, em casos de altas doses, pode-se esperar diminuição da fertilidade até que o tratamento termine.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Depo® Provera® 150 mg é contraindicado a pacientes grávidas ou com suspeita de gravidez; como teste para diagnóstico de gravidez, a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da fórmula; a pacientes com sangramento vaginal de causa não-diagnosticada; a pacientes com suspeita de neoplasia mamária ou neoplasia mamária comprovada; a pacientes com disfunção hepática grave; a pacientes com tromboflebite ativa ou história atual ou pregressa de distúrbios tromboembólicos ou cerebrovasculares; a pacientes com história de aborto retido.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Depo® Provera® 150 mg injetável não é indicado antes da menarca (primeira menstruação).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso de perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Depo® Provera® 150 mg, aconselha-se investigação diagnóstica.

Depo® Provera® 150 mg pode causar algum grau de retenção hídrica, portanto, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com condições médicas pré-existentes que possam ser agravadas pelo acúmulo de líquidos, tais como: epilepsia, enxaqueca, asma e distúrbio cardíaco ou renal.

Pacientes com história de tratamento para depressão devem ser monitoradas cuidadosamente durante o tratamento com Depo® Provera® 150 mg.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Portanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com Depo® Provera® 150 mg.

Havendo necessidade de exame histológico endometrial ou endocervical, o patologista (ou laboratório) deve ser informado de que a paciente está sob tratamento com Depo® Provera® 150 mg.

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de Depo® Provera® 150 mg pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides plasmáticos/urinários (cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas plasmáticas/urinárias (LH e FSH);
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser readministrada até realização de exames. Se os exames revelarem papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

O acetato de medroxiprogesterona não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos (tromboflebite, embolia pulmonar, alterações cerebrovasculares e trombose da retina), entretanto, Depo® Provera® 150 mg não é recomendado a pacientes com história de tromboembolismo venoso. A descontinuação do medicamento é recomendada a pacientes que desenvolverem tromboembolismo venoso durante o tratamento com Depo® Provera® 150 mg.

Tabela - Expectativa mais baixa e taxas típicas de falha, expressas como percentual de mulheres que engravidam acidentalmente no primeiro ano de uso contínuo de métodos anticoncepcionais.



Método	Menor Expectativa	Taxa Típica
Depo® Provera® (progestágeno injetável)	0,3	0,3
Implantes (Norplant - 6 cápsulas)	0,2*	0,2*
Esterilização feminina	0,2	0,4
Esterilização masculina	0,1	0,15
Pílula		3
Combinada	0,1	
Apenas progestágeno	0,5	
DIU		3
Progestasert	2,0	
Cobre T380A	0,8	
Preservativo masculino (camisinha)	2	12
Diafragma	6	18
Pessário	6	18
Espermicidas	3	21
Esponja vaginal:		
mulheres múltiparas	9	28
mulheres nulíparas	6	18
Abstinência periódica	1-9	20
Coito interrompido	4	18
Nenhum método	85	85

Fonte: Trussel et al. A guide to interpreting contraceptive efficacy studies. Obstet.Gynecol. 1990; 76:558-67.

* Bula de Norplant

Menor expectativa: quando o método é usado exatamente como indicado.

Taxa típica: inclui aquelas que não seguem exatamente as recomendações.

O médico deve estar alerta para a possibilidade de ocorrer gravidez ectópica nas pacientes tratadas com Depo® Provera® 150 mg que engravidarem ou se queixarem de dor abdominal intensa.

O exame físico preliminar da paciente e seu acompanhamento devem incluir uma avaliação adequada da mama e de órgãos pélvicos, bem como o teste de Papanicolau.

O uso de Depo® Provera® 150 mg pode mascarar o aparecimento do climatério.

Devido à sua ação prolongada e à consequente dificuldade em prever o tempo de sangramento após a injeção, Depo® Provera® 150 mg não é recomendado para tratamento de amenorreia secundária ou sangramento uterino funcional. Nessas condições recomenda-se a terapia por via oral.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

O uso de estrogênios conjugados em combinação com medroxiprogesterona pode aumentar o risco de provável demência em mulheres na pós-menopausa com 65 anos ou mais e não deve ser utilizado.

Pode ocorrer aumento do risco de ataque cardíaco, derrame, TVP (Trombose Venosa Profunda), embolia pulmonar e câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa (50 a 79 anos de idade) na terapia com estrogênio e progesterona. Interromper imediatamente quando há suspeita.

Pode ocorrer gravidez ectópica (gravidez fora do útero) em mulheres que engravidam enquanto estiverem usando acetato de medroxiprogesterona.

O uso de Depo® Provera® pode exacerbar (agravar) os sinais e sintomas das seguintes patologias: asma, lúpus eritematoso, epilepsia e porfiria.



Advertências e Precauções Especiais

Perda da Densidade Mineral Óssea

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrógeno sérico em mulheres na pré-menopausa e está associado a perda significativa da densidade mineral óssea devido ao ajuste do metabolismo ósseo para um nível mais baixo de estrógeno. Esta perda da densidade mineral óssea é particularmente preocupante durante a adolescência e início da fase adulta, um período crítico do crescimento ósseo. A perda óssea é maior com o aumento da duração do uso e pode não ser completamente reversível. Não se sabe se o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável irá reduzir o pico de massa óssea em mulheres mais jovens e aumentar o risco de fraturas osteoporóticas ao longo da vida. Tanto em mulheres adultas e adolescentes, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento parece ser substancialmente reversível após a descontinuação de injeções de acetato de medroxiprogesterona e o aumento da produção de estrógeno ovariano (vide item 03. Características Farmacológicas – Estudos de Densidade Mineral Óssea).

Um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o efeito do acetato de medroxiprogesterona injetável na incidência de fraturas ósseas foi conduzido com 312.395 mulheres que utilizam contraceptivos no Reino Unido. As taxas de incidência de fraturas foram comparadas entre pacientes que utilizavam acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) e pacientes que utilizam contraceptivos, mas que nunca haviam usado DMPA. A razão da taxa de incidência (RTI) para qualquer fratura durante o período de acompanhamento (média = 5,5 anos) foi de 1,41 (IC 95% 1,35, 1,47). Entre a sub-coorte de dados antes e após o primeiro relato de tratamento com contraceptivo (n = 166.367), comparações foram realizadas para o período de acompanhamento e também para o período de 6 meses antes do primeiro relato de tratamento com contraceptivo. Comparando as pacientes que utilizam DMPA com as pacientes que não utilizam, a RTI para qualquer fratura pré-tratamento (RTI 1,28, IC 95% 1,07, 1,53) foi comparável ao RTI pós-tratamento (RTI 1,37, IC 95% 1,29, 1,45). Os resultados gerais dão suporte à conclusão de que a alta incidência de fraturas entre pacientes que utilizam DMPA neste estudo ocorre principalmente devido ao resultado de outros fatores do que à exposição ao DMPA.

O acetato de medroxiprogesterona injetável deve ser utilizado como método contraceptivo a longo-prazo (mais do que 2 anos), apenas se outros métodos contraceptivos forem inadequados. A densidade mineral óssea deve ser avaliada quando uma mulher precisar utilizar o acetato de medroxiprogesterona a longo-prazo. Nas adolescentes, a interpretação dos resultados de densidade mineral óssea deve ser feita levando em conta a idade da paciente e a maturidade esquelética.

Outro método contraceptivo deve ser considerado na análise risco/benefício do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável em mulheres com fatores de risco para osteoporose, tais como:

- Uso crônico de álcool e/ou tabaco;
- Uso crônico de medicamentos que podem reduzir a massa óssea, como anticonvulsivantes ou corticosteroides;
- Baixo índice de massa corpórea e distúrbios alimentares, por exemplo, anorexia nervosa e bulimia;
- Doença do metabolismo ósseo;
- História familiar importante de osteoporose.

É recomendado que todas as pacientes tenham uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Contracepção

Na maioria das mulheres que utilizam Depo® Provera® 150 mg observa-se uma modificação do seu padrão de sangramento menstrual (por ex.: sangramento irregular ou imprevisível, raramente, sangramento contínuo ou abundante). Quando as mulheres continuam a usar Depo® Provera® 150 mg, poucas apresentam sangramento irregular e muitas apresentam amenorreia. No caso de sangramento persistente ou grave, deve ser realizada uma investigação apropriada para descartar a possibilidade de doença orgânica, devendo o tratamento adequado ser instituído quando necessário.



Após injeções repetidas, a amenorreia e a anovulação podem persistir por até 18 meses e, em raros casos, por períodos ainda mais longos.

Recomenda-se que o médico alerte a paciente no início do tratamento que seu ciclo menstrual pode sofrer alterações, podendo ocorrer hemorragia ou sangramentos intermenstruais imprevistos, mas que, com o decorrer do tratamento com Depo® Provera® 150 mg, esses efeitos geralmente diminuem até chegar à amenorreia, sem que haja necessidade de qualquer outra terapia.

O levantamento de casos controlados de pacientes em terapia com Depo® Provera® 150 mg por tempo prolongado, constatou aumento discreto ou nulo do risco global de câncer de mama e nenhum aumento do risco geral de câncer ovariano, de fígado ou de colo uterino, bem como um efeito prolongado protetor, no sentido de reduzir o risco de câncer do endométrio na população de pacientes. O risco relativo aumentado (RR) de 2,19 (Intervalo de Confiança = IC 95% 1,23 a 3,89) foi associado ao uso de Depo® Provera® por mulheres nas quais a primeira exposição ao medicamento ocorreu nos 4 anos anteriores e com idade inferior a 35 anos. Entretanto, o RR global para pacientes que utilizam frequentemente Depo® Provera® 150 mg foi de apenas 1,2 (IC 95% 0,96 a 1,52). Outras análises recentes mostraram resultados semelhantes no RR de câncer de mama associado ao uso de Depo® Provera® 150 mg.

Depo® Provera® 150 mg possui efeito contraceptivo prolongado. O tempo médio da concepção (para pacientes com capacidade para tal) após a suspensão do medicamento é de 10 meses, com uma variação de 4 a 31 meses, independentemente da duração do uso.

Pacientes em terapia com Depo® Provera® 150 mg apresentaram tendência de aumento de peso durante o tratamento.

No caso de surgimento de icterícia, deve-se considerar a não readministração do medicamento.

As pacientes devem ser alertadas para o fato de que Depo® Provera® 150 mg não protege contra a infecção pelo HIV (AIDS), nem contra outras doenças sexualmente transmissíveis.

Uso durante a Gravidez

Depo® Provera® 150 mg é contraindicado a mulheres grávidas.

Alguns relatos sugerem uma associação entre a exposição intrauterina a fármacos progestacionais durante o primeiro trimestre da gravidez e anormalidades genitais em fetos.

Crianças nascidas de mães com gravidez acidental um a dois meses após a injeção de acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável, podem estar sob risco aumentado de baixo peso ao nascer que, por sua vez, está associado ao risco aumentado de morte neonatal. O risco atribuível é baixo, uma vez que tais gestações são incomuns (vide item 03. Características Farmacológicas). Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando Depo® Provera® 150 mg, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Depo® Provera® é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso durante a Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente (vide item 03. Características Farmacológicas).



Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Depo® Provera® 150 mg na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alguns medicamentos ou produtos naturais que podem diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais incluem: barbitúricos, bosentana, carbamazepina, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, fenitoína, rifampicina, Erva de São João e topiramato.

Inibidores da protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa: Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de co-administração de inibidores da protease do HIV. Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de co-administração com inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

Antibióticos: Há relatos de gravidez, enquanto a tomar contraceptivos hormonais e antibióticos, mas estudos farmacocinéticos clínicos não mostraram efeitos consistentes de antibióticos nas concentrações plasmáticas de esteróides sintéticos.

Aminoglutetimida: Aminoglutetimida administrada concomitantemente com Depo® Provera® pode deprimir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. Usuários de Depo® Provera® devem ser advertidos da possibilidade de eficácia diminuir com o uso deste ou de qualquer drogas afins.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado *in vitro* primariamente por hidroxilação via CYP3A4. Estudos específicos de interação entre medicamentos avaliando os efeitos clínicos com indutores ou inibidores de CYP3A4 em acetato de medroxiprogesterona não foram conduzidos e, portanto, os efeitos clínicos dos inibidores ou indutores de CYP3A4 são desconhecidos.

Interações em Testes Laboratoriais

Certos testes de função endócrina e, possivelmente, hepática, podem ser afetados pelo tratamento com Depo® Provera® 150 mg. Portanto, se esses testes resultam anormais em pacientes sob terapia com essa medicação, recomenda-se que sejam repetidos após a retirada do fármaco.

O patologista clínico deve ser informado do tratamento com progestágeno, quando forem enviadas amostras relevantes.

Os seguintes resultados laboratoriais podem ser afetados pelo uso de progestágenos, inclusive Depo® Provera® 150 mg:

Aumento do iodo ligado à proteína, aumento do iodo ligado à proteína extraível pelo butanol e diminuição dos valores de captação de T3; aumento dos valores dos testes de coagulação para a protrombina (Fator II) e Fatores VII, VIII, IX e X; aumento nos testes de bromossulfaleína e outros testes de função hepática; alteração nos testes de tolerância à glicose e no teste de metirapona. Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona no metabolismo lipídico são inconsistentes: foram observados tanto aumentos quanto reduções nos níveis de colesterol total, de triglicérides e das lipoproteínas de baixa (LDL) e alta densidade (HDL); diminuição da concentração de hormônio sexual ligado à globulina; diminuição dos níveis de gonadotrofina; diminuição dos níveis de esteroides plasmáticos e urinários (por ex. progesterona, estradiol, pregnanodiol, testosterona, cortisol).

O médico/laboratório deve ser avisado de que a terapia com Depo® Provera® pode alterar os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos: a) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de esteróides (por exemplo, a progesterona, estradiol, pregnanodiol, testosterona, cortisol); b) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de gonadotrofinas; c) Diminuição dos níveis de globulina ligada aos hormônios sexuais; d) Aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG (globulina de ligação ao hormônio tireoidiano), diminuição da captação de T3 livre; e) Os valores do teste de coagulação para protrombina (Fator II), e Fatores VII, VIII, IX e X podem aumentar; f) Sulfobromoftaleína e outros valores dos testes da função hepática podem



ser aumentados; g) Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona no metabolismo lipídico são inconsistentes. Aumentos e diminuições do colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) têm sido observados em estudos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Depo® Provera® 150 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: suspensão branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O frasco-ampola e a seringa preenchida de Depo® Provera® 150 mg, devem ser vigorosamente agitados antes do uso para garantir que a dose a ser administrada represente uma suspensão uniforme.

A dose recomendada para contracepção (supressão da ovulação) é de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona (1 mL de Depo® Provera® 150 mg administrada por injeção intramuscular profunda nos músculos glúteo ou deltoide) em intervalos de 12 a 13 semanas, sendo no máximo a cada 13 semanas (91 dias). A suspensão intramuscular não foi formulada para ser administrada por injeção subcutânea.

Para assegurar que a paciente não esteja grávida no momento da primeira administração, é importante que a injeção seja aplicada durante os 5 primeiros dias após o início de um ciclo menstrual normal; ou nos 5 primeiros dias pós-parto se a paciente não estiver amamentando a criança ao seio. Caso a paciente esteja amamentando exclusivamente, a administração de Depo® Provera® 150 mg deve ser realizada somente a partir da 6ª semana pós-parto.

Se o período entre as injeções for maior do que 13 semanas (91 dias), o médico deve certificar-se que a paciente não esteja grávida antes da administração da medicação. A eficácia do tratamento depende da adesão ao esquema de dosagem de Depo® Provera® 150 mg.

A dose não necessita ser ajustada ao peso corporal.

Trocando outros anticoncepcionais por Depo® Provera® 150 mg

A troca de outro método anticoncepcional para Depo® Provera® 150 mg deve ser feita de forma que o efeito contraceptivo seja garantido com base no mecanismo de ação de ambos os métodos. Por exemplo, uma paciente que esteja trocando um anticoncepcional oral por Depo® Provera® 150 mg deve tomar a primeira injeção de Depo® Provera® 150 mg no intervalo de 7 dias após o dia em que tomou a última pílula.

Uso em Crianças

O acetato de medroxiprogesterona IM não é indicado antes da menarca.

Existem dados disponíveis em meninas adolescentes (12-18 anos) (vide item 03. Características Farmacológicas – Estudos Clínicos – Alterações da Densidade Mineral Óssea em Meninas Adolescentes (12-18 anos de idade). Excluindo aspectos relacionados à perda da densidade mineral óssea, espera-se que a segurança e eficácia do acetato de medroxiprogesterona IM sejam a mesma para adolescentes pós-menarca e mulheres adultas.

Instruções Especiais para o Uso da Seringa Preenchida

Agitar vigorosamente para homogeneizar a suspensão. Remover o protetor da seringa, e encaixar cuidadosamente a agulha. Remover o protetor da agulha e aplicar a injeção. A seringa preenchida destina-se a uso único.

**Incompatibilidades**

As formas injetáveis não devem ser misturadas com qualquer outro agente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): retenção de líquidos, dor de cabeça, nervosismo, dor ou desconforto abdominal, sangramento uterino anormal (menstruação fora do período esperado, irregular, aumentada, diminuída), amenorreia (ausência de menstruação) e variações de peso.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição da libido ou ausência de orgasmo, depressão, insônia, tontura, ondas de calor, distensão abdominal (aumento do volume), náusea (enjoo), acne (espinhas), queda de cabelo, *rash* (erupção cutânea), dor nas costas, leucorreia (corrimento), mastodinia (dor nas mamas), sensibilidade nas mamas, fadiga (cansaço) e astenia (fraqueza).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): convulsões, sonolência, icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa), crescimento anormal de pêlos, prurido (coceira), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira) e galactorreia (secreção de leite pelas mamas).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pirexia (febre).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): anovulação prolongada (períodos prolongados sem ovulação), vaginite (inflamação na vagina), distúrbios tromboembólicos, distúrbios da função hepática (alteração da função do fígado), reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) (por ex.: reações de anafilaxia e anafilactoides, angioedema), artralgia (dor nas articulações), câibras nas pernas, dor pélvica, reações no local da injeção, redução da tolerância à glicose (alteração dos exames que medem a quantidade de glicose no sangue), perda da densidade mineral óssea (perda de cálcio dos ossos).

Reações Adversas Pós-comercialização

Na experiência pós-comercialização foram relatados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas relatadas por pacientes utilizando acetato de medroxiprogesterona IM.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdosagem deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0213

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DEP150SUI_04





]

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/10/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/10/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		DIZERES LEGAIS (Alteração realizada somente para a bula de Depo-Provera® 150 mg/mL).	VP/VPS	50 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 150 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 150 MG/ML SUS INJ CT BL PLAS/PLAS TRANS X SER VD TRANS PREENCH X 1 ML + AG DESC
30/04/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		RESULTADOS DE EFICÁCIA (Alteração realizada somente para a bula de Depo-Provera® 150 mg/mL).	VPS	50 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 150 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 150 MG/ML SUS INJ CT BL PLAS/PLAS TRANS X SER VD TRANS PREENCH X 1 ML + AG DESC