



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

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Depo® Provera® 50 mg

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

Forma farmacêutica e apresentação:

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

USO ADULTO

USO INJETÁVEL POR VIA INTRAMUSCULAR

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.



PARTE II

INFORMAÇÃO À PACIENTE

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

Depo® Provera® 50 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Depo® Provera® 50 mg é contra-indicado a pacientes grávidas ou com suspeita de gravidez.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

A perda da densidade mineral óssea (osteoporose) pode ocorrer em mulheres na pré-menopausa que utilizam acetato de medroxiprogesterona injetável por longo-prazo (vide “Advertências e Precauções Especiais”).

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao bebê.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Depo® Provera® 50 mg deve ser administrado por via intramuscular.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Depo® Provera® 50 mg pode interagir com outros medicamentos, como a aminoglutetimida.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg, tais como: reações de hipersensibilidade (por ex., anafilaxia e reações anafilactóides, angioedema), parada da ovulação por longo tempo, edema (inchaço) / retenção de líquidos, alteração do peso, depressão, insônia, nervosismo, tontura, dor de cabeça, sonolência, distúrbios de coagulação, náusea (enjôo), icterícia colestática (coloração amarelada da pele devido à deposição de pigmento biliar), icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa), acne, queda de cabelo, crescimento anormal de pêlos, prurido (coceira), rash (erupção



cutânea), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), sangramento uterino anormal (irregular, aumentado, diminuído), parada da menstruação, erosão próxima ao colo do útero, saída de leite pela mama, dor nas mamas, cansaço, reações no local da injeção, pirexia (estado febril), sensibilidade, alteração da secreção uterina, diminuição da tolerância à glicose.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas por pacientes utilizando Depo® Provera® intramuscular.

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

Se realizar exames laboratoriais, informe ao médico patologista que está em tratamento com Depo® Provera® 50 mg.

Informe ao seu médico se você tem ou teve depressão.

Informe ao seu médico se você é diabético.

Procure seu médico se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose (olhos saltados), visão dupla ou enxaqueca.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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

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.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIOS SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17 α -hidroxi-6 α -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 conseqüente 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

Em um estudo clínico controlado em mulheres adultas usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por até 5 anos para contracepção, 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 subseqüentes. 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, 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 “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 no quadril total e colo femoral foi de -6,4% e -5,4%, respectivamente. 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 5,1%, 1,1% e 1,5% para coluna lombar, quadril total e colo femoral, respectivamente (vide “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 constante 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 “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 “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.

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 anti-fertilidade e, em caso de altas doses, pode-se esperar diminuição da fertilidade até que o tratamento termine.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Depo® Provera® (acetato de medroxiprogesterona) 50 mg é contra-indicado 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.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso de perdas sangüíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Depo® Provera® (acetato de medroxiprogesterona) 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:

- esteróides 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 re-administrada até realização de exame. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser re-administrada.

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.

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 "Propriedades Farmacodinâmicas – 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 ou no tratamento para endometriose 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 método contraceptivo ou 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 corticosteróides;
- 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 amenorréia 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 contra-indicado a mulheres grávidas. Quando indicado em fase de amenorréia, é aconselhável proceder, previamente, a testes imunológicos para a gravidez.



Alguns relatos sugerem uma associação entre exposição intra-uterina 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 “Propriedades Farmacocinéticas”).

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 “Propriedades Farmacocinéticas”).

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de aminoglutetimida e altas doses de Depo® Provera® (acetato de medroxiprogesterona) 50 mg, pode diminuir significativamente os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona. As pacientes que utilizam altas doses de Depo® Provera® 50 mg devem ser alertadas para a possibilidade de redução da eficácia com o uso de aminoglutetimida.

REAÇÕES ADVERSAS

Classificação MedDRA	Eventos
Sistema Imune	reações de hipersensibilidade (por ex. anafilaxia e reações anafilactóides, angioedema)
Endócrinos	anovulação prolongada
Metabólicos e Nutricionais	edema / retenção de líquidos, alteração do peso
Psiquiátricos	depressão, insônia, nervosismo
Sistema Nervoso	tontura, cefaléia, sonolência
Vasculares	distúrbios tromboembólicos



Gastrintestinais	náusea
Hepatobiliares	icterícia colestática/ icterícia
Pele e Tecido Subcutâneos	acne, alopecia, hirsutismo, prurido, <i>rash</i> , urticária
Sistema Reprodutivo e Seios	sangramento uterino anormal (irregular, aumentado, diminuído), amenorréia, erosão cervical, galactorréia, mastodinia
Gerais e Condições no Local da Aplicação	fadiga, reações no local da injeção, pirexia, sensibilidade
Laboratorial	alteração da secreção cervical, diminuição da tolerância à glicose

Eventos adicionais relatados durante experiência pós-comercialização

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

POSOLOGIA

O frasco-ampola de Depo® Provera® (acetato de medroxiprogesterona) 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 Progesteronal

Caberá ao médico avaliar quanto à dose, posologia e a conveniência do tratamento.

SUPERDOSAGEM

O tratamento de superdosagem deve ser sintomático e de suporte.



PARTE IV

MS - 1.0216.0213

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado e embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs - Bélgica

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer: 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

DEP5003