



**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<sup>a</sup>, ácido clorídrico<sup>a</sup> 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 a 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: alteração do peso, insônia, depressão, tontura, dor de cabeça, nervosismo, sonolência, distúrbios de coagulação, enjôo, náusea, icterícia, acne, queda de cabelo, crescimento de pêlos, coceira e vermelhidão pelo corpo, prurido, sangramento uterino anormal (irregular, aumentado, diminuído), parada da menstruação, alteração da secreção uterina, erosão próximo ao colo do útero, parada da ovulação por longo tempo e saída de leite pela mama, dor nas mamas, edema/retenção de líquidos, reações de hipersensibilidade (por ex., anafilaxia e reações anafilactóides, angioedema), cansaço, reações no local da injeção, pirexia, 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 da 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 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 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metilprogesterona) é um progestágeno derivado da progesterona.

##### *Mecanismo de Ação*

O acetato de medroxiprogesterona é uma molécula progestínica 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.

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. Notou-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 parcial da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos pós-tratamento. Um tratamento de maior duração foi associado a uma taxa mais lenta de recuperação da densidade mineral óssea (vide “Advertências e Precauções – Perda da Densidade Mineral Óssea”).



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

Os resultados preliminares de um estudo clínico aberto em andamento em meninas adolescentes (12-18 anos) usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM a cada 12 semanas por até 5 anos) para contracepção, também mostraram que o uso de acetato de medroxiprogesterona intramuscular está associado a um declínio significativo na densidade mineral óssea em relação ao basal. A diminuição média da densidade mineral óssea na coluna lombar foi de 4,2% após 5 anos, a diminuição média no quadril total e colo femoral foi de 6,9% e 6,1%, respectivamente. Em contraste, muitas adolescentes terão aumento significativo na densidade mineral óssea durante este período de crescimento após a menarca. Informações preliminares de um pequeno número de adolescentes mostraram recuperação parcial da densidade mineral óssea durante o período de acompanhamento de 2 anos (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  $20 \pm 3$  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 pelas 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 *beagles*. 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 altas doses pode-se esperar diminuição da fertilidade até o final do tratamento.

## 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 monitorados 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.

Embora o acetato de medroxiprogesterona não tenha apresentado associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos (tromboflebite, embolia pulmonar, alterações cerebrovasculares e trombose da retina), qualquer paciente com história ou instalação desse tipo de evento durante o tratamento com Depo® Provera® 50 mg deve ter sua condição e necessidade de tratamento cuidadosamente avaliadas antes de se continuar a terapia.

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 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 parece ser pelo menos parcialmente 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 está em andamento para avaliar a reversibilidade da perda da densidade mineral óssea em meninas adolescentes.

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 no uso de acetato de medroxiprogesterona injetável em mulheres com fator de risco para osteoporose. A injeção de acetato de medroxiprogesterona pode promover um risco adicional em pacientes com fatores de risco para osteoporose (por ex.: doença do metabolismo ósseo, uso crônico de álcool e/ou tabaco, anorexia nervosa, história familiar forte de osteoporose ou uso crônico de medicamentos que podem reduzir a massa óssea como anticonvulsivantes ou corticosteróides).



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 houver essa necessidade, 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 do sexo masculino e feminino.

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.

Se acetato de medroxiprogesterona for utilizado durante a gravidez ou 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.

### **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 usuárias de elevadas doses de Depo® Provera® 50 mg devem ser alertadas para a possibilidade de redução da eficácia com o uso de aminoglutetimida.



## REAÇÕES ADVERSAS

<b>Classificação MedDRA</b>	<b>Eventos</b>
<b>Distúrbios Metabólicos e Nutricionais</b>	alteração do peso
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>	insônia
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	depressão, tontura, cefaléia, nervosismo, sonolência
<b>Distúrbios Vasculares</b>	distúrbios tromboembólicos
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	náusea
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>	icterícia colestática/ icterícia
<b>Distúrbios da Pele e Subcutâneos</b>	acne, alopecia, hirsutismo, prurido, <i>rash</i> , urticária
<b>Distúrbios no Sistema Reprodutivo e nos Seios</b>	sangramento uterino anormal (irregular, aumentado, diminuído), amenorréia, alteração da secreção cervical, erosão cervical, anovulação prolongada, galactorréia, mastodinia, sensibilidade
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local da Aplicação</b>	edema/retenção de fluido, reações de hipersensibilidade (por ex., anafilaxia e reações anafilactóides, angioedema), fadiga, reações no local da injeção, pirexia
<b>Laboratorial</b>	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 Progestacional

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**

DEP5002