

Depo[®] Provera[®]
Pfizer Brasil Ltda.
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® 150 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1 mL de suspensão injetável.

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Depo® Provera® 150 mg 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. 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 sanguíneo 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 que ocorre durante a gravidez e/ou lactação, deve ser considerada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de Eficácia

Em estudo multicêntrico conduzido pela Organização Mundial da Saúde, nenhuma gravidez foi observada entre 607 mulheres tratadas (452 paciente-ano) com esse método (WHO Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation 1986). Outro estudo demonstrou taxas de falha de 0 a 0,7% de mulheres que apresentaram gravidez acidental durante 1 ano de uso. Agrupando esses resultados, a falha no “uso típico” do método é estimada em torno de 0,3% (Trussell & Kost 1987), que é comparável à eficácia contraceptiva dos implantes subdérmicos ou da laqueadura tubárea.

Referências

- Kaunitz AM, Rosenfield A. Injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. *Current Status. Drugs* 1993;45(6):857-865.
- Morrison CS, Hofmeyr GJ, Thomas KK, Rees H, Philip N, Palanee-Phillips T, Nanda K, Nair G, Onono M, Mastro TD, Lind M, Heffron R, Edward V, Deese J, Beksinska M, Beesham I, Stringer JSA, Baeten JM, Ahmed K; ECHO Trial Team. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate, Copper Intrauterine Devices, and Levonorgestrel Implants on Early HIV Disease Progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020 Aug;36(8):632-640. doi: 10.1089/AID.2020.0015. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32394723; PMCID: PMC7414801.
- Singata-Madliki M, Carayon-Lefebvre d'Hellencourt F, Lawrie TA, Balakrishna Y, Hofmeyr GJ. Effects of three contraceptive methods on depression and sexual function: An ancillary study of the ECHO randomized trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Aug;154(2):256-262. doi: 10.1002/ijgo.13594. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33448029; PMCID: PMC8359257.
- Singata-Madliki M, Hofmeyr GJ, Carayon-Lefebvre d'Hellencourt F, Lawrie TA. Psychological, behavioural and physiological effects of three long-acting reversible contraception (LARC) methods: protocol for an ancillary study of the ECHO randomised trial. *BMJ Open*. 2017 Nov 12;7(11):e019205. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019205. PMID: 29133336; PMCID: PMC5695523.
- Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet*. 2019 Jul 27;394(10195):303-313. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31288-7. Epub 2019 Jun 13. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 27;394(10195):302. PMID: 31204114; PMCID: PMC6675739.
- Singata-Madliki M, Lawrie TA, Balakrishna Y, d'Hellencourt FC, Hofmeyr GJ. Behavioral effects of different contraceptive methods and HIV acquisition: an ancillary study of the ECHO randomized trial. *Reprod Health*. 2021 Sep 29;18(1):192. doi: 10.1186/s12978-021-01232-6. PMID: 34587971; PMCID: PMC8480042.
- Contraceptive eligibility for women at high risk of HIV. Guidance statement: recommendations on contraceptive methods used by women at high risk of HIV. Geneva: World Health Organization; 2019.



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 no efeito farmacológico descrito 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 e, causam espessamento do muco cervical que inibe a entrada de espermatozoides no útero. Como resultado, há uma atividade contraceptiva.

Estudos Clínicos

Estudos de Densidade Mineral Óssea

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Mulheres Adultas

Em um estudo clínico controlado não randomizado comparando mulheres adultas usando o contraceptivo acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por até 5 anos com mulheres que escolheram não usar nenhuma contracepção hormonal, 42 usuárias de acetato de medroxiprogesterona concluíram 5 anos de tratamento e forneceram pelo menos uma medição de seguimento da densidade mineral óssea após a interrupção do acetato de medroxiprogesterona. Entre as usuárias de acetato de medroxiprogesterona, a densidade mineral óssea diminuiu durante os dois primeiros anos de uso, com pequenos declínios 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 fêmur total e colo femoral foram semelhantes. Não houve nenhuma alteração significativa na densidade mineral óssea das mulheres do grupo controle durante o mesmo período de tempo.

Recuperação da densidade mineral óssea em mulheres adultas após o tratamento

Na mesma população de estudo, houve recuperação parcial da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos após a interrupção do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM).

Após 5 anos de tratamento com acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM), a alteração percentual média na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foi de -5,4%, -5,2% e -6,1% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente, enquanto as mulheres do grupo controle não tratadas, durante o mesmo intervalo de tempo, apresentaram alterações médias em relação aos valores basais de +/- 0,5% ou menos nos mesmos sítios esqueléticos. Dois anos após interromper as injeções de acetato de medroxiprogesterona, a densidade mineral óssea média aumentou em todos os 3 sítios esqueléticos, mas os déficits permaneceram: -3,1%, -1,3% e -5,4% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. No mesmo ponto de tempo, as mulheres do grupo controle apresentaram alterações médias em relação aos valores basais de densidade mineral óssea de 0,5%, 0,9% e -0,1% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente.

Relação entre a incidência de fraturas com o uso ou o não uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por mulheres em idade reprodutiva



Um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a associação entre o acetato de medroxiprogesterona injetável e a incidência de fraturas ósseas foi conduzido em 312.395 mulheres que utilizam contraceptivos no Reino Unido. As taxas de incidência de fratura foram comparadas antes e depois do início do uso de acetato de medroxiprogesterona e também entre usuárias de acetato de medroxiprogesterona e mulheres que utilizavam outros contraceptivos sem histórico de uso de acetato de medroxiprogesterona. Entre as mulheres que utilizavam acetato de medroxiprogesterona, o uso de acetato de medroxiprogesterona não foi associado a um aumento no risco de fraturas (razão da taxa de incidentes = 1,01, IC de 95% 0,92-1,11, comparando o período de seguimento do estudo com até 2 anos de observação antes do uso do acetato de medroxiprogesterona). No entanto, as usuárias de acetato de medroxiprogesterona de fato apresentaram mais fraturas do que não usuárias, não apenas após o primeiro uso do contraceptivo (RTI = 1,23, IC de 95% 1,16-1,30), mas também antes do primeiro contraceptivo (RTI = 1,28, IC de 95% 1,07-1,53).

Além disso, as fraturas nos sítios ósseos específicos característicos de fraturas por fragilidade osteoporótica (coluna, quadril, pélvis) não foram mais frequentes entre usuárias de acetato de medroxiprogesterona em comparação com não usuárias (RTI = 0,95, IC de 95% 0,74-1,23), nem houve nenhuma evidência de que o uso mais prolongado do acetato de medroxiprogesterona (2 anos ou mais) confere maior risco de fratura em comparação com menos de 2 anos de uso.

Esses dados demonstram que usuárias de acetato de medroxiprogesterona têm um perfil de risco de fratura inerentemente diferente de não usuárias por razões não relacionadas ao uso do acetato de medroxiprogesterona.

O seguimento máximo nesse estudo foi de 15 anos e, portanto, não é possível determinar os possíveis efeitos do acetato de medroxiprogesterona que possam se estender além dos 15 anos de seguimento.

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico de caso-controle francês, observou-se uma associação entre acetato de medroxiprogesterona e meningioma. Este estudo foi baseado em dados do Sistema Nacional de Dados de Saúde Francês (SNDS – Système National des Données de Santé) e incluiu uma população de 18.061 mulheres submetidas a cirurgia intracraniana para meningioma e 90.305 mulheres sem meningioma. A exposição ao acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 mL injetável foi comparada entre mulheres submetidas a cirurgia intracraniana para meningioma e mulheres sem meningioma. As análises mostraram um aumento do risco de meningioma com o uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 mL (9/18.061 (0,05%) v 11/90.305 (0,01%), OR 5,55 (IC 95% 2,27–13,56)). Esse aumento do risco parece ser causado principalmente pelo uso prolongado de acetato de medroxiprogesterona.

Com base nos resultados de um estudo de caso-controle pareado dos Estados Unidos, o uso de acetato de medroxiprogesterona foi associado a maiores chances de presença de meningioma, com evidências de maiores chances com o aumento da duração do uso. Os dados foram obtidos do banco de dados de reivindicações do IBM MarketScan para os anos de 2006 a 2022. Um total de 117.503 casos e 1.072.907 controles pareados foram incluídos na análise. Para todos os meningiomas, a prevalência de exposição oral ao acetato de medroxiprogesterona foi semelhante entre os casos (2,38%) e os controles (2,29%). Nos modelos bruto e ajustado, a exposição ao acetato de medroxiprogesterona não foi associada a ser um caso (OR ajustado 0,97, IC 95% 0,93–1,01); essa associação nula persistiu em todas as categorias de duração. A prevalência de exposição à injeção de acetato de medroxiprogesterona foi quase duas vezes maior entre os casos (0,67%) do que entre os controles (0,39%); A exposição ao acetato de medroxiprogesterona foi associada a um aumento de 76% na chance de ser um caso (OR 1,76, IC 95% 1,63-1,90), uma associação que persistiu no modelo ajustado (OR 1,53, IC 95% 1,40-1,67). Houve evidência de aumento na chance pela duração da exposição (tendência linear, $p < 0,0001$). Essa associação foi notavelmente específica para a exposição à injeção de acetato de medroxiprogesterona e meningiomas cerebrais. Nenhuma associação foi observada para a exposição oral ao acetato de medroxiprogesterona ou para meningiomas espinhais (tanto para a exposição oral quanto para a exposição à injeção de acetato de medroxiprogesterona).

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Depo® Provera® 150 mg é contraindicado em pacientes com as seguintes condições:

- Grávidas ou com suspeita de gravidez.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Disfunção hepática grave.
- Hipersensibilidade conhecida ao Depo® Provera® 150 mg (acetato de medroxiprogesterona) ou a qualquer componente da fórmula.
- Suspeita de neoplasia mamária ou neoplasia mamária comprovada.
- Tromboflebite ativa, ou história atual ou pregressa de distúrbios tromboembólicos, ou doenças cerebrovasculares.
- 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. Este medicamento não é aprovado para uso por crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade).

Depo® Provera® 150 mg 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Depo® Provera® 150 mg, devem ser investigadas.

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 a terapia com Depo® Provera® 150 mg.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. 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 urinários/plasma (por ex., cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas urinárias/plasma (por ex., 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.

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.

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® 150 mg pode exacerbar (agravar) os sinais e sintomas das seguintes patologias: asma, lupus eritematoso, epilepsia e porfiria.

Limitações de uso

O uso de Depo® Provera® 150 mg não é recomendado como método contraceptivo de longo prazo (ou seja, por mais de 2 anos), a menos que outras opções sejam consideradas inadequadas.

Advertências e Precauções Especiais

Perda da Densidade Mineral Óssea (DMO)

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrógeno sérico em mulheres na pré-menopausa e está associado com uma perda estatisticamente significativa da densidade mineral óssea devido ao ajuste do metabolismo ósseo para um nível mais baixo de estrógeno. A perda óssea pode ser maior com o aumento da duração do uso e pode não ser completamente reversível em algumas mulheres. Não se sabe se o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável durante a adolescência e no início da fase adulta, período crítico de crescimento ósseo, reduzirá o pico da massa óssea. Em mulheres adultas, 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 3. Características Farmacológicas – Estudos de Densidade Mineral Óssea).

Em adultas, a densidade mineral óssea foi observada durante um período de 2 anos após a descontinuação do acetato de medroxiprogesterona injetável e a recuperação parcial da densidade mineral óssea média em relação aos valores basais foi observada no quadril total, colo femoral e coluna lombar (vide item 3. Características Farmacológicas - Estudos de densidade mineral óssea - Alterações da densidade mineral óssea em mulheres adultas). Um grande estudo observacional de usuárias de contraceptivos mostrou que o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável não tem efeito no risco de fraturas osteoporóticas ou não osteoporóticas em mulheres (vide item 3. Características Farmacológicas - Estudos de densidade mineral óssea - Relação entre a incidência de fraturas com o uso ou o não uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por mulheres em idade reprodutiva).



Outros métodos contraceptivos devem ser considerados 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, por exemplo, 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.
am uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Riscos de Câncer

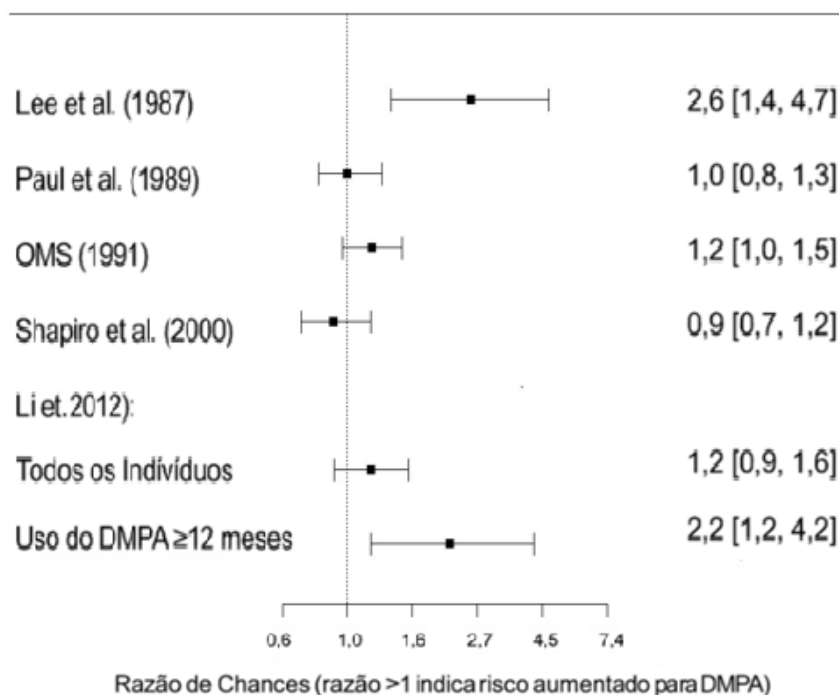
Câncer de Mama

Mulheres que têm ou tiveram histórico de câncer de mama não devem usar contraceptivos hormonais, incluindo Depo® Provera® 150 mg, pois o câncer de mama pode ser sensível a hormônios (vide item 4. Contraindicações). Mulheres com forte histórico familiar de câncer de mama devem ser monitoradas com atenção especial.

Os resultados de cinco grandes estudos de caso-controle que avaliaram a associação entre o uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) e o risco de câncer de mama estão resumidos na Figura 1. Três dos estudos sugerem um risco ligeiramente aumentado de câncer de mama na população geral de usuárias; esses riscos aumentados foram estatisticamente significativos em um estudo. Um estudo recente nos EUA avaliou a atualidade e a duração do uso e encontrou um risco estatisticamente significativo aumentado de câncer de mama em usuárias recentes (definidas como último uso nos últimos cinco anos) que usaram DMPA por 12 meses ou mais; isso é consistente com os resultados de um estudo anterior.

Figura 1. Estimativas de risco de câncer de mama em usuárias de DMPA

Razão de Chances [intervalo de confiança de 95%] exibida em escala logarítmica





As estimativas da razão de chances foram ajustadas para as seguintes covariáveis:

Lee et al. (1987): idade, paridade e nível socioeconômico.

Paul et al. (1989): idade, paridade, grupo étnico e ano da entrevista.

OMS (1991): idade, centro e idade na primeira gravidez com feto vivo.

Shapiro et al. (2000): idade, grupo étnico, nível socioeconômico e uso de qualquer contraceptivo oral combinado de estrogênio/progestogênio.

Li et al. (2012): idade, ano, IMC, duração do uso de contraceptivos orais, número de gestações a termo, histórico familiar de câncer de mama e histórico de mamografia de rastreamento.

Com base na taxa de incidência de câncer de mama publicada pelo SEER-18 em 2011 (ajustada por idade à população padrão dos EUA de 2000) para mulheres americanas de todas as raças, com idade entre 20 e 49 anos, uma duplicação do risco aumentaria a incidência de câncer de mama em mulheres que usam Depo® Provera® de cerca de 72 para cerca de 144 casos por 100.000 mulheres.

Câncer do colo do útero

Um aumento estatisticamente não significativo nas estimativas de risco relativo (RR) de câncer invasivo de células escamosas do colo do útero foi associado ao uso de Depo® Provera® em mulheres que foram expostas pela primeira vez antes dos 35 anos de idade (RR de 1,22 a 1,28 e IC 95% de 0,93 a 1,70). O risco relativo (RR) geral, não significativo, de câncer cervical invasivo de células escamosas em mulheres que já utilizaram Depo® Provera® 150 mg foi estimado em 1,11 (IC 95% 0,96 a 1,29). Não foram observadas tendências de risco com a duração do uso ou o tempo decorrido desde a exposição inicial ou mais recente.

Outros tipos de câncer

O acompanhamento de longo prazo, em estudos caso-controle, de usuárias de Depo® Provera® 150 mg não encontrou aumento geral do risco de câncer de ovário ou fígado.

Convulsões

Foram relatados alguns casos de convulsões em pacientes que receberam tratamento com Depo®-Provera®. A associação com o uso do medicamento ou com condições pré-existentes não está clara.

Metabolismo de carboidratos

Uma diminuição na tolerância à glicose foi observada em algumas pacientes em tratamento com Depo®-Provera®. Monitore cuidadosamente as pacientes diabéticas durante o tratamento com Depo® Provera® 150 mg.

Retenção de líquidos

Como os progestágenos, incluindo o Depo® Provera® 150 mg, podem causar algum grau de retenção de líquidos, monitore as pacientes com condições que possam ser influenciadas por esse efeito, como epilepsia, enxaqueca, asma e disfunção cardíaca ou renal.

Contraceção

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/spotting, raramente, abundante ou sangramento contínuo). 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.

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, 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.

Depo® Provera® 150 mg possui efeito contraceptivo prolongado. O tempo médio da concepção (para pacientes com capacidade para tal) após a última injeção, para pacientes que podem conceber, é de 10 meses com uma variação de 4 a 31 meses, e não está relacionado com a duração do uso.

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

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

Infecções Transmitidas Sexualmente

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

Depo® Provera® 150 mg é uma injeção estéril e, usado adequadamente conforme indicado, não expõe as usuárias a infecções sexualmente transmissíveis. Práticas sexuais mais seguras, incluindo o uso correto e consistente de preservativos, reduzem a transmissão de DSTs através do contato sexual, incluindo o HIV.

Alguns estudos observacionais descreveram uma associação entre a aquisição da infecção pelo HIV e uso de anticoncepcionais injetáveis compostos somente por progestágenos, incluindo Depo® Provera® 150 mg, em mulheres expostas ao HIV através de relações sexuais. Levando em conta a totalidade dos dados disponíveis e que os estudos relatados têm várias limitações metodológicas, não está claro se a associação descrita é causal ou é devido a outros fatores. Mulheres que estejam considerando optar pelo uso de contraceptivos injetáveis compostos apenas por progestágenos devem ser informadas sobre essas conclusões, sobre a incerteza da existência de uma relação causal e sobre como minimizar seu risco de contrair o HIV.

Os benefícios das opções de contracepção e seus riscos devem ser avaliados individualmente para cada mulher.

Os resultados do estudo clínico aberto, multicêntrico, randomizado Evidence for Contraceptive Options and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Outcomes (ECHO) não mostraram nenhuma diferença substancial ou significativa na incidência de HIV entre mulheres que usam acetato de medroxiprogesterona SC para injeção intramuscular (DMPA-IM), dispositivo intrauterino de cobre (DIU) ou implante de levonorgestrel (LNG) para contracepção e concluiu que todos os métodos eram seguros e altamente eficazes (de acordo com a Orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicada em 2019), relacionada a evidências de todos os estudos observacionais e randomizados.

Meningioma

Foram relatados meningiomas após administração prolongada de Depo® Provera® 150 mg. Os pacientes tratados com Depo® Provera® 150 mg devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de meningioma, de acordo com a prática clínica. Depo® Provera® 150 mg deve ser descontinuado se um meningioma for diagnosticado. Recomenda-se cautela ao recomendar Depo® Provera® 150 mg a pacientes com histórico de meningioma.

Gravidez e Lactação

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 que acontece de 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 durante terapia com Depo® Provera® 150 mg são incomuns (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacológicas - Distribuição). Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando Depo® Provera® 150 mg, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.



Lactação

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Embora o acetato de medroxiprogesterona seja detectável no leite de mães que recebem Depo® Provera® 150 mg, a composição, a qualidade e a quantidade do leite não parecem ser afetadas negativamente. Os efeitos na produção de leite e no início/duração da lactação permanecem incertos quando administrado antes de 6 semanas após o parto; portanto, em mães que amamentam exclusivamente, inicie o uso de Depo® Provera® 150 mg durante ou após a sexta semana pós-parto.

Não são esperados efeitos adversos em lactentes amamentados com o uso materno de progestinas. Recém-nascidos e lactentes expostos ao acetato de medroxiprogesterona do leite materno foram estudados e nenhum efeito adverso foi observado.

Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de usar Depo® Provera® 150 mg e quaisquer efeitos adversos potenciais no lactente decorrentes do uso de Depo® Provera® 150 mg ou da condição materna subjacente.

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.

Populações Especiais

Insuficiência renal e/ou hepática:

O efeito da insuficiência hepática e/ou renal na farmacocinética do Depo® Provera® é desconhecido.

Uso pediátrico (menores de 18 anos de idade)

Depo® Provera® 150 mg não é indicado para menores de 18 anos de idade. O uso de Depo® Provera® 150 mg está associado à perda significativa de densidade mineral óssea (DMO). Essa perda de DMO é particularmente preocupante durante a adolescência e o início da idade adulta, um período crítico de formação óssea. Não se sabe se o uso de Depo® Provera® 150 mg por mulheres mais jovens reduzirá o pico de massa óssea e aumentará o risco de fraturas osteoporóticas na vida adulta.

Uso geriátrico

Este produto não foi estudado em mulheres pós-menopáusicas e não é indicado para essa população.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Alteração da fertilidade

Administração intramuscular a longo prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça beagle. Não há evidências 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. Um estudo sobre o acetato de medroxiprogesterona demonstrou que o composto induziu danos cromossômicos na presença de ativação metabólica S9 em linfócitos humanos.

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 (vide item 5. Advertências e Precauções – Riscos de Câncer). O retorno da ovulação e da fertilidade provavelmente será retardado após a interrupção do uso de Depo® Provera® 150 mg.

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® 150 mg pode deprimir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. Usuários de Depo® Provera® 150 mg 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

O médico/laboratório deve ser avisado de que a terapia com Depo® Provera® 150 mg 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 armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 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 tamanho da agulha para preparo e aplicação do medicamento deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional baseado nas características clínicas do paciente.

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 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.

Primeira injeção

Para assegurar que a paciente não esteja grávida no momento da primeira administração, é importante que a injeção intramuscular inicial 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 mantendo aleitamento materno. Caso a paciente esteja mantendo a criança em aleitamento materno exclusivo a administração de Depo® Provera® 150 mg deve ser realizada somente a partir da 6ª semana pós-parto.

Segunda injeção e subsequentes

Se o período entre as injeções intramusculares for maior do que 13 semanas (91 dias), o médico deve certificar-se que a paciente não esteja grávida antes da administração da próxima injeção intramuscular. 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 ex., 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

A segurança e a eficácia do Depo® Provera® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade).

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 adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) listada por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

A tabela abaixo fornece a lista de reações adversas com frequência baseada em dados de todas as casualidades de estudos clínicos que incluíram mais de 4200 mulheres que receberam DMPA para contracepção por até 7 anos. As reações adversas mais frequentemente reportadas (> 5%) foram aumento de peso (69%), redução de peso (25%), dor de cabeça (16%), nervosismo (11%), dor ou desconforto abdominal (11%), tontura (6%) e redução na libido (6%).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade a medicamentos	Reações anafiláticas, Reações anafilactóides, Angioedema
Distúrbios endócrinos				Anovulação prolongada
Distúrbios Psiquiátricos	Nervosismo	Depressão, Redução da libido	Insônia	Anorgasmia
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça	Tontura	Convulsão, Sonolência	
Distúrbios Vascular			Fogachos	Embolismo, Trombose

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000
Distúrbios Gastrointestinais	Dor abdominal, Desconforto abdominal	Náusea, Distensão abdominal		
Distúrbios Hepatobiliares			Distúrbios do fígado	Icterícia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Alopecia, Acne, Rash	Hirsutismo, Urticária, Prurido	Lipodistrofia adquirida*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor nas costas		Artralgia, Espasmos musculares
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama		Corrimento vaginal, Sensibilidade das mamas	Sangramento uterino disfuncional (irregular, aumento, redução, spotting), Galactorreia, Dor pélvica	Vaginite, Amenorreia, Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Retenção de fluido, Astenia		Pirexia, Fadiga, Reação no local da injeção*, Atrofia persistente no local da injeção*, Nódulos / protuberância no local da injeção*, Dor/sensibilidade no local da injeção*
Exames laboratoriais	Aumento de peso, Redução de peso			Redução da densidade óssea, Diminuição da tolerância à glicose
*eventos adversos identificados pós-comercialização				

Eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização

Na experiência pós-comercialização foram relatados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas relatadas por pacientes utilizando Depo® Provera® 150 mg.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O tratamento de superdose é sintomático e de suporte.

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



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0367

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco nº 32.501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/06/2026

CDS28_v3

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

