

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Depo-Provera 150, 150 mg/ml suspensão injetável
Depo-Provera 500, 150 mg/ml suspensão injetável
Depo-Provera 1000, 150 mg/ml suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Depo-Provera contém 150 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes com efeito conhecido:

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) - 1,35 mg/ml
Para-hidroxibenzoato de propilo (E217) - 0,15 mg/ml
Sódio - 3,38 mg (sob a forma de cloreto de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de cor branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Depo-Provera 150 está indicado para a contraceção (supressão da ovulação), endometriose e tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa.

Depo-Provera 500 e 1000 estão indicados para o tratamento adjuvante e/ou paliativo do cancro da mama, endométrio ou renal metastático e/ou recorrente.

Deve ser tido em consideração que o regresso à fertilidade (ovulação) pode ser retardado até um ano após a interrupção de Depo-Provera (ver secção 4.4).

Utilização prolongada:

Devido à possibilidade de perda da densidade mineral óssea em mulheres de todas as idades em tratamento prolongado com Depo-Provera (ver secções 4.4. e 5.1), deve efetuar-se uma avaliação do risco/benefício do tratamento, tendo em consideração a diminuição da densidade mineral óssea que ocorre durante a gravidez e/ou aleitamento.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Contraceção

150 mg de Depo-Provera, trimestralmente, por injeção intramuscular.

De modo a assegurar que a doente não está grávida aquando da primeira administração, recomenda-se que a administração seja efetuada 5 dias após o início de um período menstrual normal ou após a 6ª semana pós-parto, caso esteja a amamentar.

Transição de outro método contraceutivo

A transição de outro método contraceutivo para Depo-Provera, deve ser feita de forma a assegurar uma cobertura contraceutiva baseada nos dois mecanismos de ação (por exemplo, a administração da primeira injeção de Depo-Provera deve ser efetuada no prazo de 7 dias após a toma do último comprimido do contraceutivo oral).

Utilização prolongada

Depo-Provera deve ser administrado em intervalos de 12 semanas, não devendo exceder os 5 dias após a data prevista.

População pediátrica

Depo-Provera não está indicado antes da menarca (ver secção 4.1 Indicações Terapêuticas).

Estão disponíveis dados relativamente à utilização em adolescentes do sexo feminino (12-18 anos de idade) para administração intramuscular (IM) de acetato de medroxiprogesterona (ver secções 4.4 e 5.1). Para além da preocupação relativamente à perda de densidade mineral óssea, é de esperar que a segurança e eficácia de Depo-Provera sejam as mesmas entre as adolescentes pós-menárquicas e as mulheres adultas.

Endometriose

50 mg de Depo-Provera uma vez por semana, ou 100 mg de 2 em 2 semanas, por injeção intramuscular, pelo menos durante 6 meses.

Sintomas vasomotores da menopausa

150 mg de Depo-Provera, por injeção intramuscular, de 12 em 12 semanas.

Cancro do endométrio e renal

Recomendam-se doses iniciais de 400 a 1000 mg por semana de Depo-Provera, por via intramuscular. Se for observada melhoria num período de semanas ou meses e a doença parecer estabilizada, a manutenção das melhoras poderá ser possível com uma dose mínima de 400 mg por mês.

Depo-Provera não é recomendado como terapêutica primária mas como tratamento adjuvante e/ou paliativo nos casos avançados e inoperáveis de situações metastáticas ou recorrentes.

Cancro da mama

Recomendam-se doses de 500 mg a 1000 mg por dia de Depo-Provera, por via intramuscular, durante 28 dias. Dever-se-á prosseguir com uma dose de manutenção de 500 mg, 2 vezes por semana, enquanto se verificar resposta ao tratamento. A resposta à terapêutica hormonal com Depo-Provera no cancro da mama pode não se evidenciar antes de 8 a 10 semanas de tratamento. A rápida progressão da doença em qualquer momento do tratamento decorrente deverá determinar a sua interrupção.

Insuficiência hepática

Não existem ensaios clínicos que avaliem a doença hepática na farmacocinética de Depo-Provera. Contudo, Depo-Provera é quase exclusivamente eliminado por metabolismo hepático e assim as hormonas esteroides podem ser fracamente metabolizadas em indivíduos com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Insuficiência renal

Não existem ensaios clínicos que avaliem a doença renal na farmacocinética de Depo-Provera. Contudo, como Depo-Provera é quase exclusivamente eliminado por metabolismo hepático, não deverá ser necessário qualquer ajuste posológico em mulheres com insuficiência renal.

Modo de administração

Via intramuscular profunda.

Depo-Provera deve ser agitado vigorosamente imediatamente antes de ser administrado, de forma a obter uma suspensão uniforme.

4.3 Contraindicações

Depo-Provera está contraindicado nas seguintes situações:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- suspeita de gravidez ou em caso de gravidez confirmada;
- hemorragia vaginal não diagnosticada;
- insuficiência hepática grave;
- meningioma ou história de meningioma (para indicações não oncológicas).

Depo-Provera também está contraindicado em caso de suspeita de malignidade na mama ou em caso de confirmação desta condição, quando utilizado na contraceção ou no tratamento da endometriose ou sintomas vasomotores da menopausa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

É necessário investigar o aparecimento de hemorragia vaginal inesperada que possa ocorrer durante o tratamento com Depo-Provera.

Depo-Provera pode causar retenção de líquidos, pelo que é necessária precaução em doentes cuja situação clínica preexistente possa ser afetada negativamente por retenção de líquidos.

Doentes com antecedentes de tratamento clínico para a depressão mental devem ser cuidadosamente monitorizadas enquanto sujeitas à terapêutica com Depo-Provera.

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Observou-se diminuição da tolerância à glucose em algumas doentes que receberam Depo-Provera. Por esta razão, as doentes diabéticas devem manter-se sob observação cuidadosa durante o tratamento.

O patologista deve ser avisado de que a doente está sob tratamento com Depo-Provera, quando forem realizados exames anatomopatológicos aos tecidos do endométrio ou endocolo.

O médico e o laboratório devem ter conhecimento de que o tratamento com Depo-Provera pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides no plasma e na urina (por ex.: cortisol, estrogénio, pregnandiol, progesterona, testosterona)
- gonadotrofinas no plasma e na urina [por ex., Hormona Luteinizante (LH) e Hormona Folículo Estimulante (FSH)]
- globulinas ligantes às hormonas sexuais femininas.

O tratamento com Depo-Provera não deve ser reiniciado até a doente ser examinada quanto ao aparecimento inesperado de perda de visão parcial ou completa, ou caso ocorra proptose, diplopia ou enxaqueca de forma imprevista. Caso o exame revele a existência de papiloedema ou lesões vasculares da retina, o tratamento não deve ser reiniciado.

Depo-Provera não tem sido associado à indução de distúrbios trombóticos e tromboembólicos; contudo, não é recomendada a sua utilização em doentes com antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). É também aconselhada a sua interrupção em doentes que desenvolvam TEV durante o tratamento com Depo-Provera.

Advertências e precauções especiais de utilização aplicáveis à utilização de Depo-Provera na contraceção e no tratamento da endometriose e sintomas vasomotores da menopausa:

Perda de densidade mineral óssea (DMO)

O tratamento com Depo-Provera reduz os níveis séricos de estrogénios e está associado a uma perda estatisticamente significativa da densidade mineral óssea, resultante de uma adaptação do metabolismo ósseo a um nível de estrogénio mais baixo. A perda óssea aumenta com o prolongamento da duração do tratamento, podendo não ser completamente reversível em algumas mulheres. Desconhece-se se o tratamento com Depo-Provera durante a adolescência e início da idade adulta, um período crucial para a acreção óssea, irá reduzir o pico de massa óssea e aumentar o risco de fraturas numa idade mais avançada, isto é, após a menopausa.

Um estudo para avaliar os efeitos de Depo-Provera sobre a DMO em adolescentes do sexo feminino demonstrou que a sua utilização estava associada a uma descida estatisticamente significativa da DMO a partir dos valores basais.

Após a descontinuação do acetato de medroxiprogesterona, por via intramuscular (IM), em adolescentes, foram necessários 1,2 anos para se alcançar a recuperação completa da DMO média na coluna lombar, 4,6 anos para a anca total e 4,6 anos para o colo do fémur (ver secção 5.1). No entanto, em algumas participantes, a DMO não recuperou totalmente para os valores basais durante o seguimento e desconhece-se o resultado a longo prazo neste grupo.

Um estudo observacional de grande dimensão, predominantemente com mulheres adultas utilizadoras de métodos de contraceção, demonstrou que a utilização de acetato de medroxiprogesterona (IM) não aumentou o risco de fraturas ósseas. De salientar que este estudo não permitiu determinar se a utilização de acetato de medroxiprogesterona tem um efeito na taxa de fraturas numa idade mais avançada (ver secção 5.1 - Relação entre a incidência de fraturas e a utilização de acetato de medroxiprogesterona (IM) em mulheres em idade fértil).

Devem ser considerados outros métodos contraceptivos ou tratamentos para a endometriose na análise do risco/benefício do tratamento com Depo-Provera em mulheres com fatores de risco para a osteoporose, tais como:

- hábitos alcoólicos e/ou tabágicos crónicos
- utilização crónica de medicamentos que reduzem a massa óssea, tais como anticonvulsivantes e corticosteroides
- baixo índice de massa corporal ou perturbação alimentar como, por exemplo, anorexia nervosa ou bulimia
- antecedentes de fraturas após trauma de baixo impacto
- antecedentes familiares de osteoporose

Recomenda-se que todas as doentes tenham uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D.

Contraceção

Antes de iniciar o tratamento com Depo-Provera, o estado geral da doente deverá ser cuidadosamente avaliado. Dever-se-á excluir a presença de uma neoplasia genital ou da mama.

A maioria das mulheres em tratamento com Depo-Provera sofre alterações no padrão de hemorragia menstrual (por ex: hemorragia ou pequenas perdas de sangue de forma irregular ou imprevisível; hemorragia rara, forte ou contínua). Com a continuação da terapêutica, menos mulheres apresentam hemorragias irregulares e mais sofrem de amenorreia.

A análise de casos-controlo, de longa duração, envolvendo doentes em tratamento com Depo-Provera demonstrou um ligeiro aumento ou uma manutenção do risco global de cancro da mama; o risco global de cancro hepático, do colo do útero ou do ovário não aumentou e surgiu um efeito protetor e prolongado de redução do risco de cancroendometrial.

Depo-Provera tem um efeito contraceptivo prolongado. Nos casos em que existe conceção, o tempo médio para que esta ocorra é de 10 meses (num intervalo de 4 a 31 meses) após a última administração, não estando relacionado com a duração do tratamento.

Detetou-se uma tendência para o aumento de peso em mulheres sob tratamento com Depo-Provera.

Caso surja icterícia, deve-se ponderar a possibilidade de não voltar a administrar o medicamento.

Proteção contra doenças sexualmente transmissíveis

As mulheres devem ser informadas de que Depo-Provera não protege contra doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), incluindo a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

O Depo-Provera é um medicamento injetável estéril e, quando administrado de acordo com as instruções, não provoca exposição a doenças sexualmente transmissíveis.

A adoção de práticas sexuais mais seguras, incluindo a utilização correta e consistente de preservativo, reduz a transmissão de DSTs através de contacto sexual, incluindo o VIH.

Os benefícios das opções contraceptivas e os seus riscos devem ser avaliados individualmente para cada mulher.

Endometriose e tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

Pode ocorrer anovulação prolongada com amenorreia e/ou padrão menstrual irregular após a administração de uma dose única ou administração múltipla de Depo-Provera.

Antes de iniciar o tratamento com Depo-Provera 150, o estado geral da doente deverá ser cuidadosamente avaliado. Dever-se-á excluir a presença de uma neoplasia genital ou da mama.

Cancro da mama

Não foi encontrado, após vários estudos epidemiológicos, um aumento do risco de cancro da mama em utilizadoras de progestagénio injetável de libertação prolongada comparativamente a não utilizadoras. Contudo, verificou-se um aumento do risco relativo (por ex. 2,0 num estudo) em mulheres que utilizavam progestagénio injetável de libertação prolongada ou que o tinham utilizado em anos anteriores. Não é possível inferir, através destes dados, se o aumento da taxa de diagnósticos de cancro da mama em mulheres utilizadoras é devido a um aumento da vigilância, aos efeitos biológicos do progestagénio injetável ou a uma combinação de ambas as razões.

Advertências e precauções especiais de utilização aplicáveis à utilização de Depo-Provera em oncologia:

Pode ocorrer anovulação prolongada com amenorreia e/ou padrão menstrual irregular após a administração de uma dose única ou administração múltipla de Depo-Provera.

Não existem estudos sobre o efeito causado pela medroxiprogesterona, administrada via parentérica, na densidade mineral óssea (por ex: no tratamento oncológico).

Pode ser necessário realizar uma avaliação da densidade mineral óssea em doentes que estejam a fazer um tratamento prolongado com Depo-Provera (ver acima: Perda de densidade mineral óssea).

Depo-Provera pode originar sintomas Cushingoides.

Algumas doentes em tratamento com Depo-Provera podem apresentar a função suprarrenal suprimida. Depo-Provera pode diminuir os níveis sanguíneos de corticotrofina (ACTH) e de hidrocortisona.

O médico e o laboratório devem ser informados que, adicionalmente aos biomarcadores referidos acima, o uso de Depo-Provera nas indicações oncológicas pode também provocar insuficiência suprarrenal parcial (diminuição da resposta do eixo suprarrenal - pituitário) durante o teste da Metirapona. Deste modo, deve ser demonstrada a capacidade de resposta do córtex suprarrenal responder à corticotrofina (ACTH) antes da administração da metirapona.

Meningioma

Foram notificados casos de meningioma (único e múltiplo) em doentes tratados com acetato de medroxiprogesterona durante um período prolongado (vários anos). Os doentes tratados com acetato de medroxiprogesterona devem ser monitorizados para sinais e sintomas de meningioma, de acordo com a prática clínica.

Em alguns casos, foi observada uma diminuição do meningioma após a descontinuação do tratamento com acetato de medroxiprogesterona *depot* (de depósito). Se um doente

tratado para uma indicação não oncológica for diagnosticado com meningioma, o acetato de medroxiprogesterona deve ser interrompido, como medida de precaução.

Se um doente tratado para uma indicação oncológica for diagnosticado com meningioma, a necessidade de tratamento adicional com acetato de medroxiprogesterona deve ser cuidadosamente considerada caso a caso, tendo em conta os benefícios e riscos individuais.

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo. Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas) e, excecionalmente, broncospasmo.

Este medicamento contém sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A aminoglutetimida, quando administrada concomitantemente com doses elevadas de Depo-Provera, pode diminuir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. A possibilidade de diminuição da eficácia de doses elevadas de Depo-Provera deve ser tomada em consideração quando se utiliza a aminoglutetimida em simultâneo.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado *in vitro* principalmente por hidroxilação através do CYP3A4. Não foram realizados estudos específicos sobre a interação fármaco - fármaco para avaliar os efeitos clínicos dos indutores ou inibidores do CYP3A4 no acetato de medroxiprogesterona, pelo que os efeitos clínicos dos indutores ou inibidores do CYP3A4 são desconhecidos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Depo-Provera é contraindicado durante a gravidez.

Algumas notificações sugerem, em certas circunstâncias, uma associação entre a exposição intrauterina a fármacos progestagénicos durante o primeiro trimestre da gravidez e a ocorrência de anomalias genitais em fetos.

As crianças resultantes de gravidezes não intencionais que ocorreram 1 a 2 meses após a administração de Depo-Provera podem apresentar um risco aumentado de nascer com baixo peso, por sua vez associado a um risco aumentado de morte neonatal. O risco atribuído é baixo, visto que a gravidez durante o tratamento com Depo-Provera é pouco frequente. Não existe informação definitiva sobre as outras formulações de acetato de medroxiprogesterona (ver secção 5.2, Distribuição).

Caso surja uma gravidez durante a terapêutica, a doente deve ser informada acerca dos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

O acetato de medroxiprogesterona e os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não existe evidência de que este facto representa um risco para o lactente (ver secção 5.2 - Distribuição).

Fertilidade

Depo-Provera tem um efeito contraceptivo prolongado. Nos casos em que existe conceção, o tempo médio para que esta ocorra é de 10 meses (num intervalo de 4 a 31 meses) após a última administração, não estando relacionado com a duração do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram avaliados sistematicamente os efeitos de Depo-Provera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Contraceção

A tabela seguinte contém uma lista das reações adversas ao medicamento com frequência baseada em dados por todas as causas obtidos em estudos clínicos em que participaram mais de 4200 mulheres que receberam acetato de medroxiprogesterona para contraceção durante um período máximo de 7 anos. As reações adversas ao medicamento notificadas com maior frequência (>5%) foram peso aumentado (69%), peso diminuído (25%), cefaleia (16%), nervosismo (11%), dor ou desconforto abdominal (11%), tonturas (6%) e libido diminuída (6%).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1000	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas					Meningioma

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade a fármacos	Reação anafilática, reação anafilatoide, angioedema	
Doenças endócrinas				Anovulação prolongada	
Perturbações do foro psiquiátrico	Nervosismo	Depressão, libido diminuída	Insónia	Anorgasmia	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas	Convulsões, sonolência		
Vasculopatias			Afrontamento	Embolia e trombose	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, desconforto abdominal	Náuseas, distensão abdominal			
Afeções hepatobiliares			Doenças do fígado	Icterícia,	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopécia, acne, erupção cutânea	Hirsutismo, Urticária, prurido	Lipodistrofia adquirida*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia		Artralgia, espasmos musculares	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Corrimento vaginal, hipersensibilidade e dolorosa mamária	Hemorragia uterina disfuncional (irregular, aumentada, diminuída, microrragia), galactorreia, dor pélvica	Vaginite, amenorreia, dor mamária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Retenção de líquidos, astenia		Pirexia, fadiga, reação no local de injeção*, atrofia/entalh e/depressões persistentes no local de injeção*, nódulo/massa no local de injeção*, dor/sensibilidade no local de injeção*	
Exames complementares de diagnóstico	Peso aumentado, peso diminuído			Densidade mineral óssea diminuída, tolerância à glucose diminuída	

*Reação adversa ao medicamento identificada durante a experiência pós-comercialização

Acontecimentos adversos adicionais notificados durante a experiência pós-comercialização:

Foram notificados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas, durante a experiência pós-comercialização, em doentes a fazer Depo-Provera.

Foram notificados casos de respostas anafiláticas, acontecimentos tromboembólicos e casos raros de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas, em doentes a fazer Depo-Provera 150.

Endometriose e tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

A tabela seguinte contém uma lista das reações adversas ao fármaco com frequência baseada em dados de causalidade geral obtidos de estudos clínicos de Fase 3 que avaliaram a eficácia e a segurança do acetato de medroxiprogesterona em ginecologia. As reações adversas ao medicamento notificadas com maior frequência (>5%) foram hemorragia uterina disfuncional (19%), cefaleia (12%), náuseas (10%).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000, <1/100	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas				Meningioma
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade a fármacos		Reação anafilática, reação anafilatoide, angioedema
Doenças endócrinas				Anovulação prolongada
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, insónia, nervosismo		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas		Sonolência
Vasculopatias				Embolia e trombose
Doenças gastrointestinais	Náuseas			
Afeções hepatobiliares				Icterícia, icterícia colestática

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopécia, acne, urticária, prurido	Hirsutismo	Lipodistrofia adquirida*, erupção cutânea
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia uterina disfuncional (irregular, aumentada, diminuída, microrragia)	Corrimento cervical, dor mamária, hipersensibilidade dolorosa mamária	Galactorreia	Amenorreia, erosão cervical uterina
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, fadiga, reação no local de injeção*, atrofia/entalhe/depressões persistentes no local de injeção*	Edema, retenção de líquidos, nódulo/massa no local de injeção*, dor/sensibilidade no local de injeção*	
Exames complementares de diagnóstico		Peso aumentado		Tolerância à glucose diminuída, peso diminuído

*Reação adversa ao fármaco identificada durante a experiência pós-comercialização

Oncologia

A tabela seguinte contém uma lista das reações adversas ao medicamento com frequência baseada em dados por todas as causas de 1337 doentes que receberam acetato de medroxiprogesterona em 4 estudos de referência que avaliaram a eficácia e a segurança do acetato de medroxiprogesterona nas indicações oncológicas.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas					Meningioma
Doenças do sistema imunitário			Angioedema	Hipersensibilização a fármacos	Reação anafilática, reação anafilatoide
Doenças endócrinas			Efeitos típicos dos corticosteroides		Anovulação prolongada
Doenças do metabolismo e da nutrição		Flutuação de peso, apetite aumentado	Diabetes mellitus exacerbada, hipercalcemia		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Depressão, euforia, alterações da libido	Nervosismo	Confusão mental
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, tonturas, tremores		Enfarte cerebral, sonolência	Perda de concentração, efeitos típicos adrenérgicos
Afeções oculares					Embolia e trombose retinal, catarata diabética, insuficiência visual
Cardiopatias			Insuficiência cardíaca congestiva	Enfarte do miocárdio	Taquicardia, palpitações
Vasculopatias			Tromboflebitides	Embolia e trombose	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolia pulmonar		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças gastrointestinais		Vômitos, obstipação náuseas	Diarreia, boca seca		
Afeções hepatobiliares				Icterícia,	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Hiperidrose	Acne, hirsutismo	Alopécia, Erupção cutânea	Lipodistrofia adquirida*, urticária, prurido,
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Espasmos musculares		
Doenças renais e urinárias					Glicosúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil	Hemorragia uterina disfuncional (irregular, aumentada, diminuída, microrragia), dor mamária		Amenorreia, erosão cervical uterina, corrimento cervical, galactorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema/retenção de líquidos, fadiga, reação no local de injeção*	Dor/sensibilidade no local de injeção*	Mal-estar geral, pirexia	Atrofia/entulhe/depressões persistentes no local de injeção*, nódulo/massa no local de injeção*

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Exames complementares de diagnóstico				Tolerância à glucose diminuída, tensão arterial aumentada	Prova da função hepática anormal, número de leucócitos aumentado, número de plaquetas aumentado

*Reação adversa ao medicamento identificada durante a experiência pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses orais até 3 g por dia foram bem toleradas.

O tratamento para a sobredosagem deve ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Depo-Provera 150, 150 mg/ml Suspensão injetável

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.3 – Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Progestagénios, código ATC: G03AC06

Depo-Provera 500, 150 mg/ml Suspensão injetável

Depo-Provera 1000, 150 mg/ml Suspensão injetável

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.1.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Hormonas. Progestagénios, código ATC: L02AB02

Mecanismo de ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionada com a hormona progesterona endógena) que demonstrou possuir diversas ações farmacológicas no sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas da hipófise (FSH e LH);
- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrogénio circulante (em resultado da inibição da FSH juntamente com a indução enzimática da redutase hepática, que origina um aumento da clearance da testosterona e uma consequente diminuição da conversão de androgénios em estrogénios).

Todas estas ações resultam em determinados efeitos farmacológicos conforme se descreve em seguida.

Contraceção

O acetato de medroxiprogesterona administrado por via parentérica nas doses recomendadas a mulheres inibe a secreção de gonadotrofinas, o que, por sua vez, previne a maturação folicular e a ovulação e resulta numa diminuição da espessura do endométrio.

Endometriose/ Tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

O acetato de medroxiprogesterona, administrado oralmente ou por via parentérica nas doses recomendadas a mulheres com níveis adequados de estrogénios endógenos, transforma o endométrio proliferativo em endométrio secretório. Foram verificados efeitos androgénicos e anabólicos, mas o fármaco é aparentemente desprovido de atividade estrogénica significativa. Enquanto administrado por via parentérica, o acetato de medroxiprogesterona inibe a produção de gonadotrofina, que, por sua vez previne a maturação folicular e a ovulação. Dados disponíveis indicam que este efeito não ocorre quando a posologia oral normalmente recomendada é dada como doses únicas diárias.

Oncologia

O acetato de medroxiprogesterona demonstra atividade antitumoral. A administração de medroxiprogesterona em doses elevadas (tanto por via oral como por administração intramuscular) é efetivo no tratamento paliativo da resposta hormonal em neoplasmas malignos.

Ensaio clínico

Ensaio clínico referentes à densidade mineral óssea

Alterações da DMO em mulheres adultas

Num ensaio clínico controlado, mulheres adultas a utilizar acetato de medroxiprogesterona (IM), durante um período até cinco anos, tiveram diminuições médias da DMO de 5-6% na coluna e anca, comparativamente ao grupo controlo, em que não existiram alterações significativas da DMO. A diminuição da DMO foi mais significativa nos primeiros dois anos de tratamento, com diminuições mais ligeiras nos anos seguintes. Foram observadas alterações médias da DMO na coluna lombar de -2,9%, -4,1%, -4,9%, -4,9% e -5,4%, após 1, 2, 3, 4 e 5 anos, respetivamente. As diminuições médias da DMO ocorridas na anca total e colo do fémur foram semelhantes. Ver tabela 1 abaixo para mais informações.

Após a interrupção do acetato de medroxiprogesterona (IM), a DMO aumentou, aproximando-se dos valores basais, durante o período pós-terapêutico. Um período terapêutico mais prolongado foi associado a uma taxa mais lenta na recuperação da DMO.

No mesmo ensaio clínico, um número limitado de mulheres que utilizaram acetato de medroxiprogesterona (IM) durante 5 anos foram seguidas durante 2 anos após interrupção da terapêutica com o acetato de medroxiprogesterona (IM). A DMO aumentou, aproximando-se dos valores basais, durante o período de dois anos pós-terapêutica. Os valores médios da DMO aumentaram nos três locais ósseos 2 anos após a interrupção da terapêutica, mas mantiveram-se valores deficitários (ver Tabela 1 abaixo).

Tabela 1. Alteração percentual média (com intervalos de confiança de 95%) da DMO a partir dos valores basais em adultos, por local ósseo e coorte, após 5 anos de terapêutica com acetato de medroxiprogesterona (IM), e após 2 anos pós-terapêutica ou 7 anos de observação (controlo)

Tempo no estudo	Coluna		Anca total		Colo do fémur	
	Acetato de medroxiprogesterona	Controlo	Acetato de medroxiprogesterona	Controlo	Acetato de medroxiprogesterona	Controlo
5 anos*	33	105	21	65	34	106
n	-5,4%	0,4%	-5,2%	0,2%	-6,1%	-0,3%
Média	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
(DP)	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
IC 95%						
7 anos**	12	60	7	39	13	63
n	-3,1%	0,5%	-1,3%	0,9%	-5,4%	-0,0%
Média	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)

(DP) IC 95%	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45
----------------	--------------	-------------	-------------	----------------	--------------	-------------

* O grupo de tratamento consistiu em mulheres que receberam acetato de medroxiprogesterona (IM) durante 5 anos e o grupo controlo consistiu em mulheres que não utilizaram contraceção hormonal durante este período de tempo.

** O grupo de tratamento consistiu em mulheres que receberam acetato de medroxiprogesterona (IM) durante 5 anos e que foram depois seguidas durante 2 anos após a utilização e o grupo controlo consistiu em mulheres que não utilizaram contraceção hormonal durante 7 anos.

DP = desvio padrão

IC = intervalo de confiança

Alterações da DMO em adolescentes do sexo feminino (12-18 anos)

Os resultados de um estudo clínico aberto, não-aleatorizado com acetato de medroxiprogesterona (IM) (150 mg, por via intramuscular, a cada 12 semanas, por um período até 240 semanas (4,6 anos), seguido de medições pós-terapêutica) em adolescentes do sexo feminino (12-18 anos) também demonstraram que a utilização de acetato de medroxiprogesterona (IM) esteve associada a uma diminuição significativa da DMO a partir dos valores basais. Entre as participantes que receberam ≥ 4 injeções/período de 60 semanas, a diminuição média da DMO na coluna lombar foi -2,1% após 240 semanas (4,6 anos); as diminuições médias para a anca total e colo do fémur foram de -6,4% e -5,4%, respetivamente. Ver Tabela 2.

Em oposição, um *coorte* não comparável e não emparelhado, de participantes não tratadas, com diferentes parâmetros ósseos basais em relação às utilizadoras de acetato de medroxiprogesterona, demonstrou aumentos médios da DMO na semana 240 de 6,4%, 1,7% e 1,9% para a coluna lombar, anca total e colo do fémur, respetivamente.

Tabela 2. Alteração percentual média (com intervalos de confiança de 95%) da DMO a partir dos valores basais em adolescentes a receber ≥ 4 injeções/período de 60 semanas, por local ósseo

Duração do tratamento	Acetato de medroxiprogesterona (IM)	
	N	Alteração % média [95% IC]
DMO da anca total		
Semana 60 (1,2 anos)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Semana 120 (2,3 anos)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Semana 189 (3,5 anos)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Semana 240 (4,6 anos)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
DMO do colo do fémur		
Semana 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Semana 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Semana 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Semana 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]

DMO da coluna lombar		
Semana 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Semana 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Semana 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Semana 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

IC = intervalo de confiança

O seguimento pós-terapêutica de adolescentes participantes no mesmo estudo, que receberam, pelo menos, 1 injeção de acetato de medroxiprogesterona e forneceram, pelo menos, 1 medição de seguimento da DMO após interrupção da utilização de acetato de medroxiprogesterona (IM) está incluído na Tabela 3. Neste *coorte*, o número mediano de injeções recebidas durante a fase de tratamento foi 9. No momento da última injeção de acetato de medroxiprogesterona, as alterações percentuais da DMO a partir dos valores basais, neste *coorte*, foram de -2,7%, -4,1% e -3,9% na coluna, anca total e colo do fêmur, respectivamente. Ao longo do tempo, estes valores deficitários da DMO recuperaram para os valores basais após interrupção do acetato de medroxiprogesterona (IM). A recuperação para os valores basais ocorreu após 1,2 anos para a coluna lombar, 4,6 anos para a anca total e 4,6 anos para o colo do fêmur. No entanto, é importante salientar que um número elevado de participantes interrompeu o estudo e, portanto, estes resultados são baseados num pequeno número de participantes e alguns participantes tinham ainda valores deficitários da DMO na anca total após as 240 semanas. Uma duração do tratamento mais prolongada e hábitos tabágicos foram associados a uma recuperação mais lenta. Ver Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Alterações percentuais médias (com intervalos de confiança de 95%) a partir dos valores basais da DMO em adolescentes após interrupção do acetato de medroxiprogesterona

Semana após descontinuação do acetato de medroxiprogesterona	N	Mediana do número de injeções	Alterações % médias (EP) do valor basal até ao final do tratamento	IC de 95%	Alterações % médias (EP) do valor basal até à visita pós-acetato de medroxiprogesterona	IC de 95%
DMO da anca total						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
DMO do colo do fêmur						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	

24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
DMO da coluna lombar						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

IC = intervalo de confiança

Relação entre a incidência de fraturas e a utilização de acetato de medroxiprogesterona (IM) por mulheres em idade fértil

Foi realizado um grande estudo de coorte retrospectivo, usando dados do "General Practice Research Database (GPRD)", que incluiu N=41 876 mulheres que utilizaram acetato de medroxiprogesterona para contraceção, e que teve dados disponíveis relativos ao período de 6-24 meses antes da primeira utilização de acetato de medroxiprogesterona, e no período de médio de 5,5 anos após a primeira injeção de acetato de medroxiprogesterona. Observou-se que o risco de fratura era no global superior no *coorte* do acetato de medroxiprogesterona comparativamente a não utilizadoras tanto "antes" como "depois" da utilização do acetato de medroxiprogesterona. O risco de fratura foi comparado entre o período "depois" da primeira injeção de acetato de medroxiprogesterona versus o período "antes" da primeira injeção: ratio de risco de incidente = 1,01 (IC 95%: 0,92, 1,11) sugerindo que o acetato de medroxiprogesterona não aumentou o risco de fraturas ósseas.

O período de seguimento máximo neste estudo foi de 15 anos, pelo que não é possível determinar possíveis efeitos de acetato de medroxiprogesterona que se possam prolongar para além dos 15 anos de seguimento. De salientar, que este estudo não pode determinar se a utilização de acetato de medroxiprogesterona tem um efeito nas fraturas numa idade mais avançada, isto é, após a menopausa.

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico de caso-controlo francês, foi observada uma associação entre o acetato de medroxiprogesterona e meningioma. Este estudo baseou-se 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 que tinham sido 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 risco aumentado de meningioma com a utilização de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 ml (9/18 061 [0,05%] vs. 11/90 305 [0,01%], OR 5,55 [IC de 95 % 2,27 a 13,56]). Este risco aumentado parece ser causado principalmente pela utilização prolongada (≥ 3 anos) de acetato de medroxiprogesterona.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intramuscular, o acetato de medroxiprogesterona é lentamente libertado, resultando em níveis baixos, mas persistentes, em circulação. Imediatamente após a injeção intramuscular de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/ml, os níveis plasmáticos foram de 1,7 +/- 0,3 nmol/l. Duas semanas mais tarde, os níveis foram de 6,8 +/- 0,8 nmol/l. O tempo médio para atingir o pico é aproximadamente de 4 a 20 dias após a dose intramuscular. Os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona diminuem gradualmente e permanecem relativamente constantes em cerca de 1 ng/ml durante 2-3 meses. Níveis circulantes podem ser detetados durante 7 a 9 meses após a injeção intramuscular.

Distribuição

O acetato de medroxiprogesterona liga-se às proteínas plasmáticas em 90% a 95%. O volume de distribuição é de 20 +/- 3 litros. O acetato de medroxiprogesterona atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta (ver secção 4.6). Foram detetados níveis baixos de acetato de medroxiprogesterona no leite materno de mulheres lactantes às quais foi administrado 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular (ver secção 4.6).

Biotransformação

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

Eliminação

A semivida de eliminação após uma injeção intramuscular é cerca de 6 semanas. O acetato de medroxiprogesterona é principalmente eliminado nas fezes, através da secreção biliar. Aproximadamente 30% de uma dose intramuscular é secretada na urina após 4 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade, mutagenicidade, compromisso da fertilidade

A administração intramuscular repetida de acetato de medroxiprogesterona provocou um aumento da incidência de tumores mamários em cães.

O acetato de medroxiprogesterona não demonstrou ser carcinogénico em ratos e ratinhos quando administrado oralmente, nem ser mutagénico num conjunto de testes de toxicidade genética in vitro e in vivo. O acetato de medroxiprogesterona, quando administrado em doses elevadas, é um fármaco anticoncepcional, pelo que se prevê que as doses elevadas irão diminuir a fertilidade até à suspensão do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80,
Para-hidroxibenzoato de metilo,
Para-hidroxibenzoato de propilo,
Macrogol 3350,
Cloreto de sódio,
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH),
Ácido clorídrico (para ajuste do pH),
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Depo-Provera 150, 150 mg/ml, suspensão injetável apresenta-se em seringa pré-cheia, com êmbolo de borracha butílica, contendo 1 ml de suspensão branca.

Depo-Provera 500, 150 mg/ml, suspensão injetável apresenta-se em frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha butílica, contendo 3,3 ml (500 mg) de suspensão branca aquosa estéril.

Depo-Provera 1000, 150 mg/ml, suspensão injetável apresenta-se em frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha butílica, contendo 6,7 ml (1000 mg) de suspensão branca aquosa estéril.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Depo-Provera 150, 150 mg/ml Suspensão injetável
N.º de registo: 8128306 – 1 ml de suspensão injetável, 150 mg/ml, seringa pré-cheia,
Depo-Provera 500, 150 mg/ml Suspensão injetável
N.º de registo: 8128314 – 3,3 ml de suspensão injetável, 150 mg/ml, frasco para injetáveis
de vidro Tipo I
Depo-Provera 1000, 150 mg/ml Suspensão injetável
N.º de registo: 8128322 – 6,7 ml de suspensão injetável, 150 mg/ml, frasco para injetáveis
de vidro Tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de janeiro de 1974
Data de revisão: 3 de outubro de 2002
Data de renovação: 8 de janeiro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

31 de janeiro de 2025