

CONTRACEP[®]
acetato de medroxiprogesterona

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Suspensão injetável

150 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CONTRACEP®

acetato de medroxiprogesterona

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável de 150 mg/mL. Embalagem contendo 1 ampola de 1 mL.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **CONTRACEP®** contém:

acetato de medroxiprogesterona 150 mg
veículo* q.s.p. 1 mL

*macrogol, polissorbato 80, simeticona, propilparabeno, metilparabeno, cloreto de sódio, álcool etílico, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CONTRACEP® 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 **CONTRACEP®** 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 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS – PERDA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA” e “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 tubária.

Referências

- Kaunitz AM, Rosenfield A. Injectable contraception with depot medroxiprogesterone 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, Bekinska 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.

Alterações da Densidade Mineral Óssea em Adolescentes do sexo feminino (12-18 anos de idade)

O efeito do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) na densidade mineral óssea por até 240 semanas (4,6 anos) foi avaliado em um estudo clínico aberto não comparativo de 159 adolescentes do sexo feminino (12-18 anos de idade) que escolheram iniciar o tratamento com acetato de medroxiprogesterona; 114 das 159 participantes utilizaram acetato de medroxiprogesterona de forma contínua (4 injeções durante cada período de 60 semanas) e tiveram a densidade mineral óssea medida na 60ª semana. A densidade mineral óssea diminuiu durante os dois primeiros anos de uso com pouca alteração nos anos subsequentes. Depois de 60 semanas de uso de acetato de medroxiprogesterona, as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,5%, -2,8% e -3,0% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Um total de 73 participantes continuou a usar acetato de medroxiprogesterona por 120 semanas; as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,7%, -5,4% e -5,3% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Um total de 28 participantes continuou a usar acetato de medroxiprogesterona por 240 semanas; as alterações percentuais médias na densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,1%, -6,4% e -5,4% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente.

Recuperação da densidade mineral óssea após o tratamento em adolescentes

No mesmo estudo, 98 participantes adolescentes receberam pelo menos 1 injeção de acetato de medroxiprogesterona e forneceram pelo menos uma medição de seguimento da densidade mineral óssea após interromper o uso do acetato de medroxiprogesterona, com o tratamento de acetato de medroxiprogesterona durando até 240 semanas (equivalente a 20 injeções de acetato de medroxiprogesterona) e o seguimento pós-tratamento estendendo-se por até 240 semanas após a última injeção de acetato de medroxiprogesterona. O número médio de injeções recebidas durante a fase de tratamento foi 9. No momento da última injeção de acetato de medroxiprogesterona, as alterações percentuais da densidade mineral óssea em relação aos valores basais foram de -2,7%, -4,1% e -3,9% na coluna, quadril total e colo femoral, respectivamente. Ao longo do tempo, esses déficits médios na densidade mineral óssea foram completamente recuperados após a descontinuação do acetato de medroxiprogesterona. A recuperação total exigiu 1,2 anos na coluna lombar, 4,6 anos no quadril total e 4,6 anos no colo femoral. O tratamento de longa duração e o fumo foram associados à recuperação mais lenta (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS – PERDA 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

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.

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 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – USO DURANTE A GRAVIDEZ E USO DURANTE A LACTAÇÃO”). Baixos níveis de acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – USO DURANTE A GRAVIDEZ E USO DURANTE A LACTAÇÃO”) que receberam 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular.

Metabolismo: o acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

CONTRACEP® 150 mg injetável não é indicado antes da menarca.

CONTRACEP® 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 **CONTRACEP®** 150 mg, devem ser investigadas.

CONTRACEP® 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 **CONTRACEP®** 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 **CONTRACEP®** 150 mg.

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

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de **CONTRACEP®** 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.

CONTRACEP® 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 **CONTRACEP®** 150 mg.

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

Método	Menor Expectativa	Taxa Típica
acetato de medroxiprogesterona (progestágeno injetável)	0,3	0,3
Implantes (Norplant - 6 cápsulas)	0,2*	0,2*
Esterilização feminina	0,2	0,4
Esterilização masculina	0,1	0,15
Pílula		
Combinada	0,1	3
Apenas progestágeno	0,5	
DIU		
Progestasert	2,0	3
Cobre T380A	0,8	
Preservativo masculino (camisinha)	2	12
Diafragma	6	18
Pessário	6	18
Espermicidas	3	21
Esponja vaginal:		

mulheres multíparas	9	28
mulheres nulíparas	6	18
Abstinência periódica	1-9	20
Coito interrompido	4	18
Nenhum método	85	85

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

* Bula de Norplant

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

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

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

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

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

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

O uso de **CONTRACEP**[®] 150 mg pode exacerbar (agravar) os sinais e sintomas das seguintes patologias: asma, lúpus eritematoso, epilepsia e porfiria.

Advertências e Precauções Especiais

Perda da Densidade Mineral Óssea (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. Tanto em mulheres adultas e adolescentes, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento parece ser substancialmente reversível após a descontinuação de injeções de acetato de medroxiprogesterona e o aumento da produção de estrógeno ovariano (vide “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – ESTUDOS DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA”). Depois de descontinuar o acetato de medroxiprogesterona injetável em adolescentes, a recuperação total da densidade mineral óssea média exigiu 1,2 anos na coluna lombar, 4,6 anos no quadril total e 4,6 anos no colo femoral (vide “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ESTUDOS DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA - RECUPERAÇÃO APÓS O TRATAMENTO EM ADOLESCENTES DO SEXO FEMININO”).

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 “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 “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.

Contraceção

Na maioria das mulheres que utilizam **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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 acetato de medroxiprogesterona 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.

CONTRACEP[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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

As pacientes devem ser alertadas para o fato de que **CONTRACEP**[®] 150 mg não protege contra infecções conhecidas como doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), inclusive infecções pelo HIV (AIDS). **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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 contraceção 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 contraceção 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.

Gravidez e Lactação

Gravidez

CONTRACEP[®] 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 **CONTRACEP**[®] 150 mg são incomuns (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS – DISTRIBUIÇÃO**”). Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando **CONTRACEP**[®] 150 mg, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS – DISTRIBUIÇÃO**”).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de **CONTRACEP**[®] 150 mg na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Inibidores da protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa: Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de coadministração de inibidores da protease do HIV. Mudanças significativas (aumento ou diminuição) nos níveis plasmáticos de progesterona foram observadas em alguns casos de coadministração 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 **CONTRACEP**[®] 150 mg pode deprimir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. Usuários de **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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 tireoídiano), 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Manter a embalagem cartucho/ampola na posição vertical.

O prazo de validade desse medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:

Suspensão homogênea de cor branca.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A ampola de **CONTRACEP**[®] 150 mg deve ser vigorosamente agitada 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 **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 150 mg.

A dose não necessita ser ajustada ao peso corporal.

Trocando outros anticoncepcionais por **CONTRACEP[®] 150 mg**

A troca de outro método anticoncepcional para **CONTRACEP**[®] 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 **CONTRACEP**[®] 150 mg deve tomar a primeira injeção de **CONTRACEP**[®] 150 mg no intervalo de 7 dias após o dia em que tomou a última pílula.

Uso em Crianças

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

Existem dados disponíveis em meninas adolescentes (12-18 anos) (vide “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – ESTUDOS CLÍNICOS – ALTERAÇÕES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MENINAS ADOLESCENTES (12-18 ANOS DE IDADE)”). Espera-se que a segurança e eficácia do acetato de medroxiprogesterona IM sejam a mesma para adolescentes pós-menarca e mulheres adultas.

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
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			Redução da densidade óssea,

	de peso			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 acetato de medroxiprogesterona 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

MS 1.0583.0220

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP 13.186-901

CNPJ 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme a Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/01/2022.

bula-prof-006645-GER-060122

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2013	0561354/13-0	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	150 MG/ML
17/12/2013	1060915/13-6	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? II –INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	150 MG/ML
07/07/2015	0600457/15-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES À PACIENTE: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? II –INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	150 MG/ML

14/01/2016	1162540/16-6	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG/ML
31/08/2016	2240209/16-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Suspensão injetável 150 mg/mL: caixa com 1 ampola de 1 mL.
17/11/2016	2499481/16-2	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	Suspensão injetável 150 mg/mL: caixa com 1 ampola de 1 mL.
20/02/2018	0131703/18-2	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Suspensão injetável 150 mg/mL: caixa com 1 ampola de 1 mL.

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
22/11/2018	1105717/18-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Suspensão injetável 150 mg/mL: caixa com 1 ampola de 1 mL.
19/02/2020	0519882/20-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Suspensão injetável de 150 mg/mL. Embalagem contendo 1 ampola de 1 mL.
31/03/2021	1238824/21-6	10450 –SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Suspensão injetável de 150 mg/mL. Embalagem contendo 1 ampola de 1 mL.
23/09/2021	3764930/21-7	10450 –SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula –	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão injetável de 150 mg/mL. Embalagem contendo 1 ampola

		publicação no Bulário RDC 60/12							de 1 mL
01/02/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Suspensão injetável de 150 mg/mL. Embalagem contendo 1 ampola de 1 mL