

II.FOLHETO INFORMATIVO (FI)

1. O que é Enaf-150 e para que serve

ENAF-150 é utilizado como contraceptivo caso outros métodos tais como comprimidos orais/DIU não poderem ser utilizados.

2. O que precisa saber antes de tomar Enaf-150

➤ Advertências e precauções

- a. Se alguma paciente mostrar sintomas e/ou sinais de distúrbio tromboembólico, a continuação da utilização do ENAF-150 deve ser reavaliada.
- b. Qualquer paciente que desenvolver um distúrbio agudo da visão, proptose, diplopia, enxaqueca deve ser observada para excluir papiledema ou lesão vascular retiniana antes de continuar o tratamento.
- c. Durante a gravidez, a utilização de ENAF-150 é contraindicada. ENAF-150 não deve ser utilizado como um teste de gravidez.
- d. Após administração do ENAF-150 amenorréia e anovulação podem persistir por até 18 meses, e em casos mais raros por períodos mais longos.
- e. Reacções anafiláticas e anafilactóides foram reportadas em alguns casos.

Precauções:

- a. Antes de utilizar ENAF-150 sugere-se que realize exames aos seios e ao órgão pélvico incluindo um exame de Papanicolau.
- b. A administração de ENAF-150 deve ser feita com cautela para casos de epilepsia, enxaquecas, asma, disfunção cardíaca ou renal porque a progestina pode causar retenção de fluídos.
- c. Se houver sangramento, causas orgânicas devem ser consideradas e deve-se fazer um exame de diagnóstico. Não se aconselha que se use estrogénio como um tratamento adicional de rotina ou de longo prazo para controlar um sangramento excessivo ou prolongado.
- d. Preste atenção a pacientes com um histórico de depressão. Nestes casos o tratamento deve ser descontinuado, caso a depressão re-ocorra de forma mais grave.
- e. Observa-se uma redução do teste de tolerância de glucose em algumas pacientes que utilizam progestagénio. O mecanismo desta redução permanece incerto. Por esse motivo, pacientes com diabetes devem ser observados durante o tratamento com progestagénio.
- f. O peso corporal pode aumentar com o uso de ENAF-150.
- g. Os exames laboratoriais que se seguem podem ser afectados pela utilização do ENAF-150 :
 - Nível de Plasma de gonadotropina
 - Nível de plasma de progesterona
 - Nível de pregnanediol urinário

- Nível de plasma de testosterona (nos homens)
 - Nível de plasma de estrogénio (nas mulheres)
 - Nível de plasma de cortisol
 - Teste de tolerância de glucose
- h. A utilização do ENAF-150 pode ocultar o surgimento do sintoma climatérico.
 - i. Alguns testes endócrinos e testes da função do fígado podem ser afectados pelo tratamento com ENAF-150. Se estes testes apresentarem resultados anormais em pacientes que estejam a utilizar ENAF-150, recomenda-se que repita os testes 4 a 6 meses após interrupção do tratamento.
 - j. Devido ao efeito prolongado e a dificuldade resultante em prever o tempo de ocorrência de sangramento após a injeção, não se recomenda a utilização do ENAF-150 para o tratamento de amenorreia ou sangramento uterino disfuncional secundário.
 - k. Os médicos devem ser informados sobre o facto de uma paciente ter sido tratada com progestogénio quando forem submetidas amostras relevantes.

➤ **Influência nas actividades diárias**

➤ **Desporte competitivo**

➤ **Crianças e adolescentes**

➤ **Tomar/administrar/utilizar outros medicamentos com Enaf-150**

Interacções de medicamentos podem alterar o funcionamento dos mesmos ou aumentar o risco de agravamento dos efeitos secundários. Este documento não contém todas as possíveis interacções de medicamentos. Guarde uma lista de todos os produtos que utiliza (incluindo medicamentos receitados/e não receitados e produtos herbáceos) e partilhe-a com o seu médico e farmacêutico. Não inicie, interrompa, ou altere a dosagem de qualquer um dos medicamentos sem a autorização do seu médico. Alguns dos produtos que podem interagir com este medicamento incluem: acitretina, aminoglutetimida, corticosteróides (tais como hidrocortisona, prednisona), isotretinoína, fenitoína, sulfato de sódio tetradecil, varfarina. Alguns medicamentos podem reduzir a quantidade de medroxiprogesterona no seu sistema.

Estes medicamentos incluem aprepitanto, bexaroteno, bosentana, alguns antibióticos de cefalosporina (ceftazidima, cefuroxima), griseofulvina, inibidores de protease de HIV (tais como atazanavir, nelfinavir, ritonavir), outros medicamentos para HIV (efavirenz, nevirapina), alguns medicamentos para narcolepsia (armodafinil, modafinil), rifamicinas (tais como rifampina), muitos medicamentos para epilepsia (tais como barbitúricos, carbamazepina, rufinamida, topiramata), hipericão. Consulte o seu médico ou farmacêutico para obter mais detalhes, e informe ao seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos medicamentos supra listados. Este medicamento pode interferir com alguns testes laboratoriais (incluindo alguns níveis hormonais, testes de

tiróide), provavelmente provocando resultados falsos. Assegure-se que o pessoal do laboratório e todos os seus médicos tenham conhecimento que está a utilizar este medicamento.

- **Tomar/usar/receber Enaf-150 com alimentos**
- **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Os médicos devem certificar-se que as pacientes não estão grávidas antes de injeção inicial de ENAF-150, e também que a administração de qualquer injeção subsequente não demore mais de 89 dias (12 semanas e cinco dias).

Crianças de gravidezes indesejadas que ocorram 1 a 2 meses após a injeção de ENAF-150 podem apresentar um risco maior de baixo peso ao nascer, que por sua vez esta associado a um risco maior de infanticídios.

O risco atribuível é baixo porque estes tipos de gravidezes não são comuns. Crianças expostas ao acetato de medroxiprogesterona *in utero* e acompanhadas até a adolescência, não mostraram indícios de quaisquer efeitos adversos a sua saúde incluindo o seu desenvolvimento físico, intelectual, sexual ou social. O acetato de medroxiprogesterona e/ou os seus metabólitos são excretados no leite materno, mas não existem provas para sugerir que isto apresenta qualquer perigo para a criança. Crianças expostas ao acetato de medroxiprogesterona através do leite materno foram estudadas em termos de efeitos no seu desenvolvimento e comportamento até a puberdade. Não foram notados efeitos adversos.

- **Condução de Veículos e utilização de máquinas**

Enaf-150 não afecta a capacidade de conduzir e operar máquinas

- **Informações importantes de Enaf-150**

3. Como tomar/usar Enaf-150

Posologia

A dose recomendada é 150 mg de ENAF-150 a cada três meses através de injeção intramuscular profunda.

Modo de Administração

De modo a garantir que a paciente não esteja grávida, a primeira injeção é administrada durante os primeiros 5 dias do período menstrual normal ou antes da 6ª semana pós-parto. ENAF-150 não interfere com o aleitamento, apesar do Acetate de Medroxiprogesterona ser excretado no leite materno em pequenas quantidades e até ao momento não foram reportados efeitos secundários sobre o crescimento do bebé.

Sugere-se que o médico ou qualquer outra pessoa directamente responsável pela paciente a informe que no início do tratamento podem ocorrer alterações ao seu ciclo menstrual e podem haver episódios de sangramento inesperado ou manchas, mas os sintomas

reduzirão se a utilização do ENAF-150 for contínua, sem a necessidade de adição de tratamentos adicionais.

Sangramento excessivo ou prolongado que se torna um problema para a paciente pode geralmente ser controlado através da administração de estrogéneo equivalente a 0.05 – 0.1 mg diários de etinilestradiol durante 7 a 21 dias por via oral ou parenteral. Este tratamento pode ser continuado durante 1 a 2 ciclos, mas não se aconselha que se utilize por um período mais prolongado.

4. Efeitos secundários possíveis

As reacções adversas que se seguem são compiladas com base na gravidade da condição e não na frequência de ocorrência:

Reacção anafilática

Tromboflebite e embolismo pulmonar

Insónia, nervosismo, fadiga, depressão, tonturas e dores de cabeça

Urticária, prurido, alergia, acne, hirsutismo e alopecia

Náuseas

Sensibilidade mamária e galactorréia

Alterações na erosão do colo uterino e secreções

Diversos: hiperpirexia, alterações no peso e fezes

Reacções locais: dores, alterações na cor da pele e inchaço no local da injeção.

4.9 Overdose

Não é necessária nenhuma acção positiva para além da suspensão da terapia.

➤ **Notificação de efeitos colaterais (indicar que os efeitos adversos devem ser enviados a ANARME, IP)**

5. Como conservar Enaf-150

Conservar abaixo de 30° C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

(o que Enaf-150 contém e qual o aspecto e conteúdo da embalagem)

Enaf-150 é embalado em frascos de vidro de 3ml cobertos com um vedante de borracha de bromobutil vermelho um *flip off* azul com tampa de alumínio.

A embalagem principal é produzida dos seguintes materiais:

- Frasco de 3mL
Material: Vidro de Tipo I Transparente
- Frasco com vedante de borracha vermelho de 13 mm

Material: Bromobutil

Embalagem secundária:

- *Flip Off* de alumínio, cor: azul.

Material: Homopolímero de Propileno de Alumínio

7. Titular da autorização de introdução no mercado (deve ser adicionado o nome e endereço do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante do produto acabado, se diferente do titular da AIM, devem ser incluídos todos os locais de fabrico aprovados devem ser listados

Nome da Empresa : DKT Mozambique
Endereço : Avenida Cahora Bassa , nr. 26, Sommerschield
País : Moçambique
Telefone/Fax : +258 84 305 27 85

Fabricantes

Nome da Empresa : PT. Harsen Laboratories
Endereço : Jl. Raya Bogor KM 24.6 Jakarta Timur – 13750
País : Indonésia
Telefone/Fax : +62 21 8404433 / +62 21 8411643
Email : qa_harsen@yahoo.com ; reg@harsen.co.id

8. Número de Registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

Nº de Registo: 2266

9. Data da primeira autorização/renovação da Autorização de Introdução no mercado

Data da 1ª aprovação: 11 Maio de 2011

10. Data da revisão do texto (deixe o espaço em branco para a ANARME, IP adicionar a data; após a aprovação do medicamento, incluir a data mais recente da aprovação do RCM)

I. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO (RCM)

1. Nome do medicamento

ENAF-150

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada 3mL contém:

Acetato de Medroxiprogesterona..... 150.0 mg

Excipientes com efeitos conhecidos:

Metilparabeno

Propilparabeno

Cloreto de Sódio

Álcool benzílico

Para a lista completa de excipientes, vide a secção 6.1

3. Forma Farmacêutica

ENAF – 150 é uma suspensão injectável branca, embalada numa ampola de vidro coberta com um vedante de borracha de bromobutil vermelho e um *flip off* azul com tampa de alumínio.

Administrado por injeção intramuscular.

Informações clínicas

3.1. Indicações terapêuticas

ENAF-150 é utilizado como contraceptivo caso outros métodos tais como comprimidos orais/DIU não poderem ser utilizados.

3.2. Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é 150 mg de ENAF-150 a cada três meses através de injeção intramuscular profunda.

Modo de Administração

De modo a garantir que a paciente não esteja grávida, a primeira injeção é administrada durante os primeiros 5 dias do período menstrual normal ou antes da 6ª semana pós-parto. ENAF-150 não interfere com o aleitamento, apesar do Acetate de Medroxiprogesterona

ser excretado no leite materno em pequenas quantidades e até ao momento não foram reportados efeitos secundários sobre o crescimento do bebé.

Sugere-se que o médico ou qualquer outra pessoa directamente responsável pela paciente a informe que no início do tratamento podem ocorrer alterações ao seu ciclo menstrual e podem haver episódios de sangramento inesperado ou manchas, mas os sintomas reduzirão se a utilização do ENAF-150 for contínua, sem a necessidade de adição de tratamentos adicionais.

Sangramento excessivo ou prolongado que se torna um problema para a paciente pode geralmente ser controlado através da administração de estrogéneo equivalente a 0.05 – 0.1 mg diários de etinilestradiol durante 7 a 21 dias por via oral ou parenteral. Este tratamento pode ser continuado durante 1 a 2 ciclos, mas não se aconselha que se utilize por um período mais prolongado.

3.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade ao Acetato de Medroxiprogesterona
- Sangramento vaginal devido a causas desconhecidas
- Sinais patológicos dos seios
- Sangramento do tracto urinário devido a causas desconhecidas
- Gravidez

3.4. Advertências e precauções especiais de uso

- f. Se alguma paciente mostrar sintomas e/ou sinais de distúrbio tromboembólico, a continuação da utilização do ENAF-150 deve ser reavaliada.
- g. Qualquer paciente que desenvolver um distúrbio agudo da visão, proptose, diplopia, enxaqueca deve ser observada para excluir papiledema ou lesão vascular retiniana antes de continuar o tratamento.
- h. Durante a gravidez, a utilização de ENAF-150 é contraindicada. ENAF-150 não deve ser utilizado como um teste de gravidez.
- i. Após administração do ENAF-150 amenorréia e anovulação podem persistir por até 18 meses, e em casos mais raros por períodos mais longos.
- j. Reacções anafiláticas e anafilactóides foram reportadas em alguns casos.

Precauções:

- h. Antes de utilizar ENAF-150 sugere-se que realize exames aos seios e ao órgão pélvico incluindo um exame de Papanicolau.
- i. A administração de ENAF-150 deve ser feita com cautela para casos de epilepsia, enxaquecas, asma, disfunção cardíaca ou renal porque a progestina pode causar retenção de fluídos.
- j. Se houver sangramento, causas orgânicas devem ser consideradas e deve-se fazer um exame de diagnóstico. Não se aconselha que se use estrogénio como um tratamento adicional de rotina ou de longo prazo para controlar um sangramento excessivo ou prolongado.
- k. Preste atenção a pacientes com um histórico de depressão. Nestes casos o tratamento deve ser descontinuado, caso a depressão reocorra de forma mais grave.
- l. Observa-se uma redução do teste de tolerância de glucose em algumas pacientes que utilizam progestagénio. O mecanismo desta redução permanece incerto. Por esse motivo, pacientes com diabetes devem ser observados durante o tratamento com progestagénio.
- m. O peso corporal pode aumentar com o uso de ENAF-150.
- n. Os exames laboratoriais que se seguem podem ser afectados pela utilização do ENAF-150 :
 - Nível de Plasma de gonadotropina
 - Nível de plasma de progesterona
 - Nível de pregnanediol urinário
 - Nível de plasma de testosterona (nos homens)
 - Nível de plasma de estrogénio (nas mulheres)
 - Nível de plasma de cortisol
 - Teste de tolerância de glucose
- s. A utilização do ENAF-150 pode ocultar o surgimento do sintoma climatérico.
- t. Alguns testes endócrinos e testes da função do fígado podem ser afectados pelo tratamento com ENAF-150. Se estes testes apresentarem resultados anormais em pacientes que estejam a utilizar ENAF-150, recomenda-se que repita os testes 4 a 6 meses após interrupção do tratamento.
- u. Devido ao efeito prolongado e a dificuldade resultante em prever o tempo de ocorrência de sangramento após a injeção, não se recomenda a utilização do ENAF-150 para o tratamento de amenorreia ou sangramento uterino disfuncional secundário.
- v. Os médicos devem ser informados sobre o facto de uma paciente ter sido tratada com progestogénio quando forem submetidas amostras relevantes.

3.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações de medicamentos podem alterar o funcionamento dos mesmos ou aumentar o risco de agravamento dos efeitos secundários. Este documento não

contém todas as possíveis interações de medicamentos. Guarde uma lista de todos os produtos que utiliza (incluindo medicamentos receitados/e não receitados e produtos herbáceos) e partilhe-a com o seu médico e farmacêutico. Não inicie, interrompa, ou altere a dosagem de qualquer um dos medicamentos sem a autorização do seu médico. Alguns dos produtos que podem interagir com este medicamento incluem: acitretina, aminoglutetimida, corticosteróides (tais como hidrocortisona, prednisona), isotretinoína, fenitoína, sulfato de sódio tetradecil, varfarina. Alguns medicamentos podem reduzir a quantidade de medroxiprogesterona no seu sistema. Estes medicamentos incluem aprepitanto, bexaroteno, bosentana, alguns antibióticos de cefalosporina (ceftazidima, cefuroxima), griseofulvina, inibidores de protease de HIV (tais como atazanavir, nelfinavir, ritonavir), outros medicamentos para HIV (efavirenz, nevirapina), alguns medicamentos para narcolepsia (armodafinil, modafinil), rifamicinas (tais como rifampina), muitos medicamentos para epilepsia (tais como barbitúricos, carbamazepina, rufinamida, topiramata), hipericão. Consulte o seu médico ou farmacêutico para obter mais detalhes, e informe ao seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos medicamentos supra listados. Este medicamento pode interferir com alguns testes laboratoriais (incluindo alguns níveis hormonais, testes de tiróide), provavelmente provocando resultados falsos. Assegure-se que o pessoal do laboratório e todos os seus médicos tenham conhecimento que está a utilizar este medicamento.

3.6.Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os médicos devem certificar-se que as pacientes não estão grávidas antes de injeção inicial de ENAF-150, e também que a administração de qualquer injeção subsequente não demore mais de 89 dias (12 semanas e cinco dias).

Crianças de gravidezes indesejadas que ocorram 1 a 2 meses após a injeção de ENAF-150 podem apresentar um risco maior de baixo peso ao nascer, que por sua vez esta associado a um risco maior de infanticídios.

O risco atribuível é baixo porque estes tipos de gravidezes não são comuns. Crianças expostas ao acetato de medroxiprogesterona *in utero* e acompanhadas até a adolescência, não mostraram indícios de quaisquer efeitos adversos a sua saúde incluindo o seu desenvolvimento físico, intelectual, sexual ou social. O acetato de medroxiprogesterona e/ou os seus metabólitos são excretados no leite materno, mas não existem provas para sugerir que isto apresenta qualquer perigo para a criança. Crianças expostas ao acetato de medroxiprogesterona através do leite materno foram estudadas em termos de efeitos no seu desenvolvimento e comportamento até a puberdade. Não foram notados efeitos adversos.

3.7.Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Enaf-150 não afecta a capacidade de conduzir e operar máquinas.

3.8.Efeitos indesejáveis

As reacções adversas que se seguem são compiladas com base na gravidade da condição e não na frequência de ocorrência:

Reacção anafilática

Tromboflebite e embolismo pulmonar

Insónia, nervosismo, fadiga, depressão, tonturas e dores de cabeça

Urticária, prurido, alergia, acne, hirsutismo e alopecia

Náuseas

Sensibilidade mamária e galactorréia

Alterações na erosão do colo uterino e secreções

Diversos: hiperpirexia, alterações no peso e fezes

Reacções locais: dores, alterações na cor da pele e inchaço no local da injeção.

3.9.Sobredosagem

4. Propriedades farmacológicas

4.1.Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: contraceptivo hormonal para uso sistémico

Código ATC: G03AC06

Mecanismo de Acção:

MPA age como um agonista da progesterona, androgénio, e receptores de glicocorticóides (PR, AR, e GR, respectivamente), activando estes receptores com valores de EC50 de aproximadamente 0.01 nM, 1 nM, e 10 nM, respectivamente. Possui afinidade muito baixa e provavelmente completamente insignificante para o estrogénio e receptores de mineralocorticoides (ER e MR, respectivamente).

Apesar dos valores de EC50 de MPA no PR e AR e GR estarem separados por algumas ordens de magnitude, devido ao facto de ser muito potente, e por ser utilizado em doses relativamente elevadas em seres humanos, é pouco provável que a activação geral de cada um dos três receptores seja semelhante. As actividades intrínsecas do MPA ao activar o PR e o AR foram reportadas como sendo pouco equivalentes aquelas da progesterona e di-hidrestesterona (DHT), respectivamente, indicando que é um agonista destes receptores.

Para além dos seus efeitos directos sobre os receptores de esteróides, o MPA, em doses suficientes, inibe os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e hipotalâmico-pituitário-gonadal (HPG), resultando numa supressão de gonadotropina, androgénio, estrogénio, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), e níveis de cortisol assim como concentrações de globulina ligante da hormona do sexo (SHBG).

Há evidências que os efeitos regulamentares do MPA sobre o eixo de HPG são mediados pela activação tanto dos PRs e ARs na glândula pituitária.

Devido aos seus efeitos sobre os níveis de androgénio, o MPA possui propriedades funcionais antiandrógenas fortes, e é utilizado em condições androgena-sensíveis tais como puberdade precoce em rapazes pré-púberes e hipersexualidade nos homens. Mais além, visto que afecta os níveis de estrogénio de forma semelhante, diferente de muitos outros antiandrógenos tais como espironolactona e acetate de ciproterona que tem alta propensão para causar ginecomastia através de simulação indirecta de estrogénio, não se acredita que o MPA possua quaisquer efeitos estrogénicos. Na verdade, devido aos seus efeitos inibidores sobre os níveis de estrogénio, possui efeitos antiestrogénicos, e tem sido utilizado para tratar puberdade precoce em raparigas pré-púberes. Deste modo, o MPA não deve ser utilizado em doses altas sem um estrogénio em mulheres devido ao risco de osteoporose e outros sintomas associados ao hipoestrogenismo. Conforme supracitado, o MPA é um agonista completo potente do AR. A sua activação do AR mostrou ter um papel importante e preponderante sobre os seus efeitos antigonadotrópicos e os seus efeitos benéficos contra o cancro da mama. No entanto, apesar do MPA ter a capacidade de causar efeitos secundários androgénicos tais como acne e hirsutismo em alguns pacientes (especialmente mulheres), raramente o faz, e quando o faz, os efeitos são geralmente suaves, independentemente da dose utilizada. Na verdade, provavelmente devido as suas acções supressivas sobre os níveis de androgénio foi reportado que o MPA é geralmente altamente eficaz em melhorar sintomas pré-existentes de hirsutismo em mulheres com a doença. Mais além o MPA raramente causa quaisquer efeitos androgénicos em crianças com puberdade precoce, mesmo em doses muito altas.

O motivo para a falta geral de efeitos virilizantes com o MPA, apesar de ligar e activar o AR com grande afinidade e o facto desta acção ter um efeito importante em muitos dos seus efeitos psicológicos e terapêuticos não esta inteiramente claro. No entanto, o MPA interage com o AR de forma fundamentalmente diferente em relação a outros agonistas do receptor tais como di-hidrotestosterona (DHT). O resultado desta diferença é que o MPA se liga ao AR com afinidade semelhante e actividade intrínseca a aquela do DHT, mas requer cerca de 100 vezes mais concentrações para indução comparável de transcrição de gene, e ao mesmo não antagonizando a actividade transcripcional de andrógenos normais como o DHT em qualquer concentração. Deste modo, isto pode explicar a baixa propensão do MPA para produzir efeitos secundários androgénicos.

Como um agonista do GR, o MPA possui propriedades de glucocorticóide, e como resultado pode utilizar sintomas da síndrome de *Cushing*, diabetes do tipo 2, e insuficiência adrenal em doses suficientemente altas.

O MPA é um inibidor conhecido de 3α -desidrogenases hidroxisteróides. Esta enzima é necessária para a síntese de neuroesteróides endógenos alopregnanolona, THDOC, e 3α -androstane diol. Estes neuroesteróides possuem efeitos antidepressivos e ansiolíticos, e o bloqueio da sua produção pode ser a causa dos sintomas de depressão, ansiedade, e irritabilidade que são por vezes registados durante o tratamento com MPA.[29][30] Na verdade outros medicamentos que são conhecidos como bloqueadores de síntese destes neuroesteróides, tais como inibidores de 5α -

reductase como finasterida, foram igualmente associados a sintomas de depressão e ansiedade.

Apesar do MPA e do medicamento de acetato de megestrol (que é um análogo difícil) foram extensivamente utilizados como estimulantes de apetite, o mecanismo de acção dos seus efeitos benéficos sobre o apetite não estão totalmente claros. No entanto, glucocorticóide, citoquinas, e mecanismos possivelmente relacionados a anabolizantes são todos vistos como estando possivelmente envolvidos em mecanismos anabólicos, e um número de alterações posteriores foram implicadas incluindo estímulo da liberação de neuropeptídeo Y no hipotálamo, modulação de canais de cálcio no hipotálamo ventromedial, e inibição da secreção das citoquinas pró-inflamatórias incluindo g IL-1 α , IL-1 β , IL-6, e TNF- α , acções que foram todas associadas a um aumento de apetite.

4.2. Propriedades farmacocinéticas

MPA é bem absorvido de forma oral e através de injeção intramuscular, aumentando após 2 a 4 horas para o anterior. A meia vida é de 12 a 17 horas para a dose oral, e 40 a 50 dias para injeção intramuscular. O MPA liga-se a albumina no sangue, e é primeiramente metabolizado através do fígado através da hidroxilação e conjugação. O MPA Intramuscular é liberado devagar; uma dose de 150 mg é inicialmente detectável na corrente sanguínea 30 minutos após a injeção, estabilizando-se em 1.0 ng/mL durante três meses, seguido de uma redução gradual que dura até nove meses em algumas mulheres. Os níveis altos de MPA no sangue inibem a hormona luteinizante e a ovulação durante alguns meses, com uma redução acompanhada do soro de progesterona para níveis abaixo de 0.4 ng/ml. A ovulação retoma assim que os níveis de sangue de MPA reduzem para menos de 0.1 ng/ml. O estradiol permanece em aproximadamente 50 pg/nl por aproximadamente quatro meses após a injeção (com uma variação de aproximadamente 10-92 pg/nl após alguns anos de utilização), aumentando assim que os níveis de MPA reduzem para menos de 0.5 ng/ml.

Afrontamentos são raros enquanto que o MPA é encontrado em níveis significativos da corrente sanguínea, e a mucosa vaginal permanece húmida e rugosa. O endométrio atrofia-se, com glândulas pequenas e direitas e um estroma que é descidualizado. O muco cervical permanece viscoso. Devido aos seus níveis de sangue estáveis durante um período longo e vários efeitos que evitam a fertilização, o MPA é um método bastante eficaz para a prevenção da gravidez..

4.3. Dados de segurança pré-clínica

Indisponíveis

5. Informações farmacêuticas

5.1.Lista de excipientes

- Polietilenoglicol 6000
- Polissorbato 80
- Cloreto de Sódio
- Metilparabeno
- Propilparabeno
- Álcool Benzílico
- Água para Injecção

5.2.Incompatibilidades

Não Aplicável.

5.3.Prazo de validade

60 meses.

5.4.Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30⁰ C.

5.5.Natureza e conteúdo do recipiente

Enaf-150 é embalado em frascos de vidro de 3ml cobertos com um vedante de borracha de bromobutil vermelho um *flip off* azul com tampa de alumínio.

A embalagem principal é produzida dos seguintes materiais:

- Frasco de 3mL
Material: Vidro de Tipo I Transparente
- Frasco com vedante de borracha vermelho de 13 mm
Material: Bromobutil

Embalagem secundária:

- *Flip Off* de alumínio, cor: azul.
Material: Homopolímero de Propileno de Alumínio

6. Titular da autorização de introdução no mercado (deve ser adicionado o nome e endereço do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante do produto acabado, se diferente do titular da AIM,

**devem ser incluídos todos os locais de fabrico aprovados devem ser listados
no RCM**

Nome da Empresa : DKT Mozambique
Endereço : Avenida Cahora Bassa , nr. 26, Sommerschield
País : Moçambique
Telefone/Fax : +258 21 415 47 /+258 84 305 27 85

Fabricantes

Nome da Empresa : PT. Harsen Laboratories
Endereço : Jl. Raya Bogor KM 24.6 Jakarta Timur – 13750
País : Indonésia
Telefone/Fax : +62 21 8404433 / +62 21 8411643
Email : qa_harsen@yahoo.com ; reg@harsen.co.id

7. Número(s) de registo/número de autorização de introdução no mercado

Nº de Registo: 2266

**8. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no
mercado**

Data da 1ª aprovação: 10 Maio de 2011

APROVADO PELA ANARME,IP A 11/05/2011