



**DEMEDROX<sup>®</sup>**  
**(acetato de medroxiprogesterona)**

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Suspensão Injetável

150 mg/mL

# DEMEDROX<sup>®</sup>

acetato de medroxiprogesterona



## Suspensão Injetável

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Suspensão injetável 150 mg/mL: embalagem contendo 1 ampola de 1 mL

Suspensão injetável 150 mg/mL: embalagem contendo 1 seringa preenchida de 1 mL

#### VIA INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

acetato de medroxiprogesterona ..... 150 mg

Excipientes: polissorbato 80, macrogol, cloreto de sódio, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

DEMEDROX 150 mg (acetato de medroxiprogesterona) suspensão injetável é indicado como contraceptivo (supressão da ovulação). 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 sorológico antes de realizar uma nova aplicação de DEMEDROX 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 (ver item “05. Advertências e Precauções Especiais” – “Perda da Densidade Mineral Óssea” e item “03. Características Farmacológicas” – “Estudos Clínicos” – “Estudos de Densidade Mineral Óssea”), uma avaliação do risco/benefício, que também considere a diminuição da densidade mineral óssea ocorrida durante a gravidez e lactação, deve ser considerada.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Dados de Eficácia

O acetato de medroxiprogesterona apresenta eficácia como agente contraceptivo (Schwallie & Assenzo, 1973; Anon, 1986).

#### 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 em um número de efeitos farmacológicos descritos 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, determinando a redução da espessura do endométrio. Como resultado, há uma atividade contraceptiva.

##### Estudos Clínicos

##### Estudos de Densidade Mineral Óssea

##### Alterações da Densidade Mineral Óssea em Mulheres Adultas

Um estudo clínico controlado, em mulheres adultas, usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) para contracepção por até 5 anos, mostrou uma diminuição média de 5-6% da densidade mineral óssea na coluna lombar e no quadril, comparado à mudança não significativa da densidade mineral óssea no grupo controle. A redução na densidade mineral óssea foi mais pronunciada durante os dois primeiros anos de uso, com declínios menores nos anos 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 quadril total e colo femoral foram semelhantes.

Após a interrupção do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM), houve recuperação progressiva da densidade mineral óssea em relação aos valores basais durante o período de 2 anos pós tratamento. Após 2 anos sem tratamento, o déficit da densidade mineral óssea caiu para aproximadamente 2,1% na coluna e quadril. Um tratamento de maior duração foi associado a uma taxa mais lenta de recuperação da densidade mineral óssea (ver item “05. Advertências e Precauções Especiais” – “Perda da Densidade Mineral Óssea”).

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

Um estudo clínico aberto não randomizado em meninas adolescentes (12-18 anos) usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM a cada 3 meses por até 240 semanas (4,6 anos)) para contracepção, também mostrou um declínio significativo na densidade mineral óssea em relação ao basal. Entre os pacientes que receberam  $\geq 4$  injeções por um período de 60 semanas, a diminuição média da densidade mineral óssea na coluna lombar foi de -2,1% após 240 semanas, a diminuição média total no quadril e colo femoral foi de -6,4% e -5,4%, respectivamente. Com base na média das alterações, o acompanhamento pós-tratamento demonstrou que a densidade mineral óssea da coluna lombar recuperou-se ao nível basal aproximadamente 1 ano após a descontinuação do tratamento e a densidade mineral óssea do quadril recuperou-se ao nível basal aproximadamente 3 anos após a descontinuação do tratamento. Em contrapartida, pacientes não tratados demonstraram aumento da densidade mineral óssea média nas 240 semanas de 6,4%, 1,7% e 1,9% para coluna lombar, quadril total e colo femoral, respectivamente (ver item “05. Advertências e Precauções Especiais” – “Perda da Densidade Mineral Óssea”).

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

**Absorção:** após administração intramuscular, o acetato de medroxiprogesterona é lentamente liberado, resultando em um nível baixo, mas persistente na circulação. Imediatamente após uma injeção intramuscular de 150 mg/mL de acetato de medroxiprogesterona, as concentrações séricas foram de  $1,7 \pm 0,3$  nmol/L. Duas semanas mais tarde, os níveis foram de  $6,8 \pm 0,8$  nmol/L. O tempo médio para o pico é de aproximadamente 4 a 20 dias após uma dose intramuscular. Os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona são reduzidos gradualmente e permanecem relativamente 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  $20 \pm 3$  litros. O acetato de medroxiprogesterona atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (ver item “05. Advertências e Precauções” – “Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação”). Baixos níveis de acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (ver item “05. Advertências e Precauções” – “Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação”) que receberam 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular.

**Metabolismo:** o acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

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

Após a descontinuação da medicação, as mulheres com peso corpóreo mais baixo engravidam mais rapidamente que aquelas com peso maior. Não se conhece o efeito de doença hepática e/ou renal na farmacocinética do acetato de medroxiprogesterona.

#### **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**

DEMEDROX 150 mg é contraindicado a 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; a pacientes com história de aborto retido.

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

DEMEDROX 150 mg injetável não é indicado antes da menarca (primeira menstruação).

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Gerais**

No caso de perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com DEMEDROX 150 mg, aconselha-se investigação diagnóstica.

DEMEDROX 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 o tratamento com DEMEDROX 150 mg.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Portanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com DEMEDROX 150 mg.

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

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de DEMEDROX 150 mg pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides plasmáticos/urinários (cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas plasmáticas/urinárias (LH e FSH);
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser readministrada até realização de exames. Se os exames revelarem papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

O acetato de medroxiprogesterona não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos (tromboflebite, embolia pulmonar, alterações cerebrovasculares e trombose da retina), entretanto, DEMEDROX 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 DEMEDROX 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 (progestáno 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 Apenas progestáno	0,1 0,5	3
DIU Progestasert Cobre T380A	2,0 0,8	3
Preservativo masculino (camisinha)	2	12
Diafragma	6	18
Pessário	6	18
Espermicidas	3	21
Esponja vaginal mulheres múltiparas mulheres nulíparas	9 6	28 18
Abstinência periódica	1-9	20
Coito interrompido	4	18
<b>Nenhum método</b>	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.

O médico deve estar alerta para a possibilidade de ocorrer gravidez ectópica nas pacientes tratadas com DEMEDROX 150 mg que engravidarem ou se queixarem de dor abdominal intensa.

O exame físico preliminar da paciente e seu acompanhamento devem incluir uma avaliação adequada da mama e de órgãos pélvicos, bem como o teste de Papanicolaou.

O uso de DEMEDROX 150 mg pode mascarar o aparecimento do climatério.

Devido à sua ação prolongada e à consequente dificuldade em prever o tempo de sangramento após a injeção, DEMEDROX 150 mg não é recomendado para tratamento de amenorreia secundária ou sangramento uterino funcional. Nessas condições recomenda-se a terapia por via oral.

**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 DEMEDROX 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**

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrógeno sérico em mulheres na pré-menopausa e está associado a perda significativa da densidade mineral óssea devido ao ajuste do metabolismo ósseo para um nível mais baixo de estrógeno. Esta perda da densidade mineral óssea é particularmente preocupante durante a adolescência e início da fase adulta, um período crítico do crescimento ósseo. A perda óssea é maior com o aumento da duração do uso e pode não ser completamente reversível. Não se sabe se o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável irá reduzir o pico de massa óssea em mulheres mais jovens e aumentar o risco de fraturas osteoporóticas ao longo da vida. Tanto em mulheres adultas e adolescentes, a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento parece ser substancialmente reversível após a descontinuação de injeções de acetato de medroxiprogesterona e o aumento da produção de estrógeno ovariano (ver item “03. Características Farmacológicas” – “Estudos de Densidade Mineral Óssea”).

Um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o efeito do acetato de medroxiprogesterona injetável na incidência de fraturas ósseas foi conduzido com 312.395 mulheres que utilizam contraceptivos no Reino Unido. As taxas de incidência de fraturas foram comparadas entre pacientes que utilizavam acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) e pacientes que utilizam contraceptivos, mas que nunca haviam usado DMPA. A razão da taxa de incidência (RTI) para qualquer fratura durante o período de acompanhamento (média = 5,5 anos) foi de 1,41 (IC 95% 1,35, 1,47). Entre a sub-coorte de dados antes e após o primeiro relato de tratamento com contraceptivo (n = 166.367), comparações foram realizadas para o período de acompanhamento e também para o período de 6 meses antes do primeiro relato de tratamento com contraceptivo. Comparando as pacientes que utilizam DMPA com as pacientes que não utilizam, a RTI para qualquer fratura pré-tratamento (RTI 1,28, IC 95% 1,07, 1,53) foi comparável ao RTI pós-tratamento (RTI 1,37, IC 95% 1,29, 1,45). Os resultados gerais dão suporte à conclusão de que a alta incidência de fraturas entre pacientes que utilizam DMPA neste estudo ocorre principalmente devido ao resultado de outros fatores do que à exposição ao DMPA.

O acetato de medroxiprogesterona injetável deve ser utilizado como método contraceptivo a longo-prazo (mais do que 2 anos), apenas se outros métodos contraceptivos forem inadequados. A densidade mineral óssea deve ser avaliada quando uma mulher precisar utilizar o acetato de medroxiprogesterona a longo-prazo. Nas adolescentes, a interpretação dos resultados de densidade mineral óssea deve ser feita levando em conta a idade da paciente e a maturidade esquelética.

Outro método contraceptivo deve ser considerado 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, como 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.

### **Contracepção**

Na maioria das mulheres que utilizam DEMEDROX 150 mg observa-se uma modificação do seu padrão de sangramento menstrual (por ex.: sangramento irregular ou imprevisível, raramente, sangramento contínuo ou abundante). Quando as mulheres continuam a usar DEMEDROX 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.

Após injeções repetidas, a amenorreia e a anovulação podem persistir por até 18 meses e, em raros casos, por períodos ainda mais longos.

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 DEMEDROX 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, de 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. O risco relativo aumentado (RR) de 2,19 (Intervalo de Confiança = IC 95% 1,23 a 3,89) foi associado ao uso de acetato de medroxiprogesterona por mulheres nas quais a primeira exposição ao medicamento ocorreu nos 4 anos anteriores e com idade inferior a 35 anos. Entretanto, o RR global para pacientes que utilizam frequentemente acetato de medroxiprogesterona 150 mg foi de apenas 1,2 (IC 95% 0,96 a 1,52). Outras análises recentes mostraram resultados semelhantes no RR de câncer de mama associado ao uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg.

DEMEDROX 150 mg possui efeito contraceptivo prolongado. O tempo médio da concepção (para pacientes com capacidade para tal) após a suspensão do medicamento é de 10 meses, com uma variação de 4 a 31 meses, independentemente da duração do uso.

Pacientes em terapia com acetato de medroxiprogesterona apresentaram tendência de aumento de peso durante o tratamento.

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

As pacientes devem ser alertadas para o fato de que DEMEDROX 150 mg não protege contra a infecção pelo HIV (AIDS), nem contra outras doenças sexualmente transmissíveis.

### **Uso durante a Gravidez**

DEMEDROX 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 um a dois meses após a injeção de acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável, podem estar sob risco aumentado de baixo peso ao nascer que, por sua vez, está associado ao risco aumentado de morte

neonatal. O risco atribuível é baixo, uma vez que tais gestações são incomuns (ver item “03. Características Farmacológicas”). Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando DEMEDROX 150 mg, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**DEMEDROX é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **Uso durante a Lactação**

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente (ver item “03. Características Farmacológicas”).

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Os efeitos de DEMEDROX 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.

**aminoglutetímida:** a aminoglutetímida administrada concomitantemente com DEMEDROX pode deprimir significativamente as concentrações séricas de acetato de medroxiprogesterona. Usuários de DEMEDROX 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**

Certos testes de função endócrina e, possivelmente, hepática, podem ser afetados pelo tratamento com DEMEDROX 150 mg. Portanto, se esses testes resultam anormais em pacientes sob terapia com essa medicação, recomenda-se que sejam repetidos após a retirada do fármaco.

O patologista clínico deve ser informado do tratamento com progestágeno, quando forem enviadas amostras relevantes.

Os seguintes resultados laboratoriais podem ser afetados pelo uso de progestágenos, inclusive DEMEDROX 150 mg:

Aumento do iodo ligado à proteína, aumento do iodo ligado à proteína extraível pelo butanol e diminuição dos valores de captação de T3; aumento dos valores dos testes de coagulação para a protrombina (Fator II) e Fatores VII, VIII, IX e X; aumento nos testes de bromossulfaleína e outros testes de função hepática; alteração nos testes de tolerância à glicose e no teste de metirapona. Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona no metabolismo lipídico são inconsistentes: foram observados tanto aumentos quanto reduções nos níveis de colesterol total, de triglicérides e das lipoproteínas de baixa (LDL) e alta densidade (HDL); diminuição da concentração de hormônio sexual ligado à globulina; diminuição dos níveis de gonadotrofina; diminuição dos níveis de esteroides plasmáticos e urinários (por ex. progesterona, estradiol, pregnanodiol, testosterona, cortisol).

O médico/laboratório deve ser avisado de que a terapia com DEMEDROX pode alterar os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos: a) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de esteróides (por exemplo, a progesterona, estradiol, pregnanodiol, testosterona, cortisol); b) Diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de gonadotrofinas; c) Diminuição dos níveis de globulina ligada aos hormônios sexuais; d) Aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG (globulina de ligação ao hormônio tireoidiano), diminuição da captação de T3 livre; e) Os valores do teste de coagulação para protrombina (Fator II), e Fatores VII, VIII, IX e X podem aumentar; f) Sulfobromoftaleína e outros valores dos testes da função hepática podem ser aumentados; g) Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona no metabolismo lipídico são inconsistentes. Aumentos e diminuições do colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) têm sido observados em estudos.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° a 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

**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.**

**Aspecto físico:** suspensão branca homogênea.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A ampola e a seringa preenchida de DEMEDROX 150 mg, devem ser vigorosamente agitados antes do uso para garantir que a dose a ser administrada represente uma suspensão uniforme.

A dose recomendada para contracepção (supressão da ovulação) é de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona (1 mL de DEMEDROX 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.

Para assegurar que a paciente não esteja grávida no momento da primeira administração, é importante que a injeção 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 amamentando a criança ao seio. Caso a paciente esteja amamentando exclusivamente, a administração de DEMEDROX 150 mg deve ser realizada somente a partir da 6ª semana pós-parto.

Se o período entre as injeções for maior do que 13 semanas (91 dias), o médico deve certificar-se que a paciente não esteja grávida antes da administração da medicação. A eficácia do tratamento depende da adesão ao esquema de dosagem de DEMEDROX 150 mg.

A dose não necessita ser ajustada ao peso corporal.

#### **Trocando outros anticoncepcionais por DEMEDROX 150 mg**

A troca de outro método anticoncepcional para DEMEDROX 150 mg deve ser feita de forma que o efeito contraceptivo seja garantido com base no mecanismo de ação de ambos os métodos. Por exemplo, uma paciente que esteja trocando um anticoncepcional oral por DEMEDROX 150 mg deve tomar a primeira injeção de DEMEDROX 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) (ver item “03. Características Farmacológicas” – “Estudos Clínicos” – “Alterações da Densidade Mineral Óssea em Meninas Adolescentes (12-18 anos de idade)”).

Excluindo aspectos relacionados à perda da densidade mineral óssea, espera-se que a segurança e eficácia do acetato de medroxiprogesterona IM sejam a mesma para adolescentes pós-menarca e mulheres adultas.

#### **Instruções Especiais para o Uso da Seringa Preenchida**

Agitar vigorosamente para homogeneizar a suspensão. Remover o protetor da seringa, e encaixar cuidadosamente a agulha. Remover o protetor da agulha e aplicar a injeção. A seringa preenchida destina-se a uso único.

#### **Incompatibilidades**

As formas injetáveis não devem ser misturadas com qualquer outro agente.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** retenção de líquidos, dor de cabeça, nervosismo, dor ou desconforto abdominal, sangramento uterino anormal (menstruação fora do período esperado, irregular, aumentada, diminuída), amenorreia (ausência de menstruação) e variações de peso.

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** diminuição da libido ou ausência de orgasmo, depressão, insônia, tontura, ondas de calor, distensão abdominal (aumento do volume), náusea (enjoo), acne (espinhas), queda de cabelo, *rash* (erupção cutânea), dor nas costas, leucorreia (corrimento), mastodinia (dor nas mamas), sensibilidade nas mamas, fadiga (cansaço) e astenia (fraqueza).

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** convulsões, sonolência, icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa), crescimento anormal de pêlos, prurido (coceira), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira) e galactorreia (secreção de leite pelas mamas).

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** pirexia (febre).

**Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** anovulação prolongada (períodos prolongados sem ovulação), vaginite (inflamação na vagina), distúrbios tromboembólicos, distúrbios da função hepática (alteração da função do fígado), reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) (por ex.: reações de anafilaxia e anafilactoides, angioedema), artralgia (dor nas articulações), câibras nas pernas, dor pélvica, reações no local da injeção, redução da tolerância à glicose (alteração dos exames que medem a quantidade de glicose no sangue), perda da densidade mineral óssea (perda de cálcio dos ossos).

#### **Reações Adversas Pós-comercialização**

Na experiência pós-comercialização foram relatados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas relatadas por pacientes utilizando acetato de medroxiprogesterona IM.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

O tratamento de superdosagem deve ser sintomático e de suporte.

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro MS – 1.0497.1189

#### **UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90  
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000  
CNPJ: 60.665.981/0001-18  
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas  
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:  
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4550  
Bairro São Cristovão – Pouso Alegre – MG  
CEP: 37550-000 – CNPJ: 60.665.981/0005-41  
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





### Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
0564988/13-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	12/07/2013	Versão inicial
Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2013	Não se aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Correções ortográficas;</li> <li>- Padronização de disposição das informações;</li> <li>- Atualização de acordo com Bula Padrão publicada em 04/10/2013</li> </ul>