



DEMEDROX[®]
(acetato de medroxiprogesterona)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Suspensão injetável

150 mg/mL

DEMEDROX[®]

acetato de medroxiprogesterona



Suspensão injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

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

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

acetato de medroxiprogesterona 150 mg

Excipientes: polissorbitato 80, macrogol 4000, cloreto de sódio, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DEMEDROX (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 DEMEDROX.

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 “Perda da densidade mineral óssea” no subitem “Advertências e precauções especiais” no item “5. Advertências e precauções” e subitens “Estudos clínicos” e “Estudos de densidade mineral óssea” no item “3. Características farmacológicas”), uma avaliação do risco/benefício, que também considere a diminuição da densidade mineral óssea que ocorre durante a gravidez e/ou lactação, deve ser considerada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de eficácia

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

Referência bibliográfica

Kaunitz AM, Rosenfield A. Injectable contraception with depot medroxiprogesterone acetate. Current Status. Drugs 1993;45(6):857-865.

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 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 (ver subitem “Advertências e precauções especiais – perda de densidade mineral óssea” no item “5. Advertências e precauções”).

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 (ver “Gravidez” e “Lactação” no subitem “Advertências e precauções especiais” no item “5. Advertências e precauções”). Baixos níveis de

acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (ver “Gravidez” e “Lactação” no subitem “Advertências e precauções especiais” no item “5. Advertências e precauções”) 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

DEMEDROX 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 progressiva de distúrbios tromboembólicos ou cerebrovasculares; a pacientes com história de aborto retido.

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

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com DEMEDROX, devem ser investigadas.

DEMEDROX 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 DEMEDROX.

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

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

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de DEMEDROX 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.

DEMEDROX não é recomendado a pacientes com história de tromboembolismo venoso. A descontinuação do medicamento é recomendada a pacientes que desenvolveram tromboembolismo venoso durante o tratamento com DEMEDROX.

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		3
Combinada	0,1	
Apenas progestágeno	0,5	
DIU		3
Progestasert	2,0	
Cobre T380A	0,8	
Preservativo masculino (camisinha)	2	12
Diafragma	6	18
Pessário	6	18

Espermicidas	3	21
Esponja vaginal	9	28
mulheres múltíparas	6	18
mulheres nulíparas		
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 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 (DMO)

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrogênio 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 estrogênio. 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 estrogênio ovariano (ver subitem “Estudos de densidade mineral óssea” no item “3. Características farmacológicas”). 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 no quadril total e 4,6 anos no colo femoral (ver “Recuperação após o tratamento em adolescente do sexo feminino” no subitem “Estudos de densidade mineral óssea” no item “3. Características farmacológicas”).

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 (ver “Alterações da densidade mineral óssea em mulheres adultas” no subitem “Estudos de densidade mineral óssea” no item “3. Características farmacológicas”). 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 (ver “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” no subitem “Estudos de densidade mineral óssea” no item “3. Características farmacológicas”).

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 DEMEDROX 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 acetato de medroxiprogesterona 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 DEMEDROX, 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.

DEMEDROX 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 acetato de medroxiprogesterona 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 DEMEDROX não protege contra infecções conhecidas como doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), inclusive infecções pelo HIV (AIDS). DEMEDROX 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 acetato de medroxiprogesterona, 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 casual 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 casual e sobre como minimizar seu risco de contrair o HIV.

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

Gravidez e lactação

Gravidez

DEMEDROX 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 DEMEDROX são incomuns (ver subitem “Propriedade farmacocinéticas – Distribuição” no item “3. 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.

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 subitem “Propriedade farmacocinéticas – Distribuição” no item “3. Características farmacológicas”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Os efeitos de DEMEDROX 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, bosentan, 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 esteroides sintéticos.

- **aminoglutetimida:** a aminoglutetimida 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 quaisquer 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 DEMEDROX pode alterar os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos: a) diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de esteroides (por exemplo, a progesterona, estradiol, pregnandiol, 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, devem ser vigorosamente agitadas 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 DEMEDROX administrado 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 DEMEDROX 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 DEMEDROX.

A dose não necessita ser ajustada ao peso corporal.

Trocando outros anticoncepcionais por DEMEDROX

A troca de outro método anticoncepcional para DEMEDROX 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 deve tomar a primeira injeção de DEMEDROX 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 subitem “Alterações da densidade mineral óssea em meninas adolescentes” no item “3. Características farmacológicas”).

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 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 4.200 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 anafilactoides, angiodema
Distúrbios endócrinos				Anovulação prolongada
Distúrbios psiquiátricos	Nervosismo	Depressão, redução da libido	Insônia	Anorgasmia
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura	Convulsão, sonolência	
Distúrbios vasculares			Fogachos	Embolismo, trombose
Distúrbios gastrintestinais	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	Sangramento uterino disfuncional (irregular,	Vaginite, amenorreia, dor nas mamas

		mamas	aumento, redução, <i>spotting</i>), galactorreia, dor pélvica	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Retenção de fluido, astenia		Pirexia, fadiga, reação no local da injeção*, atrofia persistente no local da injeção*, nódulos/protuberância no local da injeção*, dor/sensibilidade no local da injeção*
Exames laboratoriais	Aumento de peso, redução de peso			Redução da densidade óssea, diminuição da tolerância à glicose
*eventos adversos identificados pós-comercialização				

Eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

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. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG CEP: 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 27/11/2019.



Anexo B
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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
_/01/2020	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_/01/2020	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_/01/2020	COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
31/10/2018	1112852/18-6	10756 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	31/10/2018	1112852/18-6	10756 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	31/10/2018	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
26/10/2018	1036317/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/10/2018	1036317/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/10/2018	DIZERES LEGAIS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
31/08/2017	1852151/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	31/08/2017	1852151/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	31/08/2017	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	suspensão injetável 150 mg/mL

		de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12				
06/09/2016	2256375/16-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2016	2256375/16-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2016	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
23/11/2015	1015505/15-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2015	1015505/15-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
20/11/2013	0973119/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2013	0973119/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2013	-Correções ortográficas; - Padronização de disposição das informações.	VP VPS	suspensão injetável 150 mg/mL

12/07/2013	0564988/13-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0564988/13-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Versão inicial	VP VPS	suspensão injetável 150 mg/mL
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	----------------	-----------	-------------------------------------