

Desenvolvimento Material de Embalagem - (DME)

<p>BULA: DEMEDROX 150 MG/ML 4004956</p>	<p>Dimensão: 300 x 150 mm Escala: 100 % Plataforma: MAC Software: INDESIGN CS5 Prova: 10 Criado por: AST DESIGN P7 - 11/05/2010 Adequado por: ED CARLOS P10 - 23/08/2011 Revisado por: DME - Camila</p>	<p>ATENÇÃO: As cores desta prova são indicativas. A Impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.</p> <p>■ Pantone Process Black U</p>
<p>Anotações:</p> <p>Adequação da nova regra ortográfica. -Alteração do Farm. Resp. de Ishii pra Florentino. -Alteração do código 026885/4001387 para 4004956. - Revisão de todo texto; - Alteração no nome do fabricante: Eurofarma, para: Neckerman; - Inclusão de Registrado por: Acima do nome da UQ e Fabricado por: acima do nome do fabricante Neckerman.</p>		

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 pós-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 **Demedrox** 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 aumento do risco relativo (RR) de 2,19 (Intervalo de Confiança = IC 95% 1,23 a 3,89) foi associado ao uso de **Demedrox** 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 **Demedrox** 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 **Demedrox** 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 **Demedrox** 150 mg 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 progestagônicos durante o primeiro trimestre da gravidez e anomalias genéticas em fetos. Crianças nascidas de mães com gravidez acidental a um 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 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). 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.

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

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 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de aminoglutetimida e altas doses de **Demedrox** (acetato de medroxiprogesterona) 150 mg, pode diminuir significativamente os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona. As pacientes que utilizam altas doses de **Demedrox** 150 mg devem ser alertadas para a possibilidade de redução da eficácia com o uso de aminoglutetimida.

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 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, dos triglicérides e do colesterol 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).

REAÇÕES ADVERSAS

Infecções e infestações: vaginite.

Sistema imune: reações de hipersensibilidade (por ex.: reações de anafilaxia e anafilactoides, angioedema).

Endócrino: anovulação prolongada.

Metabolismo e nutrição: retenção hídrica, variações de peso.

Psiquiátrico: depressão, diminuição da libido ou anorgasmia, insônia, nervosismo.

Sistema nervoso: convulsões, tontura, cefaleia, sonolência.

Vascular: distúrbios tromboembólicos, ondas de calor.

Gastrointestinal: dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, náusea.

Hepatobiliar: icterícia.

Pele e Tecido subcutâneo: acne, alopecia, hirsutismo, prurido, *rash*, urticária.

Musculosquelético e tecido conjuntivo e ósseo: artalgia, dor nas costas, câibras nas pernas.

Sistema reprodutivo e mama: sangramento uterino anormal (irregular, aumento, redução), amenorreia, leucorreia, dor pélvica, galactorreia, mastodinia, sensibilidade nas mamas.

Geral e local da administração: fadiga, astenia, reações no local da injeção, pirexia. **Laboratorial:** redução da tolerância à glicose, distúrbios da função hepática, perda da densidade mineral óssea.

Reações Adversas Pós-comercialização

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

POSOLOGIA

A ampola e a seringa preenchida de **Demedrox** (acetato de medroxiprogesterona) 150 mg, devem ser vigorosamente agitadas 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) (vide “Propriedades Farmacodinâmicas – 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.

SUPERDOSAGEM

O tratamento de superdosagem deve ser sintomático e de suporte.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho

Registro MS – 1.0497.1189

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP

CEP 06900-000 – SAC 0800 11 1559

CNPJ 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenacs

CRF-SP nº 49136

Fabricado por:

NECKERMAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua das Perobiras, 1422 – São Paulo – SP – CEP 05879-470

Demedrox

acetato de medroxiprogesterona

Suspensão Injetável



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão injetável 150 mg/mL: embalagem com 1 e 25 ampolas de 1mL.

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

USO ADULTO

VIA INTRAMUSCULAR

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:
acetato de medroxiprogesterona 150 mg
Excipientes: polissorbitato, macrogol, cloreto de sódio, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:

Demedrox 150 mg é indicado como agente contraceptivo (supressão da ovulação).

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:

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

PRAZO DE VALIDADE:

24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

Este produto é contraindicado a mulheres grávidas ou que suspeitem estar grávidas. O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao bebê. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO:

Agite antes de usar.

Demedrox 150 mg deve ser administrado por via intramuscular, 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 você deve excluir gravidez através de um teste sorológico antes de realizar uma nova aplicação de **Demedrox** 150 mg. Antes do término das 13 semanas procure seu médico para programar a data correta da nova aplicação. Este medicamento tem uma grande eficácia anticoncepcional, desde que usado rigorosamente segundo a orientação de seu médico. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com **Demedrox** 150 mg, tais como: vaginite, retenção de líquidos, variações de peso, diminuição da libido ou ausência de orgasmo, insônia, convulsões, depressão, tontura, dor de cabeça, nervosismo, sonolência, distúrbios tromboembólicos, ondas de calor, dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal (aumento do volume), náusea, distúrbios da função do fígado, pele amarelada (icterícia), acne, perda de cabelo, aumento de pelos, coceira, erupções cutâneas, urticária, dor nas articulações, dor nas costas, câibras nas pernas, sangramento uterino anormal (irregular, aumento, redução), ausência de menstruação, corrimento, dor abdominal, períodos prolongados sem ovulação, secreção de leite pelas mamas, sensibilidade nas mamas, reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) (por ex.:

4004956 - 300 x 150 mm - Laetus 062



reações de anafilaxia e anafilactoides, angioedema), cansaço, reações no local da injeção, febre, redução da tolerância à glicose, perda de cálcio dos ossos (vide “Reações Adversas”). Na experiência pós-comercialização foram relatados casos raros de osteoporose, incluindo fraturas por pacientes utilizando **Demedrox** 150 mg. O efeito adverso mais comum relatado com o uso de **Demedrox** 150 mg é uma alteração no ciclo menstrual normal. Durante o primeiro ano de uso deste medicamento você poderá observar um ou mais dos seguintes efeitos: sangramento irregular ou imprevisto, aumento ou diminuição do sangramento menstrual ou ausência completa de sangramento menstrual. Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais graves. Não é normal ocorrer sangramento contínuo ou abundante em excesso; nesse caso, procure seu médico imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:

Demedrox 150 mg pode interagir com outros medicamentos, como a aminoglutetimida.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com **Demedrox** 150 mg.

CONTRAINDICAÇÕES:

Demedrox 150 mg é contraindicado a pacientes grávidas ou com suspeita 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 a doença ou suspeita de doença maligna mamária; a pacientes com doenças tromboembólicas e a pacientes com disfunção hepática grave; a pacientes com história de aborto retido.

ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:

A perda da densidade mineral óssea (osteoporose) pode ocorrer em mulheres na pré-menopausa que utilizam acetato de medroxiprogesterona injetável por longo prazo (vide “Advertências e Precauções Especiais”).

É recomendado que se tenha uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Se realizar exames laboratoriais, informe ao médico patologista que está em tratamento com **Demedrox** 150 mg.

Informe ao seu médico se você tem ou teve depressão.

Informe ao seu médico se você é diabética.

Procure seu médico se ocorrer perda completa ou parcial súbita de visão ou no caso de instalação súbita de proptose (olhos saltados), visão dupla ou enxaqueca.

Este medicamento não a protege contra a infecção pelo HIV (AIDS), nem contra outras doenças sexualmente transmissíveis.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17α-hidroxi-6α-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 andrógenos para estrogênos).

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, evita 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

Em um estudo clínico controlado em mulheres adultas usando acetato de medroxiprogesterona injetável (150 mg IM) por até 5 anos para contraceção, 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, 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 (vide “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 contraceção, também mostrou um declínio significativo na densidade mineral óssea em relação ao basal. Entre os pacientes que receberam >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 no quadril total e colo femoral foi de - 6,4% e -5,4%, respectivamente. 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 5,1%, 1,1% e 1,5% para coluna lombar, quadril total e colo femoral, respectivamente (vide “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±0,3 nmol/L. Duas semanas mais tarde, os níveis foram de 6,8± 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 constante 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 hematocefálica e a barreira placentária (vide “Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação”). Baixos níveis de acetato de medroxiprogesterona foram detectados no leite de mulheres lactantes (vide “Advertências e Precauções – Uso durante a Gravidez e Uso durante a Lactação”) que receberam 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por via intramuscular.

Metabolismo: o acetato de medroxiprogesterona é metabolizado no fígado.

Eliminação: a meia-vida de eliminação após uma injeção intramuscular única é de cerca de 6 semanas. O acetato de medroxiprogesterona é excretado principalmente nas fezes, via secreção biliar. Aproximadamente 30% de uma dose intramuscular é excretado na urina após 4 dias. 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 **Demedrox** (acetato de medroxiprogesterona) 150 mg.

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 beagles. 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 antiferilidade e, em casos de altas doses, pode-se esperar diminuição da fertilidade até que o tratamento termine.

INDICAÇÕES

Demedrox (acetato de medroxiprogesterona) 150 mg 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 (vide “Advertências e Precauções Especiais – Perda da Densidade Mineral Óssea” e “Propriedades Farmacodinâmicas – 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.

CONTRAINDICAÇÕES

Demedrox (acetato de medroxiprogesterona) 150 mg é contraindicado a pacientes grávidas ou com suspeita de gravidez, como no 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 progressa de distúrbios tromboembólicos ou cerebrovasculares; a pacientes com história de aborto retido.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso de perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com **Demedrox** (acetato de medroxiprogesterona) 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 preexistentes 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:

- esteróides 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 exame. Se o exame revelar papiledeema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser readministrada.

O acetato de medroxiprogesterona não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombotócios 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 (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
Progesterart	2,0	
Cobre T380A	0,8	
Preservativo masculino (camisinha)	2	12
Diafragma	6	18
Pessário	6	18
Espemicidas	3	21
Esponja vaginal		
mulheres múltiparas	9	28
mulheres nulpáras	6	18
Abstinência periódica	1-9	20
Coito interrompido	4	18
Nenhum método	85	85

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

* Bula de Norplant.

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

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

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 Papanicolau.

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

Devido à sua ação prolongada é a 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.

Advertências e Precauções Especiais

Perda da Densidade Mineral Óssea

O uso de acetato de medroxiprogesterona injetável reduz os níveis de estrogênio 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 estrogênio. 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 estrogênio ovariano (vide “Propriedades Farmacodinâmicas – 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 = 5,3 anos) foi de 1,41 (IC 95% 1,35, 1,47). Entre a subcoorte de dados antes e após o