

GESTINOL 28[®]
gestodeno + etinilestradiol
Comprimidos revestidos 75 mcg + 30 mcg

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 75 mcg de gestodeno e 30 mcg de etinilestradiol.
Embalagem com 1 cartela ou 3 cartelas com 28 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de GESTINOL[®] contém:

gestodeno75 mcg

etinilestradiol30 mcg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, macrogol, hipromelose, corante azul indigotina e edetato dissódico diidratado)

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Os contraceptivos orais, também conhecidos como anticoncepcionais, são utilizados para evitar a gravidez. Esses contraceptivos são mais efetivos (produzem um efeito melhor) do que outros métodos contraceptivos não cirúrgicos. Quando utilizados corretamente, sem que nenhum comprimido seja esquecido, a chance de ocorrer gravidez é menor do que 1,0% (uma gestação a cada 100 mulheres por ano de uso). O índice de falha durante o uso típico, incluindo mulheres que não seguiram corretamente as instruções de uso, é de cerca de 5,0% por ano. A chance de ocorrer gravidez aumenta a cada comprimido esquecido por você durante um ciclo menstrual.

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

GESTINOL[®] é um contraceptivo oral monofásico indicado para prevenção da gravidez.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, tendo em vista que GESTINOL[®] está contraindicado durante a gravidez e amamentação.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Você não deve partir ou mastigar este medicamento.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Como usar GESTINOL[®]: o primeiro dia do ciclo menstrual corresponde ao primeiro dia de sua menstruação. Você deve tomar um comprimido inteiro por dia, durante os 28 dias seguidos, sempre no mesmo horário. Após o término da cartela anterior, você deve iniciar a cartela seguinte e tomá-la até o final, sem interrupção. A pausa será feita conforme determinação do seu médico.

Como começar a usar GESTINOL[®]

Sem uso anterior de contraceptivo hormonal (mês anterior): você deve começar a tomar o primeiro comprimido de GESTINOL[®] no primeiro dia do seu ciclo natural (primeiro dia de sangramento menstrual). Caso você inicie entre o segundo e o sétimo dia, deverá tomar precauções adicionais (uso de preservativo mais espermicida, por exemplo) para evitar a gravidez durante os sete primeiros dias de uso de GESTINOL[®] durante o primeiro ciclo.

Troca de outro contraceptivo oral para GESTINOL[®]: você deve começar a tomar GESTINOL[®] de preferência no dia seguinte à tomada do último comprimido ativo do contraceptivo oral combinado anterior ou, no máximo, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos; ou no dia seguinte após ingestão do último comprimido inerte do contraceptivo oral combinado anterior.

No lugar de outro método com apenas progestagênio (minipílulas, injetável, implante): a minipílula pode ser interrompida em qualquer dia e você deve começar a tomar GESTINOL[®] no dia seguinte. Você deve começar a tomar GESTINOL[®] no dia da remoção do implante. No caso de contraceptivo injetável,

você deverá esperar até o dia programado para a próxima injeção no qual você deverá começar a tomar GESTINOL[®]. Em todas essas situações, você deverá tomar precauções adicionais (uso de preservativo mais espermicida, por exemplo) para evitar a gravidez durante os sete primeiros dias de uso de GESTINOL[®].

Após aborto de primeiro trimestre: GESTINOL[®] pode começar a ser tomado imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

Após parto ou aborto no segundo trimestre: o tratamento com GESTINOL[®] não deve ser iniciado antes do 21º dia após parto em mães não lactantes (que não estejam amamentando) ou após aborto no segundo trimestre. Nesse período, você deverá tomar precauções adicionais (uso de preservativo mais espermicida, por exemplo) para evitar a gravidez durante os sete primeiros dias de uso de GESTINOL[®]. Se você tiver tido relação sexual nesse período, antes de começar a tomar GESTINOL[®], deve certificar-se com seu médico de que não está grávida ou esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo. Converse com seu médico a respeito.

Esquecimento de dose: se você esquecer de tomar um comprimido, tome-o assim que se lembrar, desde que não tenha ultrapassado 12 horas do horário escolhido para o tratamento. Caso tenha transcorrido mais de 12 horas, tome a pílula esquecida assim que se lembrar e a pílula do dia no horário normal, mesmo que isso signifique tomar os dois comprimidos juntos (o comprimido que foi esquecido e o do dia normal) e continue tomando as demais pílulas (uma por dia no horário normal). Nesse caso, tome precauções adicionais (uso de preservativo mais espermicida, por exemplo) para evitar a gravidez durante os próximos sete dias.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como dores de cabeça; inchaço; náuseas, vômitos; dores no abdômen; alterações de peso

(aumento ou diminuição); alterações de humor, incluindo depressão, nervosismo; tontura; alterações de interesse sexual; acne; intolerância a lentes de contato; vaginite; alterações do fluxo menstrual; dor; sensibilidade, aumento e secreção das mamas.

A ocorrência de sangramento irregular durante a utilização de GESTINOL[®] não implica diminuição da eficácia contraceptiva da pílula.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Alguns medicamentos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais quando tomados ao mesmo tempo. Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento como antibióticos, barbitúricos, anticonvulsivantes, erva-de-são-joão (hipérico), modafinila.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

GESTINOL[®] não deve ser utilizado por mulheres que apresentam as seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual); tromboembolismo (história anterior ou atual); doença vascular cerebral ou coronariana arterial; valvulopatias trombogênicas; distúrbios trombogênicos; diabetes com comprometimento vascular; hipertensão; carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrógeno dependente conhecida ou suspeita; adenomas ou carcinomas hepáticos ou doença hepática ativa (desde que a função hepática não tenha retornado ao normal); gravidez confirmada ou suspeita; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **GESTINOL[®]**. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

O tabagismo aumenta o risco de efeitos adversos cardiovasculares sérios (derrame cerebral, infarto do miocárdio) decorrentes do uso de contraceptivos orais combinados (COCs). Esse risco aumenta com o consumo intenso (em estudos epidemiológicos, fumar 15 ou mais cigarros

por dia foi associado a risco significativamente maior) e é bastante acentuado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres que tomam COCs devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.

Este medicamento (como outros contraceptivos) é indicado para prevenção da gravidez e não protege contra infecção por vírus HIV (AIDS) ou outras doenças transmissíveis como clamídia, herpes genital, gonorreia, hepatite B, vírus HPV, sífilis.

A confiabilidade pode estar reduzida:

- Se os comprimidos não forem tomados de acordo com as instruções de uso.
- Na ocorrência de problemas gastrintestinais, como vômitos e/ou diarreia, até quatro horas depois da ingestão do comprimido.
- Utilização conjunta com outros medicamentos como antibióticos, barbitúricos, anticonvulsivantes, erva-de-são-joão, modafinila.

Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, devem ser utilizados métodos contraceptivos de barreira, como por exemplo, diafragma ou preservativo masculino com espermicida. Não devem ser usados os métodos

de tabela (Ogino-Knaus) ou de temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as variações de temperatura e do muco cervical.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas: GESTINOL[®] é um contraceptivo oral monofásico, indicado na prevenção da gravidez, que combina o componente estrogênico etinilestradiol com o componente progestagênico gestodeno. GESTINOL[®] age primariamente inibindo a ovulação por supressão da liberação de gonadotrofinas e promove alterações no muco cervical (que aumentam a dificuldade de penetração do esperma no útero). Adicionalmente,

alterações no endométrio reduzem a probabilidade de nidação. Quando corretas e constantemente ingeridas, a taxa provável de falha dos COCs é de 0,1% por ano, entretanto, a falha durante uso típico é de 5% por ano para todos os tipos de contraceptivos orais. A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da precisão com que eles são usados. A falha do método é mais comum se os comprimidos de COCs forem esquecidos.

Estudos epidemiológicos de COCs confirmam outros benefícios não contraceptivos: diminuição da incidência de fibroadenomas e de doença fibrocística da mama; diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica aguda; diminuição da incidência de câncer endometrial; diminuição da incidência de câncer de ovário; diminuição da gravidade de acne; diminuição de cistos ovarianos funcionais; redução da incidência de doenças benignas da mama; redução da anemia decorrente da deficiência de ferro e dismenorreia. Quando utilizados em regime contínuo, os anticoncepcionais orais melhoram os sintomas relacionados à menstruação, como cólicas menstruais, enxaqueca, dor mamária e síndrome pré-menstrual. Os dados disponíveis na atualidade não demonstram que

o uso em regime contínuo de GESTINOL[®] possa aumentar a incidência de complicações.

Propriedades farmacocinéticas

– etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Após administração única, os níveis de etinilestradiol são alcançados dentro de uma a duas horas. **Biotransformação:** sofre intensa biotransformação de primeira passagem. A biodisponibilidade média está em torno de 45% com significativa variação individual. O etinilestradiol é primariamente biotransformado por hidroxilação aromática, mas uma grande variedade de metabólitos hidroxilados e metilados é formada, estando presente como metabólitos livres ou conjugados com glicuronídeos e sulfatos. Os metabólitos do etinilestradiol são farmacologicamente ativos, e a meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente um dia. A curva de disposição mostra duas fases com meias-vidas de uma a três horas e de dez a 20 horas

aproximadamente. **Distribuição:** o etinilestradiol liga-se fortemente à albumina e induz o aumento da concentração plasmática das globulinas de ligação dos hormônios sexuais (SHBG). Depois de repetida administração oral, a concentração sanguínea do etinilestradiol aumenta em torno de 30%-50%. **Excreção:** o etinilestradiol conjugado é excretado pela bile e sujeito à recirculação êntero-hepática. Cerca de 40% do fármaco é excretado na urina e 60%, eliminado nas fezes. A meia-vida de eliminação do etinilestradiol é de aproximadamente 25 horas.

– gestodeno

Absorção: o gestodeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. A concentração máxima de 4 ng/mL de gestodeno é atingida aproximadamente uma hora após a ingestão, e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 99%. **Biotransformação:** o gestodeno é completamente biotransformado por redução do grupo 3-ceto e da dupla ligação delta-4 e por inúmeras hidroxilações. Nenhum metabólito farmacologicamente ativo do gestodeno é conhecido. **Distribuição:** o gestodeno associa-se à albumina sérica e

às SHBG. Apenas 1% a 2% do gestodeno se encontra na forma esteroideal livre, e 50% a 70% estão ligados às SHBG. O volume de distribuição aparente do gestodeno é de 0,7 L/kg. A farmacocinética do gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, que aumentam com a coadministração de etinilestradiol. **Excreção:** o gestodeno é eliminado em duas fases. A fase de eliminação é caracterizada por uma meia-vida de 16-18 horas. O gestodeno é completamente biotransformado e eliminado pela urina e bile. Os metabólitos de gestodeno são excretados na urina (50%) e nas fezes (33%) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente um dia.

INDICAÇÕES

GESTINOL[®] está indicado para contracepção contínua.

CONTRAINDICAÇÕES

Os COCs não devem ser utilizados por mulheres que apresentem: trombose venosa profunda (história anterior ou atual), tromboembolismo (história anterior

ou atual), doença cerebrovascular ou arterial-coronariana, valvulopatias trombogênicas, distúrbios trombogênicos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, cefaleia com sintomas neurológicos focais tais como aura, hipertensão não controlada, distúrbios graves da função hepática, doença hepática ativa (até que a função hepática não tenha retornado ao normal), história prévia ou atual de tumores hepáticos, gravidez confirmada ou suspeita, diabetes com alterações vasculares, tumor hormônio-dependente do útero ou da mama ou suspeita destes, sangramento genital anormal de causa indeterminada, gravidez confirmada ou suspeita e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de GESTINOL[®].

PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento, deve ser realizado exame clínico, que incluirá, entre outros, medida de pressão arterial, pesquisa da glicosúria e, se necessário, hepatograma, além de minucioso exame ginecológico, incluindo mamas e citologia cervical oncológica.

A possibilidade de gestação deve ser excluída. Em tratamento prolongado, recomenda-se controle médico semestral por causa das contraindicações e dos fatores de risco do medicamento.

Uma pequena parcela das usuárias de COCs pode apresentar hipertrigliceridemia persistente. Em pacientes com nível elevado de triglicérides, o uso de estrogênios pode estar associado a raros, mas elevados, níveis de triglicérides plasmáticos, podendo resultar em pancreatite.

Mulheres em tratamento para hiperlipidemias devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de COCs.

Pacientes com intolerância à glicose ou com diabetes mellitus devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo COCs.

Mulheres utilizando COCs com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento, suspenso se a depressão reaparecer em grau sério. As pacientes que ficarem significativamente deprimidas durante o tratamento com COCs devem interromper o uso do medicamento e utilizar um

método contraceptivo alternativo, na tentativa de determinar se o sintoma está relacionado ao medicamento.

Podem ocorrer, em casos isolados, sangramento de escape e *spotting*, principalmente durante o início da utilização de GESTINOL[®], mas, geralmente, estes cessam espontaneamente. A paciente deve, entretanto, continuar o tratamento com GESTINOL[®] em caso de sangramento irregular.

Caso o sangramento persista ou recorra, diagnóstico apropriado faz-se necessário para excluir causas orgânicas.

Recomenda-se a interrupção do tratamento contraceptivo com GESTINOL[®] nos seguintes casos: aparecimento pela primeira vez de cefaleias semelhantes às da enxaqueca ou cefaleias com frequência e intensidade fora do habitual; repentinas perturbações visuais ou auditivas; sinais precursores de tromboflebites ou de tromboembolias; angina de peito; cirurgias eletivas (quatro semanas antes da data prevista); imobilização forçada (acidentes, etc.); icterícia; hepatite; prurido generalizado; hipertensão e gravidez. Vômito ou diarreia podem diminuir a eficácia dos contraceptivos orais.

As pacientes devem ser informadas que este medicamento não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

ADVERTÊNCIAS

O risco de trombose arterial (derrame cerebral, infarto do miocárdio) associada ao uso de COCs aumenta com a idade e o fumo intenso. Por essa razão, mulheres acima de 35 anos que utilizam contraceptivos orais devem ser rigorosamente advertidas a não fumar. O uso de COCs está associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais. A redução da exposição a estrogênios está em conformidade com os bons princípios da terapêutica.

Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestagênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestagênio compatível com baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.

Tromboembolismo e trombose venosa: o uso de COCs aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos (como trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Usuárias de qualquer COC apresentam risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação a não usuárias. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um COC. Esse risco aumentado é menor do que o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos associados à gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres/ano. O tromboembolismo venoso (TEV) é fatal em 1% a 2% dos casos. Em estudos epidemiológicos, observou-se que mulheres usuárias de COCs com etinilestradiol, na maior parte das vezes na dose de 30 mcg, e um progestagênio, como gestodeno, apresentam aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação às que usam COC com menos de 50 mcg de etinilestradiol e o progestagênio levonorgestrel. Os dados de alguns estudos adicionais não demonstraram aumento do risco. Para COCs com 30 mcg de etinilestradiol combinado com desogestrel ou gestodeno em comparação aos que contêm menos de 50 mcg de etinilestradiol e

levonorgestrel, estimou-se que o risco relativo global de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos varia entre 1,5 e 2,0. A incidência de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos para COCs que contêm levonorgestrel com menos de 50 mcg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres/ano. Todas essas informações devem ser levadas em consideração ao prescrever este COC e ao aconselhar uma paciente na escolha de métodos contraceptivos. O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos é ainda maior em mulheres com condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosa. Deve-se ter cuidado ao prescrever COCs para pacientes que apresentam as seguintes condições: algumas trombofilias hereditárias ou adquiridas (a presença de trombofilia hereditária pode ser indicada pela história familiar de eventos tromboembólicos/trombóticos venosos); obesidade; cirurgia ou trauma com maior risco de trombose; parto recente ou aborto no segundo trimestre; imobilização prolongada; idade avançada. Relatou-se aumento de duas a quatro vezes do risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias com o uso de COCs. O risco

relativo de trombose venosa em mulheres predispostas é duas vezes maior do que nas que não apresentam essas condições. Se possível, os COCs devem ser descontinuados nas quatro semanas anteriores e nas duas posteriores à cirurgia eletiva associada ao aumento do risco de trombose e durante imobilização prolongada. Como o pós-parto imediato está associado ao aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com COCs não deve começar antes do 28º dia após o parto ou aborto no segundo trimestre.

Tromboembolismo e trombose arterial: o uso de COCs aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. Entre os eventos relatados, estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVCs) isquêmicos e hemorrágicos. O risco de acidente cerebrovascular pode ser maior em usuárias de COC que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura). Com relação à trombose arterial, seu risco relativo parece aumentar quando, concomitantemente, existem outros fatores, tais como tabagismo (principalmente em mulheres acima de 35 anos), idade avançada, hipertensão arterial, obesidade,

diabetes, trombofilias hereditárias e adquiridas, hiperlipidemias, histórico familiar de tromboembolismo arterial.

Lesões oculares: houve relatos de casos de trombose retiniana vascular com o uso de COCs que pode resultar em perda total ou parcial da visão. Se houver sinais ou sintomas de alterações visuais, início de proptose ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares retinianas, deve-se interromper o uso dos COCs e avaliar novamente a causa.

Pressão arterial: relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com COCs. Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método contraceptivo. Se pacientes hipertensas escolherem o tratamento com COCs, deverão ser monitoradas rigorosamente e, se ocorrer aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do COC.

Na maioria das pacientes, a pressão arterial volta ao valor basal com a interrupção da administração do COC e, aparentemente, não há diferença na

ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram COCs. O uso de COC é contraindicado em mulheres com hipertensão não controlada.

Neoplasia dos órgãos reprodutores: alguns estudos sugerem que o uso de COC pode estar associado ao aumento do risco de neoplasia cervical intraepitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. No entanto, ainda há controvérsia sobre o grau em que essas descobertas podem estar relacionadas a diferenças de comportamento sexual e outros fatores. Nos casos de sangramento genital não diagnosticado, estão indicadas medidas diagnósticas adequadas. Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que o risco relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em mulheres que utilizam COCs do que em mulheres que nunca utilizaram. O aumento do risco desaparece gradualmente no transcorrer de dez anos após a interrupção do uso de COCs. Esses estudos não fornecem evidências de relação causal. O padrão observado de aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama pode ser consequência da detecção mais precoce desse câncer em usuárias

de COCs (devido à monitoração clínica mais regular), dos efeitos biológicos dos COCs ou da combinação de ambos. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número excedente de diagnósticos de câncer de mama em usuárias de COCs atuais e recentes é pequeno em relação ao risco de câncer de mama ao longo da vida. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que já utilizaram COCs tende a ser menos avançado clinicamente do que o diagnosticado em mulheres que nunca os utilizaram.

Neoplasia hepática/doença hepática: os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e o carcinoma hepatocelular, em casos extremamente raros, estão associados ao uso de COC. Aparentemente, o risco aumenta com o tempo de uso do medicamento. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colestase relacionada ao COC ou as com colestase durante a gravidez são mais propensas a apresentar essa condição com o uso de COC. Se essas pacientes receberem COC, deverão ser rigorosamente monitoradas e, se a condição reaparecer, o tratamento com o medicamento deverá ser interrompido.

Cefaleia: início ou exacerbação da enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave exigem a descontinuação do COC e a avaliação da causa. O risco de acidente cerebrovascular pode ser maior em usuárias de COC que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura). Em qualquer uma dessas circunstâncias, o médico deverá ser informado.

Gravidez e lactação: Categoria de risco na gravidez: **X**. Estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em bebês de mulheres que utilizaram COCs antes da gravidez. Os estudos não sugerem efeito teratogênico, especialmente no que diz respeito a anomalias cardíacas e defeitos de redução dos membros, quando os contraceptivos orais são tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Lactação: fica a critério médico a conveniência do uso de GESTINOL[®] durante o período de lactação. Os contraceptivos orais administrados no período pós-parto podem interferir na lactação diminuindo a quantidade e alterando a composição do leite materno. Pequenas quantidades dos componentes hormonais

são excretadas no leite de lactantes. Poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. Em geral, não deve ser recomendado o uso de COCs até que a lactante tenha deixado totalmente de amamentar a criança.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o uso concomitante de outros medicamentos que contenham etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não hormonal (como preservativos e espermicidas) seja utilizado além da ingestão regular de GESTINOL[®]. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os COCs não devem ser considerados os contraceptivos primários.

A seguir, alguns exemplos das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol:

- Qualquer substância que reduza o tempo do trânsito gastrointestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- Substâncias indutoras das enzimas microsossomais hepáticas, como rifampicina, rifabulina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, oxcarbazepina, carbamazepina, modafinila.
- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva-de-são-joão, e ritonavir (possivelmente por indução das enzimas microsossomais hepáticas), pois, apesar de o ritonavir ser um inibidor do citocromo P450 3A4, diminui as concentrações de etinilestradiol.
- Alguns inibidores de protease, antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclinas e cloranfenicol), por diminuição da circulação êntero-hepática de estrogênios.

A seguir, alguns exemplos de substâncias que podem aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol:

- atorvastatina.

- Inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrintestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol (acetaminofeno).
- Substâncias que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, como indinavir, fluconazol e troleandomicina. A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com COCs.

A seguir, alguns exemplos de substâncias que podem ter as concentrações séricas alteradas por causa da presença de COCs:

- O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microssomais hepáticas do fármaco, sobretudo a glicuronização. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (por exemplo, ciclosporina, teofilina, corticosteroide) ou diminuir (por exemplo, a lamotrigina).
- Os estrogênios podem aumentar os efeitos dos glucocorticoides.
- Em pacientes tratadas com flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorreia.

- Os anticoagulantes (por exemplo, hidroxicumarínicos) podem ter seu efeito reduzido com a administração de COCs.
- Os antidepressivos tricíclicos (por exemplo, a imipramina e desmetilimipramina) podem ter seu metabolismo inibido, elevando as concentrações plasmáticas e causando o acúmulo destas.
- Alterações no metabolismo oxidativo do diazepam e clordiazepóxido, resultando no acúmulo plasmático do fármaco inalterado. Mulheres em tratamento com esses benzodiazepínicos durante longos períodos devem ser monitoradas devido ao aumento dos efeitos sedativos.

As bulas dos medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas estão apresentadas de acordo com a frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências da Medicina (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS).

Reações adversas muito comuns ($\geq 10\%$): cefaleia, enxaqueca e sangramento de escape/*spotting*.

Reações adversas comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): vaginite, candidíase, alterações de humor, depressão, alteração de libido, nervosismo, tontura, náuseas, vômitos, dor abdominal, acne, reações nas mamas (dor, sensibilidade, aumento e secreção), dismenorreia, alteração da secreção e ectrópio cervical, retenção hídrica/edema, alterações do peso (ganho ou perda).

Reações adversas incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): alterações do apetite (aumento ou diminuição), cólicas abdominais, distensão, erupções cutâneas, cloasma (melasma), aumento da pressão arterial, alterações dos níveis séricos de lipídios, hipertrigliceridemia.

Reações adversas raras ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): reações anafiláticas, intolerância à glicose, intolerância a lentes de contato, icterícia colestática, eritema nodoso, diminuição dos níveis séricos de folato (isso pode ser significativo se a mulher engravidar logo após descontinuar o COC).

Reações adversas muito raras ($< 0,01\%$): exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, exacerbação da porfiria, exacerbação da coreia, piora das veias varicosas, pancreatite, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares, doença biliar, incluindo cálculos biliares, eritema multiforme, síndrome hemolítico urêmica.

O uso de COCs tem sido associado à maior risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, trombose venosa e embolia pulmonar, maior risco de neoplasia cervical intraepitelial e câncer cervical, maior risco de câncer de mama, cefaleia, distúrbios gástricos, náuseas, tensão mamária, sangramentos intermediários, alterações do peso ou da libido, retenção de líquido, estados depressivos e cloasma (principalmente em mulheres com histórico de cloasma na gravidez,

mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante o tratamento com COCs).

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

Em mulheres adolescentes, o uso de estrogênios pode acelerar o fechamento da epífise, não sendo recomendada a prescrição antes da regularização da menstruação e crescimento completo dos ossos.

Alterações de exames laboratoriais: o uso de contraceptivos orais pode influenciar no resultado de alguns testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática (a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), da tireoide (aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da globulina de ligação ao hormônio tireoidiano – TBG, diminuição da captação de T3 livre), adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação ao cortisol, diminuição do sulfato de desidroepiandrosterona – DHEAS),

função renal (aumento da creatinina plasmática e depuração de creatinina), níveis plasmáticos de proteínas de ligação e fração lipídio/lipoproteica, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros de coagulação (aumento da protrombina e dos fatores VII, VIII, IX e X, redução da antitrombina III), fibrinólise e diminuição dos níveis séricos de folato. Uma pequena parcela das usuárias de COCs pode apresentar hipertrigliceridemia persistente. Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com uso de estrogênios, enquanto com progestagênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestagênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e tornar o controle das hiperlipidemias mais difícil.

POSOLOGIA

A cartela de GESTINOL[®] contém 28 comprimidos revestidos. O tratamento deve ser iniciado no primeiro dia da menstruação, ingerindo-se um comprimido ao dia, sempre no mesmo horário. A cartela seguinte deve ser iniciada após o término da

cartela anterior e o tratamento deve ser mantido de forma ininterrupta. A pausa é a critério médico.

GESTINOL[®] é eficaz a partir do primeiro dia de tratamento se os comprimidos forem tomados a partir do primeiro dia do ciclo, como descrito.

COMO COMEÇAR A TOMAR GESTINOL[®]

Sem uso anterior de contraceptivo hormonal (no mês anterior): o primeiro comprimido deve ser tomado no primeiro dia do ciclo natural (ou seja, no primeiro dia de sangramento menstrual). Pode-se iniciar o tratamento entre o segundo e o sétimo dia, mas recomenda-se a utilização de método contraceptivo não hormonal (como preservativo e espermicida) nos primeiros sete dias de administração durante o primeiro ciclo.

Quando se passa a usar GESTINOL[®] no lugar de outro contraceptivo oral: deve-se começar a tomar GESTINOL[®] de preferência no dia seguinte ao último comprimido ativo do COC anterior ter sido ingerido ou, no máximo, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimido ou com comprimido inerte do COC anterior.

Quando se passa a usar GESTINOL[®] no lugar de outro método com apenas progestagênio (minipílulas, injetável, implante): pode-se interromper a minipílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar GESTINOL[®] no dia seguinte. Deve-se tomar GESTINOL[®] no dia da remoção do implante ou, no caso de utilização de contraceptivo injetável, deve-se esperar o dia programado para a próxima injeção. Em todas essas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os sete primeiros dias de administração dos comprimidos.

Após aborto no primeiro trimestre: pode-se começar a tomar GESTINOL[®] imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

Após parto ou aborto no segundo trimestre: como o pós-parto imediato está associado ao aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com COCs deve começar três a seis semanas após o parto em mães não lactantes ou após aborto no segundo trimestre. Deve-se orientar a paciente a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os sete primeiros dias de administração dos comprimidos. Entretanto, se tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de

gravidez antes do início da utilização do COC deverá ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo.

ESQUECIMENTO DE DOSE

Se a paciente esquecer de tomar um comprimido no horário habitual, mas o atraso for menor do que 12 horas, deverá tomá-lo assim que se lembrar. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual.

Nos casos em que houver transcorrido mais de 12 horas ou se tiverem sido esquecidos mais de um comprimido, a proteção contraceptiva poderá estar reduzida. O comprimido esquecido deverá ser tomado tão logo seja lembrado, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos em um único dia. Os comprimidos seguintes deverão ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, devem ser empregados métodos contraceptivos de barreira (por exemplo, diafragma ou preservativo masculino) por sete dias. Não devem ser utilizados os métodos da tabelinha ou da temperatura.

ORIENTAÇÃO EM CASO DE VÔMITOS OU DIARREIA

Se ocorrerem vômitos ou diarreia severa dentro de quatro horas após a ingestão de GESTINOL[®], as substâncias ativas poderão não ser absorvidas adequadamente. A paciente deve ser orientada a ingerir um comprimido adicional de GESTINOL[®] e continuar o tratamento a fim de evitar sangramento prematuro por privação; utilizando adicionalmente um método contraceptivo não hormonal, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura, durante os próximos sete dias.

PROTEÇÃO CONTRACEPTIVA ADICIONAL

Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, devem ser utilizados métodos contraceptivos de barreira (por exemplo, diafragma ou preservativo masculino). Não devem ser utilizados os métodos da tabelinha ou da temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as variações de temperatura e do muco cervical.

SUPERDOSAGEM

A superdosagem pode causar náuseas e vômitos e, em algumas mulheres, pode ocorrer sangramento por supressão. Pode-se considerar que os procedimentos usuais de lavagem gástrica e os tratamentos de suporte sejam adequados para os casos de superdosagem.

Não têm sido relatados efeitos graves na ingestão aguda de grandes doses orais por crianças.

PACIENTES IDOSOS

GESTINOL[®] não é indicado para pacientes idosas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº: 1.0033.0027

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 Embu- SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

GEST_9_732099 L. 881