

GESTINOL[®]
(etinilestradiol + gestodeno)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos
0,030mg + 0,075mg

Gestinol 28®
gestodeno + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 75 mcg de gestodeno e 30 mcg de etinilestradiol.

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, macrogol, hipromelose, azul de indigotina e edetato dissódico di-hidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gestinol® está indicado para contracepção contínua.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Embora, até o momento estudos comparativos não tenham demonstrado aumento da eficácia contraceptiva com o regime de uso contínuo ou de ciclo estendido, estes regimes diferenciados podem aumentar a eficácia contraceptiva.^{1,2} Esta teoria encontra respaldo nos estudos de avaliação da atividade ovariana. Evidências sugerem que no regime convencional com pausa a atividade ovariana pode não ser adequadamente suprimida, o que pode aumentar o risco de desenvolvimento folicular e determinar escape ovulatório.^{3,4} Os regimes diferenciados com extensão do uso de pílulas ativas determinam maior supressão ovariana em comparação ao regime convencional com pausa.⁵⁻⁷ Um estudo retrospectivo preliminar demonstrou menor taxa de gravidez em usuárias do regime de ciclo estendido em comparação à utilização convencional com pausa.⁸

Estudos epidemiológicos de contraceptivos orais combinados (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 anemia decorrente da deficiência de ferro, e dismenorreia.

Quando utilizados em regime contínuo, os anticoncepcionais orais melhoram os sintomas relacionados à menstruação, como dismenorreia, enxaqueca, alteração do humor, inchaço e sensibilidade nas mamas e síndrome pré-menstrual. A frequência de sangramento inesperado com o regime contínuo de COCs é semelhante à do regime cíclico e diminui com o prolongamento do uso.^{9,10-13} O estudo clínico com Gestinol® mostrou perfil de sangramento aceitável, com taxa de amenorreia crescente, atingindo 81% após seis meses de uso.¹³

Evidências disponíveis mostram que em mulheres com endometriose os COCs administrados, preferencialmente, no regime contínuo são eficazes na redução da frequência e intensidade dos sintomas de dor associados à doença, assim como na diminuição da taxa de recorrência de endometriomas após o tratamento cirúrgico.^{14,15}

Os dados disponíveis na atualidade demonstram que o uso em regime contínuo de COCs apresenta perfil de segurança e tolerabilidade comparável ao regime convencional.^{1,2}

Referências bibliográficas

1. EDELMAN, A.B. et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. **Hum Reprod.** v.21, p.573-8, 2006.
2. GUILBERT, E. et al. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception, 2007. SOGC clinical practice guideline, n.195, July 2007. **J Obstet Gynaecol. Can.**, v.29, 7 suppl.2, p.S1-32, 2007.
3. BAERWALD, A.R. et al. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. **Contraception**, v.70, p.371-7, 2004.
4. SCHLAFF, W.D. et al. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.190, n.4, p.943-51, 2004.
5. VANDEVER, M.A. et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. **Contraception**, v.77, p.162-70, 2008.
6. BIRTCH, R.L. et al. Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use. **Contraception**, v.73, n.3, p.235-43, 2006.

7. ARCHER, D.F. et al. Ovarian activity and safety of a novel levonorgestrel/ethinyl estradiol continuous oral contraceptive regimen. **Contraception**. v.80, n.3, p. 245-53, 2009.
8. HOWARD, B. et al. Comparison of pregnancy rates in users of extended and cyclic combined oral contraceptive (COC) regimens in the United States: a brief report. **Contraception**, v.89, n.1, p.25-7, 2014.
9. ANDERSON, F.D.; HAIT, H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. **Contraception**, v.68, n.2, p.89-96, 2003.
10. MILLER, L. & Hughes, J.P. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. **Obstet Gynecol.**,v.101, p.653–61, 2003.
11. MILLER, L. & Notter, K.M. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. **Obstet Gynecol.** v.98, p.771–8, 2001.
12. KWIECIEN, M. et al. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. **Contraception**. v.67, p.9–13, 2003.
13. MACHADO, R.B. et al. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). **Contraception**. v.70, n.5, p.365-70, 2004.
14. JOHNSON, N.P. & HUMMELSHOJ, L. Consensus on current management of endometriosis. **Hum Reprod.** v.28, n.6, p.1552-68, 2013.
15. LEYLAND, N. et al. Endometriosis: diagnosis and management. **J Obstet Gynaecol Can.** v.32, n.7 (Suppl 2), p.S1-32, 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Gestinol® é um contraceptivo oral monofásico, indicado para a prevenção da gravidez (concepção contínua), que combina o componente estrogênico etinilestradiol com o componente progestagênico gestodeno.

Farmacologia Clínica

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 correta e constantemente ingeridos, 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 concepção depende da precisão com que eles são usados. A falha do método é mais comum se os comprimidos de COCs forem esquecidos.

Farmacocinética:

- **gestodeno: Absorção:** o gestodeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. 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. Somente uma pequena fração (< 1%) do gestodeno total está presente na forma 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.

- **etinilestradiol: Absorção:** o etinilestradiol é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. 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 entero-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 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os COCs não devem ser utilizados por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: 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, diabetes com alterações vasculares, hipertensão não controlada, carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrogênio dependente conhecida ou suspeita; adenomas ou carcinomas hepáticos ou doença hepática ativa, desde que a função hepática não tenha retornado ao normal, sangramento vaginal de etiologia a esclarecer, pancreatite associada à hipertrigliceridemia severa (história anterior ou atual), gravidez confirmada ou suspeita e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Gestinol®.

Gravidez - categoria de risco X

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

Gestinol® é contraindicado para uso com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

• Exame físico e acompanhamento

Antes de iniciar o tratamento, deve ser realizado minucioso histórico individual e familiar e 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.

• Efeitos sobre os carboidratos e lipídios

Relatou-se intolerância à glicose em usuárias de COCs. Por isso, pacientes com intolerância à glicose ou diabetes mellitus devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo COCs. (veja **Contraindicações**).

Uma pequena parcela das usuárias de COCs pode apresentar alterações lipídicas adversas. Métodos de controle da natalidade não-hormonais devem ser considerados em mulheres com dislipidemias nãocontroladas. Hipertrigliceridemia persistente pode ocorrer em uma pequena parcela das usuárias de COCs. Elevações de triglicérides plasmáticos em usuárias de COCs podem resultar em pancreatite e outras complicações.

Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com o uso de estrogênios, enquanto que com progestogênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestogênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e tornar o controle das hiperlipidemias mais difícil. O efeito resultante de um COC depende do equilíbrio atingido entre as doses de estrogênio e progestogênio e da natureza e quantidade absoluta dos progestogênios utilizados no contraceptivo. A dose dos dois hormônios deve ser levada em consideração na escolha de um COC.

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

• Sangramento genital

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.

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

• Depressão

Mulheres utilizando COCs com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento, suspenso se a depressão reaparecer em grau severo. 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.

• Outras

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

Diarréia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas (ver itens “Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia” e “Interações Medicamentosas”).

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.

Gravidez: Se ocorrer gravidez durante o tratamento com COC, as próximas administrações devem ser interrompidas. 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.

Advertências

Fumar aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares sérios decorrentes do uso de COCs. Este risco aumenta com a idade e 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 contraceptivos orais combinados devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.

• Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

O uso de COCs está associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais. A redução da exposição a estrogênios e progestogênios 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.

A introdução do tratamento com contraceptivos orais combinados em novas usuárias deve ser feita com formulações com menos de 50 mcg de estrogênio.

- **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.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos orais de estrogênio de baixa concentração (<50mcg etinilestradiol) varia cerca de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres/ano; esta estimativa de risco varia de acordo com o progestogênio. Isso se compara com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano não usuárias.

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. Para COCs contendo 30 mcg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno, a incidência é de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mulheres-ano, ou seja, 10-20 casos adicionais 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.

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de COCs estão apresentados no item “Contraindicações”.

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, ataque isquêmico transitório). Para informações sobre trombose vascular retiniana ver item “Lesões oculares”. 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.

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de COCs estão apresentados no item “Contraindicações”.

- **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 imediatamente a causa.

- **Pressão arterial:** relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com COCs. 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. 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. O uso de COC é contraindicado em mulheres com hipertensão não controlada (ver item “Contraindicações”).

- **Neoplasia dos órgãos reprodutores: - Carcinoma Cervical:** o fator de risco mais importante para o câncer cervical é a persistente infecção por papiloma vírus humano. 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. - **Câncer de mama:** os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama incluem aumento da idade, histórico familiar, obesidade, nuliparidade e idade tardia para a primeira gravidez. 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, podem estar 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 e as que desenvolveram 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.

Foi relatada lesão hepatocelular com o uso de COCs. A identificação precoce da lesão hepatocelular associada ao uso de COC pode reduzir a gravidade da hepatotoxicidade quando o contraceptivo oral combinado é descontinuado. Se a lesão hepatocelular for diagnosticada, a paciente deve interromper o uso do COC, utilizar um método de controle da natalidade não-hormonal e consultar seu médico.

- **Enxaqueca/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.
- **Imune: - Angioedema:** os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

Interações com 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.

Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os Anticoncepcionais Hormonais Combinados Orais (AHCos).

Deve-se realizar a troca dos anticoncepcionais contendo etinilestradiol por medicamentos contraceptivos apresentando apenas progestágeno ou métodos de contracepção não hormonais duas semanas antes de se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Gestinol® pode ser reiniciado aproximadamente duas semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

Uso em idosos: Gestinol® não é indicado para mulheres na pós-menopausa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre etinilestradiol e outras substâncias podem diminuir ou aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol.

Concentrações séricas mais baixas de etinilestradiol podem causar maior incidência de sangramento de escape e irregularidades menstruais e, possivelmente, podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral combinado.

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.

Após a descontinuação das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional não hormonal por, no mínimo, 7 dias. Aconselha-se o uso prolongado do método alternativo após a descontinuação das substâncias que resultaram na indução das enzimas microsossomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

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, rifabutina, 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, tetraciclina e cloranfenicol), por diminuição da circulação entero-hepática de estrogênios.

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

- atorvastatina.
- Inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrointestinal, 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 ou indução da conjugação hepática do fármaco, sobretudo a glicuronização. Consequentemente, 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 glicocorticoides.
- Em pacientes tratadas com flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorreia.
- Os anticoagulantes (por exemplo, hidroxycumarínicos) 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.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os Anticoncepcionais Hormonais Combinados Orais (AHCs).

Deve-se realizar a troca dos anticoncepcionais contendo etinilestradiol por medicamentos contraceptivos apresentando apenas progestágeno ou métodos de contracepção não hormonais duas semanas antes de se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Gestinol® pode ser reiniciado aproximadamente duas semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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.

Os comprimidos são circulares, azuis, biconvexos, sem sulcos, sem gravações e revestidos.

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 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 progestágeno (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 e/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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas de acordo com sua frequência:

O uso de contraceptivos orais combinados tem sido associado a aumento dos seguintes riscos:

- Eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, trombose venosa e embolia pulmonar;
- Neoplasias cervical intra-epitelial e câncer cervical;
- Diagnóstico de câncer de mama;
- Tumores hepáticos benignos (p. ex., hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Ver também item “Precauções” e “Advertências”.

Reação muito comum ou muito frequente ($\geq 10\%$): cefaleia, enxaqueca e sangramento de escape/*spotting*.

Reação comum ou frequente ($\geq 1\%$ 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).

Reação incomum ou infrequente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): alterações do apetite (aumento ou diminuição), cólicas abdominais, distensão, erupções cutâneas, cloasma/melasma (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), que pode persistir; hirsutismo, alopecia, aumento da pressão arterial, alterações dos níveis séricos de lipídios, hipertrigliceridemia.

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios, intolerância à glicose, intolerância a lentes de contato, icterícia colestática, eritema nodoso, diminuição dos níveis séricos de folato***.

Reação muito rara ($< 0,01\%$): exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, exacerbação da porfiria, exacerbação da coreia, neurite óptica*, trombose vascular retiniana, piora das varizes (veias varicosas), pancreatite, colite

isquêmica, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares, doença biliar, incluindo cálculos biliares**, eritema multiforme, síndrome hemolítico urêmica.

Reações desconhecidas (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): inflamatória intestinal (Doença de Crohn, colite ulcerativa), lesão hepatocelular, distúrbios gástricos, oligomenorreia.

* A neurite óptica pode resultar em perda parcial ou total da visão.

** Os contraceptivos orais combinados podem piorar doenças biliares preexistentes e podem acelerar o desenvolvimento dessa doença em mulheres anteriormente assintomáticas.

*** Pode haver diminuição dos níveis séricos de folato com o tratamento com contraceptivo oral combinado. Isso pode ser clinicamente significativo se a mulher engravidar logo após descontinuar os contraceptivos orais combinados.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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.

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

DIZERES LEGAIS

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 das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23.04.2021



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2021	-	10451-NOVO-notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas DIZERES LEGAIS	VPS	Todas
19/06/2017	1228292178	10451-NOVO-notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? PRECAUÇÕES VPS: 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Não se aplica
07/06/2017	1227850175	10451-NOVO-notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: Composição VPS:Composição e 2. Resultados de Eficácia	VP VPS	Não se aplica

30/06/2014	0512274141	10458 – MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0512274141	10458 – MEDICAME NTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Não se aplica
------------	------------	--	------------	------------	---	------------	-----------------------	--------	---------------