

GINESSE®

Farmoquímica S/A

Comprimido Revestido

0,075 mg gestodeno + 0,02 mg etinilestradiol

GINESSE®

gestodeno + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES:**

Comprimidos revestidos - gestodeno 0,075 mg + etinilestradiol 0,02 mg - embalagem contendo cartela com 21 comprimidos.

Comprimidos revestidos - gestodeno 0,075 mg + etinilestradiol 0,02 mg - embalagem contendo 3 cartelas com 21 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido contém:

gestodeno.....0,075 mg

etinilestradiol.....0,02 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, edetato dissódico di-hidratado, estearato de magnésio, álcool etílico, água purificada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1-INDICAÇÃO**

Ginesse® é indicado para contracepção oral.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez.

Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos ou quando estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Estudos de Segurança de Pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

O aumento do risco de TEV associado ao uso de COC está atribuído ao composto estrogênico. Ainda há uma discussão científica sobre qualquer efeito modulador do componente progestogênico dos COCs sob o risco de TEV. Estudos epidemiológicos que compararam o risco de TEV associado ao uso de COCs contendo etinilestradiol/gestodeno ao risco com a utilização de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados diferentes. Alguns estudos mostraram um risco maior de etinilestradiol/gestodeno, enquanto outros não encontraram diferença no risco.

Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) demonstram diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna de mama e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

FARMACOCINÉTICA

gestodeno

- Absorção: O gestodeno é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Picos de concentração sérica de aproximadamente 3,5 ng/ml são atingidos 1 hora após ingestão única de Ginesse®. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 99%.
- Distribuição: O gestodeno liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1,3% da concentração sérica total da substância está presente como esteroide livre, 69% ligam-se especificamente à SHBG. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a proporção de gestodeno ligado às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada à SHBG e diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição do gestodeno é de 0,7 L/kg.

- **Metabolismo:** O gestodeno é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração sérica do gestodeno é de 0,8 mL/min/kg. Não foi encontrada interação direta quando o gestodeno foi administrado concomitantemente com etinilestradiol.
- **Eliminação:** Os níveis séricos de gestodeno diminuem em 2 fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 12 horas. O gestodeno não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 6:4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.
- **Condições no estado de equilíbrio:** A farmacocinética do gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais aumentam aproximadamente duas vezes quando o gestodeno é administrado concomitantemente com o etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos do gestodeno aumentam em aproximadamente quatro vezes, alcançando o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.

etinilestradiol

- **Absorção:** O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Picos de concentração sérica de aproximadamente 65 pg/ml são atingidos dentro de 1,7 horas. Durante absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45% com ampla variação interindividual de aproximadamente 20 – 65%.
- **Distribuição:** O etinilestradiol liga-se em grande proporção (aproximadamente 98%) e de forma inespecífica à albumina sérica e induz aumento nas concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de aproximadamente 2,8 – 8,6 L/kg.
- **Metabolismo:** O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de aproximadamente 2,3 - 7 mL/min/kg.
- **Eliminação:** Os níveis séricos do etinilestradiol diminuem em 2 fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de aproximadamente 1 hora e 10 – 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de 4:6. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.
- **Condições no estado de equilíbrio:** Considerando a variação da meia-vida da fase de disposição terminal do soro e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol no estado de equilíbrio são alcançados após aproximadamente uma semana.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos.

No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das seguintes condições:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item “Interações medicamentosas”).
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

Não prescreva este medicamento para mulheres com histórico de tromboembolismo venoso associado à gravidez ou ao uso de estrogênios exógenos, ou mesmo de causa desconhecida, a menos que estejam usando anticoagulantes.

Atenção: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento,

exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a paciente deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose ($< 0,05$ mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.

O TEV pode provocar risco para a vida da paciente ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna, dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada, descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM).

Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo, confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros

sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita; inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar, taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “CONTRAINDICAÇÕES”).

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m^2);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);

Fumar aumenta o risco deste medicamento causar problemas no coração e vasos sanguíneos.

- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja item “Gravidez e lactação”).

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes melitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral. Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose ($< 0,05$ mg de etinilestradiol).

Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo ($RR = 1,24$) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da usuária. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COC. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfíria; lupus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose ($< 0,05$ mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “CONTRAINDICAÇÕES” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos (veja subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Redução do controle do ciclo

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação, ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Gineste[®] é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Gineste[®], deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COCs antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

“Categoria X: Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Este

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

- Lactação

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite.

Alterações em exames laboratoriais

O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre Ginesse®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsossomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias deve utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se a necessidade de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a paciente deverá iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

- Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e

também, possivelmente, com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

- Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo: Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.
- Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos): inibidores potentes e moderados da CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja (“grapefruit”) podem aumentar a concentração plasmática de estrogênios ou de progestógenos, ou ambos.
- Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

Efeitos dos contraceptivos sobre outros medicamentos:

Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

“In vitro”, etinilestradiol é um inibidor reversível da CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo da CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol levou a nenhum ou pequeno aumento nas concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam), enquanto as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

Interações Farmacodinâmicas:

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir, e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes do limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas por HCV (veja item “4. Contraindicações”).

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15° a 30°C), em sua embalagem original. Proteger da umidade. Após aberto, manter o blíster no envelope de alumínio durante o período de uso. Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos redondos, de coloração branca, com as faces ligeiramente convexas, uma face lisa e outra possui a gravação SS. Livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2 – 3 dias após a ingestão do último comprimido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

Início do uso de Ginesse®

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Ginesse®

A usuária deve começar o uso de Ginesse® preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo utilizado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Ginesse®

A usuária poderá iniciar o uso de Ginesse® em qualquer dia no caso da minipílula ou no dia da retirada do implante ou do SIU ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de

minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de Ginesse®.

- Após abortamento de primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de Ginesse® imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

Para amamentação, veja o item “Gravidez e lactação”.

Após parto ou abortamento no segundo trimestre, a usuária deve ser aconselhada a iniciar o COC no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

Comprimidos esquecidos

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas:

- 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias;
- 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo- hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Esquecimento na 1ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido esquecido, todos os comprimidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Esquecimento na 3ª semana

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido, a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos.
- 2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no subitem “Comprimidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela.

Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

Gineste® é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

Não aplicável. Gineste® não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

Gineste® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “CONTRAINDICAÇÕES”.

- Pacientes com insuficiência renal

Gineste® não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9-REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas com o uso de Ginesse® são náuseas, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alterações de humor, dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Elas ocorrem em $\geq 1\%$ das usuárias. As reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso.

- Reações adversas:

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo MedDra	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido	
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca	
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	secreção vaginal, secreção das mamas
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios Vasculares			eventos tromboembólicos arteriais e venosos**

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

** - Frequência estimada de estudos epidemiológicos compreendendo um grupo de contraceptivos orais combinados.

- “Eventos tromboembólicos venosos e arteriais” resume as seguintes entidades médicas: oclusão de veia profunda periférica, trombose e embolia/oclusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/infarto do miocárdio/infarto cerebral e AVC não especificado como hemorrágico.

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são consideradas relacionadas ao grupo de contraceptivos orais combinados estão listadas abaixo (ver também os itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”):

Tumores:

- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- tumores hepáticos (benignos e malignos).

Outras condições

- mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada à otosclerose;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios das funções hepáticas;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica à insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma.

Interações



Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), (veja item “Interações medicamentosas”).

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

10-SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0390.0131

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300 - Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10



0800 025 0110
sac@fqm.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/05/2023.

Anexo B
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
05/02/2014	0091201/14-8	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	05/02/2014	0091201/14-8	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	–	Adequação à RDC 47/2009 conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	21 comprimidos revestidos
15/06/2015	0522438/15-1	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	15/06/2015	0522438/15-1	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	–	Adequação conforme a bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	21 comprimidos revestidos
25/09/2017	2016519/17-6	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	25/09/2017	2016519/17-6	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	Adequação conforme a bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	21 comprimidos revestidos
20/02/2018	0131727/18-0	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	20/02/2018	0131727/18-0	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	Inclusão da apresentação com 3 cartelas	VP e VPS	21 comprimidos revestidos 3 cartelas com 21 comprimidos revestidos

26/11/2020	4176403/20-0	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	-	-	-	VP: não houve alteração na bula do paciente VPS: Reações Adversas - Nota Técnica 60/2020	VPS	0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 21 0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 63
02/02/2022	0420842/22-1	(1808) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	7-Cuidados de armazenamento do medicamento; - Dizeres Legais	VP/VPS	0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 21 0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 63
07/08/2023	0819852/23-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	Inclusão da frase de intercambialidade	VP e VPS	0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 21 0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 63

07/08/2023	0820781/23-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	4-O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 21 0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 63
03/04/2024	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; Dizeres legais	VP e VPS	0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 21 0,075 MG + 0,020 MG COM REV CT BL AL PLAS INC - SACH CALEND X 63